

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у листопаді 2004 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік**

Том 19, № 6, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI





МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 19, № 6, 2023

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Передплатний індекс: 91338

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

*Specialized reviewed
practical scientific journal*



Співзасновники: Харківська медична академія післядипломної освіти, Донецький національний медичний університет, Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купрінено Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передлати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

**З питань розміщення реклами й інформації
про лікарські препарати:**

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 26.11.2020 № 1471. Категорія Б.

Українською та англійською мовами

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації
КВ № 21281-11081 ПР. Видано Державною реєстраційною службою України
26.03.2015 р.*

*Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 6,28.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2023-inj-140.*

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
PO 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Tel. +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»)
<http://inj.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Марина Анатоліївна ТРИЩИНСЬКА

(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)

Волошина Н.П. (Харків, Україна)

Головченко Ю.І. (Київ, Україна)

Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко А.Є. (Харків, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Кузнецов В.В. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Мальцев Д.В. (Київ, Україна)

Мартинюк В.Ю. (Київ, Україна)

Міщенко В.М. (Харків, Україна)

Морозова О.Г. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрнич Т.І. (Львів, Україна)

Пашковський В.М. (Чернівці, Україна)

Поліщук М.Є. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Стоянов О.М. (Одеса, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Фартушна О.Є. (Київ, Україна)

Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)

Curatolo Paolo, MD (Italy)

Dafin F. Muresanu (Romania)

Dulak Oliver, MD, PhD (France)

Eeg Olofsson Orvar, MD, PhD (Sweden)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних назв та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2023
© Донецький національний медичний університет, 2023
© Заславський О.Ю., 2023

Зміст

Оригінальні дослідження

Сабовчик А.Я., Орос М.М.

Вплив вираженості поліневропатії на нервову провідність та больовий синдром у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 161

Ткаченко О.В., Демидас О.В.

Деякі неврологічні й лабораторні показники при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки в стадії загострення залежно від наявності в пацієнтів *Helicobacter pylori* 167

Дуве Х.В.

Поліморфізм генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів із хронічною судинною енцефалопатією: асоціація з нейровізуалізаційними змінами й когнітивним функціонуванням..... 174

Огляд

Зозуля І.С., Волосовець А.О., Бойко А.В.

Цільовий рівень артеріального тиску у пацієнтів в до- та післяінсультний період: особливості антигіпертензивної терапії залежно від ступеня артеріальної гіпертензії (огляд літератури) 181

Практикуючому неврологу

Трищинська М.А., Дубинецька В.М.

Неврально-аміотрофія Шарко — Марі — Тута (клінічний випадок) ... 184

Памяті вченого

Сіделковський О.

Герої не вмирають..... 191

Contents

Original Researches

A. Ya. Sabovchyk, M. M. Oros

The effect of polyneuropathy severity on nerve conduction and pain syndrome in patients with type 2 diabetes 161

O. V. Tkachenko, O. V. Demydas

Some neurological and laboratory indexes in active duodenal ulcer depending on *Helicobacter pylori* presence 167

K. V. Duve

ACE and *AT2R1* gene polymorphism in patients with chronic vascular encephalopathy: association with neuroimaging changes and cognitive functioning..... 174

Review

I. S. Zozulya, A. O. Volosovets, A. V. Boiko

Target blood pressure level in patients in the pre- and post-stroke period: features of antihypertensive therapy depending on the stage of hypertension (literature review) 181

To Practicing Neurologist

M. A. Trishchynska, V. M. Dubynetska


Neural amyotrophy of Charcot-Marie-Tooth (clinical case)..... 184

To the Memory of the Scientist

A. Sidelkovskiy

Heroes don't die 191

УДК 616.833-036.1-092-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.6.2023.1016>Сабовчик А.Я.^{1, 2} , Орос М.М.¹¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород, Україна²КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» ЗОР, м. Ужгород, Україна

Вплив вираженості поліневропатії на нервову провідність та больовий синдром у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2023;19(6):161-166. doi: 10.22141/2224-0713.19.6.2023.1016

