

Швидке зниження артеріального тиску в пацієнтів з гострим внутрішньомозковим крововиливом

Anderson C. S., Heeley E., Huang Y. et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage // *New Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368 (25). — P. 2355—2365.

Frontera J. A. Blood pressure in intracerebral hemorrhage — how low should we go // *New England J. Med.* — 2013. — Vol. 368 (25). — P. 2426—2427.

Геморагічний інсульт з формуванням внутрішньомозкової гематоми — один з найбільш інвалідизувальних типів інсульту. Протягом першого місяця після судинної катастрофи рівень смертності становить 40%. Лише 12—39% пацієнтів залишаються функціонально незалежними. Результати останніх пілотних досліджень (INTERACT та ATACH) продемонстрували безпечність інтенсивного зниження систолічного артеріального тиску (САТ) у хворих з внутрішньомозковим крововиливом (ВМК), однак оптимальний рівень цільового артеріального тиску (АТ) та вплив гіпотензивної терапії на наслідки захворювання залишаються сумнівними та недостатньо вивченими.

C. S. Anderson та співавт. висвітлили результати рандомізованого мультицентрового дослідження INTERACT-2 (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage — Інтенсивне зниження АТ у гострий період ВМК). У дослідження залучили 2794 пацієнтів з гострим спонтанним ВМК та підвищеним САТ, госпіталізованих у перші 6 год від розвитку інсульту. Пацієнтів рандомізовано на дві групи: групу стандартної терапії з цільовим зниженням САТ до рівня < 180 мм рт. ст. та групу інтенсивного зниження АТ протягом 1 год з моменту госпіталізації з цільовим рівнем САТ < 140 мм рт. ст. Гіпотензивні препарати застосовували в гострий період лише внутрішньовенно (урапідил, нікардипін, німодипін, лабеталол, нітрогліцерин, фуросемід, нітропрусид, гідралазин та ін. на вибір лікаря). Досліджували функціональні наслідки через 3 міс та летальність хворих з геморагічним інсультом.

Результати дослідження продемонстрували, що інтенсивніше зниження САТ порівняно зі стандартною тактикою лікування супроводжувалося тенденцією до зменшення основного комбінованого показника смертності та частоти розвитку тяжкої інвалідності (3—6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна) на 13% (відношення шансів (ВШ) — 0,87; 95% довірчий інтервал (ДІ) — 0,75—1,01; $p = 0,06$). Статистично значущої різниці щодо частоти летальних наслідків або розвитку несмертельних тяжких побічних подій між групами не зафіксовано (11,9 проти 12,0% та 23,3 проти 23,6%, відповідно).

Редактор журналу «The New England Journal of Medicine» J. A. Frontera, яка надала коротке резюме-обговорення статті в цьому ж номері видання, зазначає, що причини поліпшення функціональних наслідків за інтенсивнішого зниження САТ залишаються невідомими. Різниці щодо приросту гематоми між двома групами не зафіксовано ($p = 0,27$). На думку J. A. Frontera, підвищений САТ може мати інші системні ефекти на організм, які впливають на функціональний наслідок. Не виключено, що у хворих з порушеною авторегуляцією високий САТ призводить до підвищення церебрального об'єму крові та, відповідно, до зростання внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). Недоліками цього дослідження є те, що: 1) дві третини хворих були китайцями (не виключено етнічні особливості азіатської популяції); 2) найчастіше як гіпотензивний препарат лікарі застосовували урапідил, який призначають у країнах Азії та Європи, однак у США його не використовують; 3) у 72% пацієнтів виявляли артеріальну гіпертензію. Переважали глибинні гематоми, малі за об'ємом (у середньому — 11 мл), — у 84% хворих з інсультом, що також могло вплинути на загальні результати; 4) відсутність абсолютних показників ВЧТ чи церебральної перфузії у пацієнтів, хоча 62% хворих отримували манітол, що свідчить опосередковано про наявність у них підвищеного ВЧТ чи нейровізуалізаційних ознак набряку мозку (пацієнти з високим ВЧТ — окрема категорія хворих, яким АТ необхідно знижувати дуже обережно, оскільки це може погіршувати центральний перфузійний тиск і посилювати ушкодження тканини перигематоми).

