

Підвищений ризик розвитку раку молочної залози у пацієнтів з розсіяним склерозом: національне популяційне когортне дослідження

Sun L.-M., Lin C.-L., Chung C.-J. et al. Increased breast cancer risk for patients with multiple sclerosis: a nationwide population-based cohort study // *Eur. J. Neurol.* — 2014. — Vol. 21 (2). — P. 238—244.

Розсіяний склероз (РС) — демієлінізуювальне аутоімунне захворювання, яке вражає центральну нервову систему. Більшість джерел літератури повідомляють про те, що пацієнти, хворі на РС, не мають підвищеного ризику розвитку раку загалом або характеризуються нижчим ризиком захворіти на онкологічні захворювання. Лише деякі автори на підставі нечисленних власних спостережень висловлюють припущення про можливий взаємозв'язок між РС та назофарингеальною карциномою, лімфомаю, пухлинами головного мозку та раком молочної залози.

У лютневому номері Європейського неврологічного журналу за 2014 р. опубліковано несподівані висновки вчених з Тайваню, які проаналізували дані 1292 пацієнтів з РС з бази національної медичної страхової системи за період 1997—2010 рр. Як відомо, ризик розвитку РС серед пацієнтів тайванської популяції є одним з найнижчих у світі —

1,9 випадку на 100 тис. населення. В дослідженні кожен пацієнт з РС був випадковим чином порівняний з чотирма пацієнтами з групи контролю (без РС), зіставними за віком та статтю. Отримані результати засвідчили, що ризик розвитку злоякісних онкологічних захворювань серед хворих на РС був на 85 % вищим порівняно з групою контролю (скориговане відношення ризиків (ВР) — 1,85; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 1,26—2,74), особливо раку молочної залози — майже вдвічі (ВР — 2,23, 95 % ДІ 1,11—4,46).

Причини невідповідності результатів дослідження даним попередніх робіт автори вбачають у генетичних та етіологічних особливостях Тайваню. Автори наголошують на необхідності проведення масштабних досліджень, які допоможуть з'ясувати питання щодо взаємозв'язку РС з розвитком онкологічних захворювань.

Частота розвитку артеріального ішемічного інсульту серед дитячого населення, клінічні вияви та чинники ризику: проспективне популяційне дослідження

Mallick A. A., Ganesan V., Kirkham F. J. et al. Childhood arterial ischemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study // *Lancet Neurol.* — 2014. — Vol. 13. — P. 35—43.

У Великій Британії проведено масштабне дослідження поширення артеріального ішемічного інсульту в дитячій популяції. Протягом року в дослідження було введено 96 дітей віком від 29 днів до 16 років з нейровізуалізаційно підтвердженим артеріальним ішемічним інсультом. Частота розвитку інсульту становила 1,6 випадку на 100 тис. дитячого населення щорічно, причому інсульти частіше розвивалися у дітей віком менше 1 року — 4,4 випадку на 100 тис. населення. Статевих відмінностей щодо поширення інсультів не зафіксовано, однак виявлено підвищений ризик розвитку судинних подій серед азіатів (у більшості випадків причиною була наявність залізодефіцитної анемії) та представників негроїдної раси (висока поширеність серповидноклітинної анемії) порівняно з європейцями. Клінічно у 85 % випадків інсульт манифестував вогнищевою неврологічною симптоматикою (найчастіше — геміпарезами (72 %)). Судоми

превалювали серед дітей віком менше 1 року (75 % випадків), тоді як головний біль виявляли частіше у дітей віком понад 5 років ($p < 0,0001$). 3-поміж чинників ризику переважали артеріопатія (у третини пацієнтів) з наявною супутньою інфекцією, хронічні системні захворювання крові або сполучної тканини — у 25 % випадків, кардіальна патологія — у 23 %, порушення в системі гемостазу — у 5 %, атеросклеротичні чинники ризику (артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет (ЦД) 1 типу) — у 2 %. Незважаючи на всебічне обстеження, у 17 % випадків причина інсульту залишалася неуточненою. Підвищена настороженість педіатрів та дитячих неврологів щодо артеріального ішемічного інсульту, повне клініко-нейровізуалізаційне обстеження сприятимуть поліпшенню діагностики та лікування цього захворювання. Уточнення чинників ризику в кожному випадку необхідне для проведення активної вторинної профілактики.