Резюме. Актуальність. Стаття присвячена дослідженню зв'язку між показниками нервової провідності та вираженістю поліневропатії у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2. Вивчено вплив рівня вираженості поліневропатії на нервову провідність, а також розглянуто вплив інсулінотерапії на ці показники. **Мета:** визначити вплив вираженості поліневропатії та потреби в додатковому введенні інсуліну у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 на показники нервової провідності та розвиток больового синдрому. **Матеріали та методи.** Обстежено 80 пацієнтів з цукровим діабетом типу 2, серед них 49 чоловіків та 31 жінка. Усім досліджуваним пацієнтам проведено загальноклінічні та біохімічні лабораторні дослідження для оцінки кровотворної системи, печінки, нирок, жирового та вуглеводного обміну. За рівнем С-пептиду визначалась потреба в інсулінотерапії. Для верифікації діагнозу діабетичної поліневропатії оцінювали скарги, дані клінічного огляду та інструментального обстеження. Бралися до уваги основні показники нервової провідності при визначенні поліневропатичних розладів, а саме: peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV), sensory nerve action potential (SNAP) литкового нерва, sensory nerve conduction velocity (SNCV) литкового нерва. **Результати.** Було виявлено залежність показників нервової провідності від ступеня вираженості поліневропатії, показник моторної провідності PMNCV був найнижчим у групі із вираженою поліневропатією. Також була встановлена залежність рівня сенсорних показників SNAP та SNCV від вираженості поліневропатії, швидкість нервової провідності зменшується при більшій її вираженості. Встановлено вплив вираженості поліневропатії на больову чи безбольову форму. Серед пацієнтів із вираженою поліневропатією частіше спостерігалася больова форма. Не було встановлено взаємозв'язку між впливом потреби в інсулінотерапії на больову чи безбольову форму поліневропатії. **Висновки.** Показники нервової провідності залежать від ступеня вираженості поліневропатії. Наявність та вираженість больового синдрому прямо залежить від вираженості поліневропатії. Потреба у додатковому введенні інсуліну впливає на сенсорні показники, проте не має впливу на розвиток больової форми поліневропатії.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична поліневропатія; нервова провідність; інсулінозалежність

Вступ

Цукровий діабет є однією з найбільших глобальних проблем охорони здоров'я, що накладає значний тягар на громадське здоров'я та соціально-економічний розвиток.

За сучасними оцінками, у світі налічується більше ніж 450 мільйонів людей з діабетом. Очікується, що до

2045 року кількість зросте до 690 мільйонів. Стверджується, що майже половині всіх людей, що живуть з діабетом (49,7%), не встановлено діагноз [1].

Недостатня діагностика діабету призводить до того, що більшість ускладнень, як-от діабетична поліневропатія, ретинопатія, нефропатія, виявляються на пізніх стадіях, що негативно впливає на процес лікування.



© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Орос Михайло Михайлович, доктор медичних наук, професор, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії, медичний факультет, Ужгородський національний університет, пл. Народна, 1, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: mihoros@meta.ua

For correspondence: Mykhailo Oros, MD, PhD, Professor, Department of neurology, neurosurgery and psychiatry, medical faculty, Uzhhorod National University, Narodna sq., 1, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: mihoros@meta.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

Діабетична поліневропатія (ДПН) є одним з найпоширеніших ускладнень діабету як типу 1, так і типу 2 і, за різними даними, зустрічається у 30–50 % пацієнтів [1, 2].

Наслідки поліневропатії, як-от невропатичний біль, порушення чутливості у кінцівках, формування діабетичної стопи з подальшою ампутацією нижніх кінцівок, суттєво впливають на якість життя пацієнтів та підсилюють значний особистісний, соціальний та фінансовий тягар, створений діабетом. Так, невропатичний біль має суттєвий вплив на якість життя, впливає на функціональність та психологічний стан хворого [3]. Водночас ДПН є основною причиною виразки стопи і зумовлює до 50–75 % усіх нетравматичних ампутацій стопи із суттєвим показником смертності протягом наступних 5 років [4, 5].

Часто ДПН діагностується на пізній стадії, коли зміни уже необоротні, що призводить до значних складнощів у лікуванні та профілактиці подальших ускладнень. Причиною цього є відсутність вчасного систематичного скринінгу, що міг би виявляти ускладнення на більш ранніх стадіях [6, 7].