Нині триває дослідження ATACH-II (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage), яке є доповненням до INTERACT-2. Розподіл хворих на групи, первинні та вторинні кінцеві точки в дослідженнях ідентичні, однак у дослідженні ATACH-II застосовували єдиний гіпотензивний препарат — нікардипін. Результати очікують у 2016 р. На підставі даних дослідження INTERACT-2, можна стверджувати, що за відсутності ознак підвищеного ВЧТ безпечно та доцільно у хворих з ВМК знижувати САТ до цільового рівня 140 мм рт. ст. та нижче.

Пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія та ризик розвитку ішемічного інсульту

Kamel H., Elkind M. S.V., Bhave P.D. et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke // *Stroke*. — 2013. — Vol. 44. — P. 1550—1554.

Близько третини ішемічних інсультів залишаються криптогенними через неспроможність діагностичних методів виявити причину церебральної судинної події. Раніше вважали, що пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія (ПСВТ) — це патологія, яку найчастіше реєструють серед молодих та практично здорових пацієнтів. Однак останні популяційні дослідження засвідчили, що ПСВТ уражає переважно пацієнтів похилого віку з первинним ураженням серцево-судинної системи.

Американські вчені на чолі з Н. Kamel ідентифікували ПСВТ як новий потенційний чинник ризику розвитку інсульту. Науковці ретроспективно проаналізували дані всіх пацієнтів, які зверталися самостійно до лікаря або були госпіталізовані в ургентному порядку в госпіталі штату Каліфорнія у 2009 р. Серед 4 806 830 пацієнтів ПСВТ виявлено у 14 121 (0,29%), ішемічний інсульт, який розвинувся на 18-ту — 157-му добу після попереднього візиту до лікаря, — у 14 402 (0,30%). Кумулятивна частота інсульту у хворих з попередньо діагностованою ПСВТ становила 0,94% (95% ДІ 0,76— 1,16%) та була значно вищою порівняно з пацієнтами без ПСВТ — 0,21% (95% ДІ 0,21—0,22%). У моделях

пропорційних ризиків за Коксом з поправкою на потенційні демографічні показники та можливі фактори ризику дослідниками було показано, що ПСВТ незалежним чином асоціюється з підвищеним ризиком розвитку інсульту серед пацієнтів віком понад 65 років (скориговане ВШ 2,48; 95% ДІ 1,96—3,13) порівняно з пацієнтами віком менш ніж 65 років (скориговане ВШ 0,53; 95% ДІ 0,23—1,25). Кардіологами виявлено, що причини розвитку ПСВТ змінюються з віком. Якщо у молодих осіб основний механізм розвитку ПСВТ — ріентрі внаслідок анатомічних особливостей (наявність додаткових шляхів проведення через особливості ембріогенезу), то у хворих похилого віку — ектопічні автоматизми та механізми мікроріентрі внаслідок вікових змін в атріовентрикулярному вузлі, функціональної гетерогенності міокарда передсердя як результат його ушкодження, що зумовлює підвищений ризик розвитку ішемічного інсульту (ймовірно, через ті самі механізми, що і при фібриляції передсердь). Установлення механізмів розвитку — предмет майбутніх наукових досліджень з детальним обстеженням (трансезофагеальна ехокардіографія) та визначенням специфічних біомаркерів.

Ожиріння та порушене когнітивне функціонування в людей похилого віку: популяційне крос-секційне дослідження (NEDICES)

Benito-Leon J., Mitchell A. J., Hernandez-Gallego J., Bermejo-Pareja F. Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly: a population-based cross-sectional study (NEDICES) // *Eur. J. Neurol.* — 2013. — Vol. 20. — P. 899—906.

Надлишкова маса тіла та ожиріння — це не лише значний психологічний несприятливий чинник, а й підвищений ризик розвитку хронічних захворювань — остеоартрозу, цукрового діабету та деменції. Частка пацієнтів похилого та старечого віку з ожирінням в Іспанії становить 31,5% серед чоловіків та 40,8% серед жінок. Когнітивні функції пацієнтів похилого віку в літературі висвітлено недостатньо.