Аполіпопротеїн Е, статини та ризик розвитку геморагічного інсульту

Woo D., Deka R., Falcone G. J. et al. Apolipoprotein E, statins, and risk of intracerebral hemorrhage // *Stroke*. — 2013. — Vol. 44. — P. 3013—3017.

Нині актуальним є з'ясування складного взаємозв'язку між високим рівнем холестерину, прийомом статинів та ризиком розвитку внутрішньомозкового геморагічного інсульту. З огляду на дані щодо асоціації алелів гена apoE (apoE2 та apoE4) з підвищеним ризиком лобарної гематоми D. Woo та співавт. вирішили проаналізувати взаємозв'язок між генотипом apoE та прийомом статинів, а також між генотипом apoE і гіперхолестеринемією. В дослідження залучено дві когорти пацієнтів: основну — 558 хворих з геморагічним паренхіматозним інсультом та 1444 пацієнти з групи контролю; відтворювальну — 1020 пацієнтів з геморагічним інсультом та 382 хворих з групи контролю. Наявність гіперхолестери-

немії супроводжувалася зниженим ризиком розвитку нелобарних внутрішньомозкових гематом. Прийом статинів не впливав на результати. Однак при детальному аналізі в підгрупах пацієнтів залежно від генотипу виявлено, що пацієнти з генотипом apoE4/E4 та apoE2/E4, які приймали статини, мали статистично значущий підвищений ризик розвитку лобарних гематом. При цьому автори зазначають, що дослідження має низку обмежень, зокрема не було враховано загальний ліпідний профіль, кількість пацієнтів зі специфічними apoE генотипами була незначною. Очікуються подальші дослідження для уточнення ризиків розвитку геморагічного інсульту з обов'язковим генотипуванням пацієнтів.

Рівні глюкози та ризик розвитку деменції

Crane P. K., Walker R., Hubbard R. A. et al. Glucose levels and risk of dementia // *New Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369. — P. 540—548.

Оскільки вік вважається вагомим і незалежним чинником ризику когнітивних розладів і деменції, частка хворих з такими розладами зростає одночасно зі збільшенням кількості людей похилого віку. За даними статистики, від 5 до 25% осіб похилого і старечого віку мають тяжкі когнітивні порушення (деменцію). ЦД розглядають як найважливішу нозологічну причину зниження когнітивних функцій.

Обстежено 2067 пацієнтів віком 65 років і старших без виявів деменції на момент залучення у дослідження (232 хворих з ЦД та 1835 — без ЦД, середній вік — 76 років). Протягом періоду спостереження (в середньому — 6,8 року) деменція розвинулася у 524 хворих (у 74 з ЦД та у 450 без ЦД).

Вченими виявлено, що підвищений рівень глюкози був пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку деменції не лише серед пацієнтів з ЦД (скориговане ВР — 1,4; 95% ДІ 1,12—1,76 для рівня глюкози натще 10,5 ммоль/л порівняно з 8,9 ммоль/л), а й серед хворих, у яких виявлено порушення толерантності до глюкози (ВР — 1,18; 95% ДІ 1,04—1,33 для рівня глюкози натще 6,4 ммоль/л порівняно з 5,5 ммоль/л). На думку дослідників, патогенетичні механізми розвитку деменції у пацієнтів з гіперглікемією пов'язані з ураженням судин мікроциркуляторного русла головного мозку, розвитком інсулінорезистентності. Отже, не лише ЦД, а й підвищений рівень глюкози крові натще є чинником ризику розвитку деменції.

Леводоба, вітаміни, старіння та нейропатії при хворобі Паркінсона

Rajabally Y., Martey J. Levodopa, vitamins, ageing and the neuropathy of Parkinson's disease // *J. Neurol.* — 2013. — Vol. 260 (11). — P. 2844—2848.

Останні контрольовані дослідження продемонстрували вищу частоту нейропатій серед пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП), зокрема серед тих, які приймали леводопу, порівняно з пацієнтами, зіставними за віком та статтю, без прийому препаратів-попередників дофаміну в анамнезі. Механізм ураження нервів пояснюють порушенням ме-

таболізму вітаміну В₁₂, яке виникає внаслідок тривалого прийому леводопи.