Стає очевидним, що порівняно з успіхом таких скринінгових методів, як конфокальна мікроскопія роگیвки (CCM) для оцінки мікроангіопатії очей при діабеті, існує незадоволена потреба в об'єктивному надійному способі для раннього виявлення ДПН. Клінічні тести, зокрема кількісна оцінка чутливості (QST), Neuropathy Disability Score (NDS) та Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), монофіламентний тест, часто є суб'єктивними та не дають можливості коректно оцінити стан ушкоджених нервів та порушення їх функції [8].

Біопсія шкіри водночас є дорогою інвазивною процедурою, яку неможливо інтегрувати як скринінговий метод діагностики.

Саме тому оцінка нервової провідності — електронейрографія вийшла на перше місце та стала золотим стандартом у діагностиці ДПН через очевидні переваги щодо об'єктивності, чутливості, неінвазивності та малого коефіцієнта варіації отриманих результатів. Проте залишається відкритим питання, чи можна використовувати оцінку нервової провідності як самостійний скринінговий метод, чи варто інтерпретувати його в контексті більш широкої діагностики інших метаболічних порушень, зумовлених діабетом [9, 10].

ДПН у першу чергу вражає дрібні немієлінізовані та тонко-мієлінізовані волокна С- та Ад-типу, що забезпечують сприйняття температури та болю, автономну регуляцію [14]. Їх ураження є ключовим фактором у формуванні діабетичної стопи. Ушкодження дрібних волокон передують ураженню великих нервів, а невиражена дегенерація нервових волокон спостерігається і на стадії предіабету [17].

Вважається, що основну роль у розвитку ДПН відіграє агресивна дія хронічної гіперглікемії [15]. Гіперглікемія змінює метаболізм нерва у декількох напрямках. Накопичення глюкози і фруктози в периферичних

нервах, одночасно з ішемією, зумовленою ангіопатією та виснаженням ферментів, необхідних для окиснення глюкози, лежать в основі активації альтернативних шляхів метаболізму глюкози — поліолового, гексозамінового та пентозного. Шляхом конкурентного інгібування таурину та міоїнозиту і підвищення активності сорбітолового шляху та збільшення експресії цитокінів порушуються різні ланки функціонування нервової клітини, що веде до порушення проведення нею імпульсу та подальшого руйнування [16].

Відповідно, посилений контроль рівня глікемії суттєво знижує ризик розвитку ДПН у пацієнтів з ЦД типу 1 порівняно зі стандартним лікуванням.

Натомість такий спосіб корекції гіперглікемії не мав статистично значимих результатів у пацієнтів з ЦД типу 2, що може вказувати на більшу багатфакторність розвитку ДПН у цієї групи пацієнтів [12]. Патогенез ДПН складний та переплітається з іншими метаболічними порушеннями, зумовленими розвитком діабету, як-от збільшення рівня холестерину, тригліцеридів, метаболічним синдромом [11].

До прикладу, високий індекс маси тіла та гіпертригліцеридемія є значними факторами ризику формування ДПН у пацієнтів з ЦД типу 2 незалежно від контролю рівня глюкози [13].

Чимало досліджень намагались виявити фактори, що впливають на ризик розвитку ДПН, та біомаркери, які можна використати як скринінговий метод для оцінки прогресування. Вівся пошук як біохімічних показників, що вказували на ризик розвитку та прогресування ДПН, так і результатів оцінки нервової провідності, які можна використати у тому ж контексті. Однак значення зв'язків між цими різними методами та їхніми параметрами не було визначено в існуючих дослідженнях.

Таким чином, дослідження, які будуть включати порівняння та оцінку вказаних методів обстеження, можуть розкрити нові шляхи раннього виявлення ДПН, а також виявити групи пацієнтів високого ризику, які потребують корекції наявних порушень для запобігання їх прогресуванню.