Когнітивні функції вивчено у 1949 пацієнтів (850 — з надлишковою масою тіла (індекс маси тіла (ІМТ) — 25,0—29,9 кг/м²), 592 — з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²), 507 осіб з групи контролю (ІМТ < 25 кг/м²)) віком понад 65 років, які проживають у центральних районах Іспанії. Застосовували тести для визначення швидкості мови та психомоторних реакцій, коротко- та довгострокової пам'яті,

опитувальник Mini-Mental State Examination з 37 підпунктами (37-MMSE). Регресійний аналіз з коригуванням результатів щодо віку, статі, освіти, прийому медикаментів, які можуть впливати на когнітивні здібності, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, деменції, куріння та прийому алкоголю виявив, що пацієнти з надлишковою масою тіла та ожирінням характеризуються статистично значущим погіршенням когнітивних функцій порівняно з групою контролю. Якщо серед пацієнтів з надлишковою масою тіла найнижчі показники отримано у 4 з 11 нейропсихологічних тестах, то у хворих з ожирінням — у 6 з 11. Можливо, надлишкова маса тіла призводить до появи мікроангіопатій унаслідок цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ураження білої речовини головного мозку, збільшення рівня лептину в крові.

Автоімунні захворювання в людей з розсіяним склерозом та їхніх родичів: систематичний огляд і метааналіз

Dobson R., Giovannoni G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis // *J. Neurol.* — 2013. — Vol. 260. — P. 1272—1285.

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне, переважно прогресивне захворювання центральної нервової системи, в основі розвитку якого лежать автоімунні реакції у відповідь на проникнення в організм невідомого антигена. Як і інші автоімунні захворювання, РС розвивається за умов впливу певного чинника навколишнього середовища в осіб з генетичною схильністю.

Англійські вчені R. Dobson та G. Giovannoni провели систематичний огляд досліджень за 1980—2013 рр., в яких вивчали взаємозв'язок між РС та іншими автоімунними захворюваннями (захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), цукровий діабет, запальні захворювання кишечника, псоріаз, ревматоїдний артрит та системний червоний вовчак). Пошук статей здійснювали з використанням електронних баз Pub Med та Web of Science. Результати аналізу продемонстрували збільшення частки автоімунних захворювань ЩЗ серед пацієнтів з РС (ВШ 1,66; $p < 0,00001$) та їхніх найближчих родичів (ВШ 2,38; $p < 0,00001$). Схожі асоціації виявлено для хворих на РС з підвищеним ризиком розвитку в них автоімунних запальних захворювань кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт) (ВШ 1,56; $p < 0,0001$) та псоріазу (ВШ 1,31; $p < 0,0001$), тоді як серед родичів цих пацієнтів подібного зв'язку не було. Поширеність ревматоїдного артриту чи системного червоного вовчака не була достовірно вищою серед пацієнтів з РС. Дослідження щодо цукрового діабету були вкрай гетерогенними та неоднорідними, що не дало змогу науковцям зробити точні висновки.

Автори статті рекомендують звертати увагу на можливі вияви дисфункції ЩЗ у хворих на РС та їхніх найближчих родичів. Симптоматика цієї супутньої патології часто може бути неспецифічною, зі «стертими» клінічними виявами, повільно прогресувати. Дослідження антитіл до клітин ЩЗ не можна застосовувати як рутинну методику у хворих на РС, оскільки, як демонструють останні дослідження, антитіла до клітин ЩЗ можуть бути наявними у здорових осіб (у середньому — у 12% пацієнтів) з нормальною функцією ЩЗ.

Автори статті рекомендують звертати увагу на можливі вияви дисфункції ЩЗ у хворих на РС та їхніх найближчих родичів. Симптоматика цієї супутньої патології часто може бути неспецифічною, зі «стертими» клінічними виявами, повільно прогресувати. Дослідження антитіл до клітин ЩЗ не можна застосовувати як рутинну методику у хворих на РС, оскільки, як демонструють останні дослідження, антитіла до клітин ЩЗ можуть бути наявними у здорових осіб (у середньому — у 12% пацієнтів) з нормальною функцією ЩЗ.

Взаємозв'язок між розсіяним склерозом і хронічним періодонтитом та курінням

Sheu J. -J., Lin H. -C. Association between multiple sclerosis and chronic periodontitis: a population-based pilot study // *Eur. J. Neurol.* — 2013. — Vol. 20. — P. 1053—1059.

Ramagopalan S. V., Lee J. D., Yee I. M. et al. Association of smoking with risk of multiple sclerosis: a population-based study // *J. Neurol.* — 2013. — Vol. 260. — P. 1778—1781.