Клінічний та статистичний аналіз 70 пацієнтів з ХП, проведений науковцями, виявив позитивну кореляцію нейропатій з прийомом леводопи (p = 0,046), віком пацієнтів (p = 0,005) та зниженням рівня фолієвої кислоти у сироватці крові пацієнтів.

ентів менш ніж 10 мг/л ($p = 0,003$). Тривалість захворювання не впливала на частоту виявлення нейропатій. Автори висловлюють припущення, що

призначення фолієвої кислоти додатково до вітаміну B_{12} може запобігти розвитку нейропатій у пацієнтів з ХП.

C-реактивний білок прогнозує збільшення гематоми при паренхіматозному геморагічному інсульті

Napoli M. D., Parry-Jones A. R., Smith C. J. et al. C-reactive protein predicts hematoma growth in intracerebral hemorrhage // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45. — P. 59—65.

Частка спонтанного паренхіматозного геморагічного інсульту становить 10—20% у структурі інсультів з високим рівнем смертності пацієнтів, які вижили. Раннє збільшення гематоми трапляється у 20—40% випадків спонтанного внутрішньомозкового крововиливу та є основним чинником раннього погіршення стану і поганих клінічних наслідків. Чинники запалення, такі як підвищення температури тіла, збільшена кількість лейкоцитів, інтерлейкіну-6 та фібриногену, асоційовані з гіршим короточасним клінічним наслідком. C-реактивний білок (С-РБ), синтез якого пов'язаний з інтерлейкіном-6, впливає на рівень смертності при геморагічному інсульті, однак його взаємозв'язок з раннім збільшенням гематоми досліджений недостатньо.

Автори дослідження вимірювали рівень сироваткового С-РБ протягом 6 год після розвитку інсульту у 399 пацієнтів зі спонтанними паренхіматозними крововиливами. Первинною кінцевою точкою було раннє збільшення гематоми (збільшення абсолютної величини $> 12,5 \text{ см}^3$ або відносного розміру $> 33\%$), вторинною — раннє неврологічне погіршення, підтверджене зниженням балів

за шкалою ком Глазго (≥ 3 бали для некоматозних пацієнтів, ≥ 2 бали для хворих у стані коми), поява нових вогнищевих неврологічних симптомів під час неврологічного обстеження чи клінічних симптомів дислокації головного мозку та зростання рівня 30-денної смертності.

Раннє збільшення гематоми зафіксоване у 25,8% пацієнтів, раннє неврологічне погіршення — у 19,3%. Рівень смертності на 30-ту добу — 31,8%. Проведений множинний регресійний аналіз продемонстрував, що рівень С-РБ у плазмі крові $> 10 \text{ мг/л}$ незалежно прогнозує раннє збільшення гематоми (відношення шансів (ВШ) — 4,71; 95% ДІ 2,75—8,06, $p < 0,0001$) та раннє неврологічне погіршення (ВШ — 2,7; 95% ДІ 1,50—4,84, $p < 0,0009$). Експериментальні дослідження виявили, що С-РБ стимулює розвиток запального процесу, активує мікроглію та комплемент С3, пошкоджує гематоенцефалічний бар'єр, призводячи до посиленого набряку головного мозку. Однак механізми взаємозв'язку між С-РБ та збільшенням розміру гематоми потребують вивчення в експериментальних та клінічних дослідженнях.

Метаболічні механізми впливу індексу маси тіла, надлишкової маси тіла й ожиріння на ішемічну хворобу серця та інсульт: об'єднаний аналіз 87 проспективних когорт з 1,8 млн учасників

The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects). Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1,8 million participants // *The Lancet*. — 2014. — Vol. 383. — P. 970—983.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт на сьогоднішній день є провідними причинами смертності в світі. Індекс маси тіла (ІМТ) — важливий показник ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Останніми десятиліттями спостерігається зростання середньої величини ІМТ та ЦД і зниження артеріального тиску (АТ) і рівня холестерину крові. Ме-

тою проведеного дослідження було визначити, якою мірою вплив ІМТ на ризик розвитку ІХС та інсульту опосередковано через АТ, рівень холестерину та глюкози, а також визначити, наскільки ці чинники є незалежними.