Мета: визначити вплив вираженості поліневропатії та потреби в додатковому введенні інсуліну у пацієнтів із ЦД типу 2 на показники нервової провідності та розвиток больового синдрому.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі неврологічного та ендокринологічного відділень КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» ЗОР у період з серпня 2022 р. по травень 2023 р. Було обстежено 80 пацієнтів з цукровим діабетом типу 2, серед них 49 (61,3 %) чоловіків та 31 (38,7 %) жінка. Середній вік — $53,70 \pm 7,64$ року.

За допомогою критерію Шапіро — Уїлка та графіка Q-Q перевірялася правильність розподілу пацієнтів. Усі пацієнти (n = 80) були розділені на 4 групи залежно від вираженості поліневропатії, а саме: виражена (група 1), помірна (група 2), легка (група 3), немає (група 4).

па 4), що визначалося за допомогою Toronto clinical neuropathy score.

У групу із вираженою поліневропатією ввійшли 29 пацієнтів (36,7 %), помірна поліневропатія була наявна у 22 пацієнтів (27,8 %), легка — у 18 пацієнтів (21,5 %), без невропатії — 11 (13,9 %). Середній вік пацієнтів у групі 1 становив $56,00 \pm 6,29$, у групі 2 — $52,40 \pm 7,81$, у групі 3 — $54,00 \pm 6,11$, у групі 4 — $49,7 \pm 11,0$, а середня тривалість захворювання по групах відповідно $11,2 \pm 5,9$, $7,45 \pm 4,15$, $8,06 \pm 5,87$, $8,27 \pm 4,47$. Індекс маси тіла (ІМТ) у групах 1, 2, 3 та 4 був відповідно $29,30 \pm 4,57$, $30,50 \pm 4,25$, $31,20 \pm 4,88$ та $30,70 \pm 4,54$, а глікозильований гемоглобін (HbA1c) — $9,94 \pm 2,19$, $9,89 \pm 2,33$, $8,14 \pm 1,41$, $8,42 \pm 1,38$. Рівень тригліцеридів по групах становив $1,61 \pm 0,98$, $2,25 \pm 1,45$, $1,85 \pm 0,80$, $2,11 \pm 0,64$ відповідно до порядковості груп, а загального холестерину — $4,91 \pm 1,44$, $5,34 \pm 1,80$, $5,61 \pm 1,50$, $4,92 \pm 1,50$. Ще одним показником, який був врахований для характеристики груп, була ШКФ, яка для досліджуваних груп становила $85,1 \pm 18,8$, $86,6 \pm 19,6$, $81,0 \pm 15,0$ та $92,9 \pm 19,6$. За рівнем С-пептиду визначалась потреба в інсулінотерапії для груп пацієнтів, яка становила для групи 1 — 20 пацієнтів (42,6 %), для групи 2 — 13 пацієнтів (27,7 %), для групи 3 — 9 (19,1 %) та для групи 4 — 5 пацієнтів (10,6 %).

Перед початком дослідження пацієнти були ознайомлені з метою та умовами проведення даної роботи. Усі обстежувані підписали інформовану згоду щодо

проведення діагностичних процедур, методика проведення яких відповідала вимогам Гельсінської декларації прав людини 1975 року та її переглянутої версії 1983 року, а також Європейській конвенції з прав людини та біомедицини і законодавства України.

У це дослідження включалися пацієнти віком 18–70 років із встановленим діагнозом цукрового діабету типу 2. Критеріями виключення були зловживання токсичними речовинами та алкоголем, автоімунні, онкологічні процеси та вірусні гепатити в анамнезі.

Усім обстеженим проводили загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні дослідження. При антропометричному дослідженні визначали зріст та масу, в подальшому розраховували ІМТ згідно з формулою $ІМТ = m/h^2$ (кг/м²), де m — маса тіла в кілограмах, h — висота тіла в метрах.

Усім досліджуваним пацієнтам проведено загальноклінічні та біохімічні лабораторні дослідження, які вказують на функціональний стан кровотворної системи, печінки, нирок, жирового та вуглеводного обміну.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначалася за допомогою калькулятора СКД-ЕРІ, що враховує рівень креатиніну (в мкмоль/л), вік пацієнта, стать та расу.