Незважаючи на тривалу історію вивчення РС, причини його виникнення досі не відомі. Згідно із сучасною мультифакторною етіологією РС у розвитку захворювання певну роль відіграють генетична схильність і невідомий чинник навколишнього середовища (інфекційні агенти, географічна широта, недостатність вітаміну D, куріння).

Періодонтит — одна з найпоширеніших хронічних інфекцій у світі. Останнім часом встановлено, що герпесвіруси відіграють потенційну роль у розвитку цього захворювання. Китайські науковці на підставі обстеження 316 пацієнтів з РС та 1580 хворих з групи контролю, порівнянних за віком та співвідношенням статей, виявили наявність взаємозв'язку між періодонтитом та РС. Частота хронічного періодонтиту становила 25,6 та 15,4% відповідно ($p < 0,001$). Зазначена асоціація була характерна лише для пацієнтів жіночої статі.

Серед пацієнтів чоловічої статі з РС взаємозв'язок виявлено для куріння (як активного, так і пасивного). Канадське обстеження 3157 хворих на РС з та 756 осіб групи контролю виявило, що РС був більш поширеним серед пацієнтів чоловічої статі, які курили (ВШ 1,32; 95% ДІ 1,10—1,6; $p = 0,003$). Як імовірні причини впливу куріння на появу підвищеної схильності до розвитку РС вчені назвали оксид азоту, який входить до складу тютюнового диму, спричиняє демієлінізацію та загибель нейронів. Тканинні моделі демонструють негативний вплив куріння на імунну систему людини (активність Т- і В-лімфоцитів, природних кілерів). Куріння підвищує ризик розвитку інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів, а віруси, ймовірно, запускають каскад патологічних реакцій. Вчені не виявили негативного впливу куріння під час вагітності жінки на розвиток у її дитини в майбутньому РС.

Тимектомія: роль у лікуванні міастенії

Spillane J., Hayward M., Hirsch N. P. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis // J. Neurol. — 2013. — Vol. 260. — P. 1798—1801.

Тимектомію для лікування міастенії вперше застосували A. Vlalock та співавт. у 1939 р. На сьогодні в Європі та Америці рандомізованих досліджень щодо ефективності цієї процедури та наслідків оперативного втручання у віддалений період не проводили.

Заслужовують на увагу результати ретроспективного нерандомізованого дослідження, проведеного групою англійських учених на чолі з J. Spillane. Протягом 1999—2011 рр. у Національному госпіталі неврології та нейрохірургії Лондона 89 хворим з міастенією (II—III стадії за шкалою MGFA) було проведено видалення вилочкової залози через трансстернальний доступ. До операції 73 % пацієнтів отримували лікування преднізолоном (у середньому 28 мг), з них 21 % було додатково призначено азатіоприн, метотрексат чи мікофенолат, 27 % пацієнтів імуномодуляторну терапію регулярно не отримували. Гістологічно лише у 24 % випадків було виявлено тимому, у 48 % — гіперплазію, у 9 % — атрофію, у 19 % — нормальну структуру тимусу. Клінічні наслідки за період спостереження у цілому були сприятливими: у 34 % хворих —

повна стійка ремісія, у 33 % — фармакологічна ремісія, у 12 % — мінімальні вияви, у 13 % — поліпшення стану. Помер 1 % хворих. Відсутність змін — у 2 %, загострення захворювання — у 1 %. Втрачений зв'язок з 4 % хворих. Дозу кортикостероїдів, які приймали пацієнти після операції, зменшували поступово. При аналізі гістологічної структури залози та клінічних наслідків захворювання виявлено, що хворі з гіперплазією вилочкової залози мали значно кращі клінічні наслідки порівняно з рештою пацієнтів. Хворі з тимомою мали гірші результати хірургічного втручання порівняно з пацієнтами без тимоми, однак тимектомія залишається методом лікування пацієнтів зі злоякісною пухлиною вилочкової залози через ризик прогресування росту та метастатичного поширення новоутворення. Отже, шанси на повну ремісію зростають з часом після операції та є вищими для пацієнтів з гіперпластичною перебудовою паренхіми вилочкової залози. Оперативне лікування та післяопераційну допомогу слід надавати у спеціалізованих реанімаційних відділеннях для зменшення частоти ускладнень.

Підготувала К.В. Антоненко