Проаналізовано 97 проспективних когортних досліджень з 1,8 млн учасників за період 1948—

2005 рр. Виявлено 57 161 випадок ІХС та 31 093 випадки інсульту. Критерії вилучення: вік менше 18 років, ІМТ нижче за 20 кг/м², наявність ІХС та інсульту в анамнезі. Відкориговане ВР на кожні 5 кг/м² підвищення ІМТ для ІХС становило 1,27 (95 % ДІ 1,23—1,31), для інсульту — 1,18 (95 % ДІ 1,14—1,22). Додаткова поправка на метаболічні чинники зменшила значення ВР до 1,15 (95 % ДІ 1,12—1,18) та 1,04 (95 % ДІ 1,01—1,08) відповідно. Це означало, що 46 % (95 % ДІ 42—50) додаткового ризику розвитку ІХС та 76 % (95 % ДІ 65—91) — інсульту опосередковано трьома зазначеними метаболічними чинниками. Надлишкова маса тіла (ІМТ ≥ 25, але < 30 кг/м²) та ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) статистично значущо підвищували ризик розвитку

ІХС та інсульту порівняно з нормальною масою тіла (ІМТ ≥ 20, але < 25 кг/м²), при цьому 50 % (95 % ДІ 44—58) додаткового ризику, пов'язаного з надлишковою масою тіла, та 44 % (95 % ДІ 41—48) додаткового ризику, пов'язаного з ожирінням, опосередковувалися трьома метаболічними чинниками. Аналогічні показники для інсульту становили 98 % (95 % ДІ 69—155) та 69 % (95 % ДІ 64—77) відповідно. Автори дійшли висновку, що заходи, спрямовані на зниження високих рівнів АТ, холестерину та глюкози, сприятимуть зменшенню додаткового ризику ІХС та інсульту, зумовленого високою величиною ІМТ. Якщо при ІХС додатковий ризик зменшуватиметься наполовину, то при інсульті, асоційованому з підвищеним ІМТ, — на дві третини.

Ефект вітаміну Е та мемантину на функціональне погіршення при хворобі Альцгеймера

Dysken M. W., Sano M., Asthana S. et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease // JAMA. — 2014. — Vol. 311 (1). — P. 33—44.

Хвороба Альцгеймера (ХА) характеризується поступовим прогресуванням погіршення пам'яті та інших інтелектуальних функцій. В основі захворювання — комплекс порушень у головному мозку, які призводять до прогресування загибелі нервових клітин. Донедавна допомога хворим на ХА зводилася до організації догляду за ними. Останніми десятиліттями розроблено і впроваджено в практику низку лікарських засобів, ефективність та безпеку яких при лікуванні ХА підтверджена численними клінічними випробуваннями.

Американські науковці на чолі з М. W. Dysken провели 4-річне рандомізоване плацебоконтрольоване дослідження для з'ясування ефективності вітаміну Е та мемантину щодо сповільнення прогресування ХА легкого та середнього ступеня тяжкості у 613 пацієнтів (оцінка за шкалою MMSE — від 12 до 26 балів), які приймали інгібітори ацетилхолінестерази. Хворих розподілено на чотири групи, яким додатково призначали: желатинові капсули α-токоферолу (вітамін Е) у дозі 2000 МО/добу,

мемантин у дозі 20 мг/добу, комбінацію цих препаратів чи плацебо.

Отримані результати засвідчили, що призначення високої дози вітаміну Е пацієнтам з ХА сприяє сповільненню прогресування захворювання на 19 % щорічно порівняно з групою плацебо, у кінці періоду спостереження (2,3 року) різниця в оцінці за шкалою функціонування була на 3,15 бала вищою (95 % ДІ 0,92—5,39). Ані мемантин, ані комбінація вітаміну Е та мемантину не продемонстрували клінічних переваг порівняно з групою плацебо. Ймовірно, при комбінації мемантину та α-токоферолу нівелюється антиоксидантний ефект вітаміну Е, хоча це питання ще не з'ясовано. Прийом великих доз вітаміну Е був безпечним для пацієнтів. Інфекційні захворювання частіше траплялися в групі хворих, які приймали мемантин чи комбінацію препаратів. Отже, додаткове до антихолінестеразних препаратів призначення вітаміну Е при ХА легкого та середнього ступеня тяжкості є обгрунтованим.

Підготувала К. В. Антоненко