Для верифікації діагнозу ДПН звертали увагу на характер скарг, дані клінічного огляду та інструментального обстеження. За допомогою Toronto clinical neuropathy score встановлено наявність поліневропатії

Таблиця 1. Характеристика досліджуваних груп

Демографічні, антропометричні та клініко-лабораторні показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Відмінність між групами
Стать, n (%)					
Чоловіча	17 (34,7)	13 (26,5)	11 (22,4)	8 (16,3)	$\chi^2 = 0,73$, $p = 0,86$
Жіноча	12 (38,7)	9 (29,0)	7 (22,6)	3 (9,7)	
Разом	29 (36,7)	22 (27,8)	18 (21,5)	11 (13,9)	
Вік, роки	$56,00 \pm 6,29$	$52,40 \pm 7,81$	$54,00 \pm 6,11$	$49,7 \pm 11,0$	$F = 1,74$, $p = 0,18$
Стаж хвороби, роки	$11,2 \pm 5,9$	$7,45 \pm 4,15$	$8,06 \pm 5,87$	$8,27 \pm 4,47$	$F = 2,47$, $p = 0,079$
ІМТ, кг/м ²	$29,30 \pm 4,57$	$30,50 \pm 4,25$	$31,20 \pm 4,88$	$30,70 \pm 4,54$	$F = 0,69$, $p = 0,56$
HbA1c, %	$9,94 \pm 2,19$	$9,89 \pm 2,33$	$8,14 \pm 1,41$	$8,42 \pm 1,38$	$\chi^2 = 12,5$, $p = 0,006$
Тригліцериди, ммоль/л	$1,61 \pm 0,98$	$2,25 \pm 1,45$	$1,85 \pm 0,80$	$2,11 \pm 0,64$	$\chi^2 = 6,75$, $p = 0,08$
Холестерин, ммоль/л	$4,91 \pm 1,44$	$5,34 \pm 1,80$	$5,61 \pm 1,50$	$4,92 \pm 1,50$	$\chi^2 = 2,08$, $p = 0,56$
ШКФ, мл/хв	$85,1 \pm 18,8$	$86,6 \pm 19,6$	$81,0 \pm 15,0$	$92,9 \pm 19,6$	$F = 1,0$, $p = 0,4$
Потреба в інсулінотерапії, n (%)					
Так	20 (42,6)	13 (27,7)	9 (19,1)	5 (10,6)	$\chi^2 = 2,62$, $p = 0,45$
Ні	9 (27,3)	9 (27,3)	9 (27,3)	6 (18,2)	

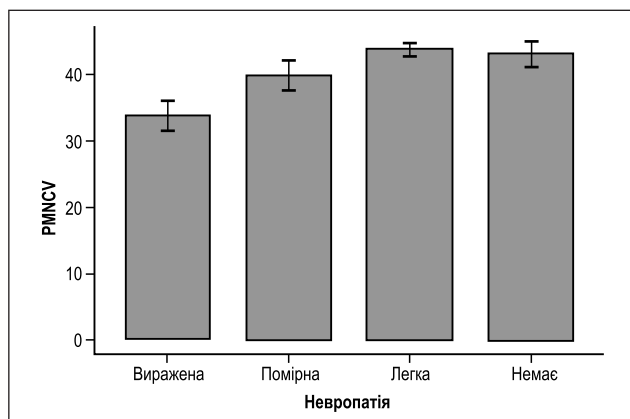


Рисунок 1. Залежність PMNCV від вираженості поліневропатії

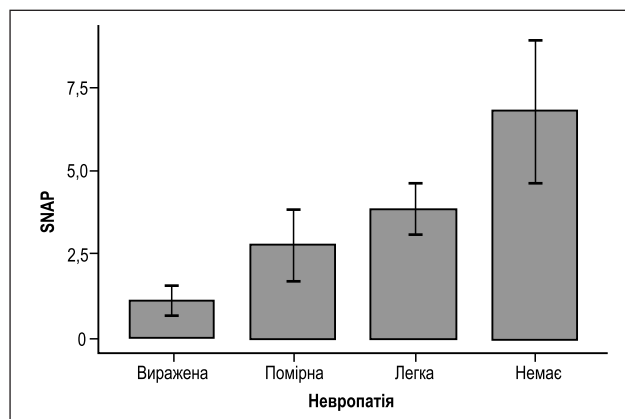


Рисунок 2. Залежність SNAP від вираженості поліневропатії

та ступінь її вираженості, оцінювалися 15 суб'єктивних та об'єктивних показників поліневропатії з максимальним балом 19. За кількістю набраних балів визначався ступінь вираженості поліневропатії: 0–5 вказувало на відсутність поліневропатії, 6–8 — легка поліневропатія, 9–11 — помірна поліневропатія, ≥ 12 — виражена поліневропатія.

За допомогою апарата «Нейро-МВП-Микро» проводилося електронейроміографічне дослідження. У нашому дослідженні бралися до уваги основні показники нервової провідності при визначенні поліневритичних розладів, а саме: peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV), sensory nerve action potential (SNAP) литкового нерва, sensory nerve conduction velocity (SNCV) литкового нерва.

Аналіз та обробка даних проводилися за допомогою комп'ютерної програми Jamovi, version 2.3.26.0 для IOS. Клінічні та демографічні показники визначалися як номінальні ознаки і порівнювалися між групами за допомогою критерію χ^2 . Для відносних та порядкових ознак спочатку вивчалася відповідність нормальності розподілу і застосовувався однофакторний дисперсійний аналіз (One way ANOVA) у разі відповідності або критерій Краскела — Уолліса у разі відхилення розподілу ознаки від нормального.

Результати

При порівнянні груп між собою було виявлено залежність показників нервової провідності від ступеня вираженості поліневропатії.

Показник моторної провідності PMNCV був найнижчим у групі із вираженою поліневропатією і становив $33,7 \pm 12,3$ м/с. У групі із помірною поліневропатією цей показник був вищим і становив $39,9 \pm 10,5$ м/с. Водночас найвищим і майже на однаковому рівні цей самий показник був у групі з легкою поліневропатією та в групі без поліневропатії, становивши $43,80 \pm 3,49$ та $43,20 \pm 6,12$ м/с відповідно, $p = 0,004$ (рис. 1).

При вивченні сенсорних показників SNAP та SNCV також була виявлена залежність рівня провідності від вираженості поліневропатії. У групі 1 рівень SNAP становив $1,14 \pm 2,67$ мВ, у групі 2 — $2,82 \pm 5,45$ мВ, у групі 3 — $3,88 \pm 3,36$ мВ та в групі 4 — $6,80 \pm 6,98$ мВ із статистично значимою різницею, $p = 0,00016$ (рис. 2). Рівень SNCV між групами був відповідно $6,98 \pm 12,30$ м/с, $17,6 \pm 20,2$ м/с, $33,2 \pm 24,2$ м/с та $43,0 \pm 22,4$ м/с, що також вказує на зниження швидкості нервової провідності залежно від вираженості поліневропатії із статистично значимою різницею, $p = 0,00001$ (рис. 3).

Встановлено вплив вираженості поліневропатії на больову чи безбольову форму. Серед пацієнтів із вира-

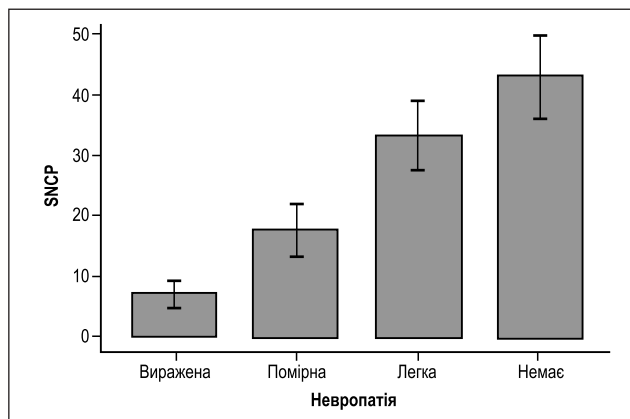


Рисунок 3. Залежність SNCV від вираженості поліневропатії

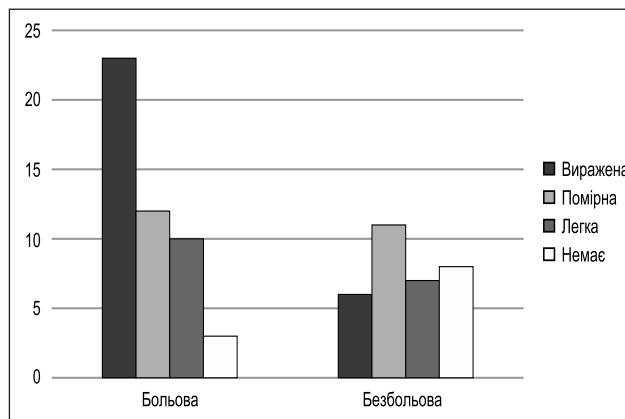


Рисунок 4. Порівняння груп пацієнтів залежно від форми поліневропатії

Таблиця 2. Результати показників провідності у пацієнтів із потребою в інсулінотерапії та без неї

Показник провідності	Потреба в інсулінотерапії	Без потреби в інсулінотерапії	Відмінність між групами
PMNCV, м/с	39,60 ± 9,66	38,1 ± 11,6	U = 734, p = 0,69
SNAP, мВ	1,73 ± 3,15	4,77 ± 6,02	U = 516, p = 0,001
SNCV, м/с	12,9 ± 18,3	31,4 ± 24,5	U = 467, p = 0,0003

женою поліневропатією частіше спостерігалася больова форма, тоді як у групі 4 частка пацієнтів із болем у стопах була найнижчою із статистично значимим результатом ($p = 0,018$) (рис. 4).

Також у нашій роботі ми порівняли вплив потреби в інсулінотерапії на показники нервової провідності (табл. 2). Отримані дані показали майже однаковий рівень PMNCV у порівнюваних групах: для пацієнтів, що потребують додаткового введення інсуліну, середній показник становив $39,60 \pm 9,66$ м/с, а для групи без потреби в інсулінотерапії — $38,1 \pm 11,6$, але без статистичної значимості, $p = 0,69$. Сенсорні показники мали більшу відмінність. Так, SNAP у групі пацієнтів із потребою в інсулінотерапії становив $1,73 \pm 3,15$ мВ, а у групі без потреби — $4,77 \pm 6,02$ ($p = 0,001$); а для SNCV відповідно $12,9 \pm 18,3$ м/с та $31,4 \pm 24,5$ м/с ($p = 0,0003$).

Що ж до впливу потреби в інсулінотерапії на больову чи безбольову форму поліневропатії, то в нашій роботі не встановлено взаємозв'язку між порівнюваними параметрами — $\chi^2 = 0,138$, $p = 0,71$.

Обговорення

Виявлені в ході проведеного дослідження результати важливі з точки зору розширення розуміння взаємозв'язку між показниками нервової провідності та ступенем вираженості поліневропатії. Отримані дані підтверджують, що існує пряма кореляція між вираженістю поліневропатії та швидкістю нервової провідності.

На основі результатів дослідження виявлено, що показник моторної провідності PMNCV має обернену залежність від ступеня вираженості поліневропатії. Група пацієнтів з вираженою поліневропатією має найнижчі показники, що свідчить про значний вплив цієї патології на функцію периферичних нервів при пізніх стадіях захворювання. Водночас пацієнти з легкою поліневропатією та без поліневропатії мають схожий рівень моторної провідності. Це може вказувати на потенційну оборотність процесів ушкодження моторних волокон на ранніх стадіях поліневропатії.

Подібні закономірності спостерігаються і щодо сенсорної провідності. Показники SNAP та SNCV також продемонстрували статистично значущий спад швидкості нервової провідності при збільшенні вираженості поліневропатії.

Дослідження також вказує на важливість подальшого вивчення залежності між потребою в інсулінотерапії та формою ДПН, оскільки в цьому аспекті поки що не було виявлено взаємозв'язку. Хоча аналіз показників PMNCV не виявив статистичної значущості між пацієнтами з потребою в інсулінотерапії та без неї, сенсорні показники SNAP та SNCV демонструють певний вплив цієї терапії на сенсорну функцію нервів. Це може бути пов'язано з більш інтенсивним впливом гіперглікемії та інших метаболічних змін на дрібні немієлінізовані та тонко-мієлінізовані волокна C- та Ad-типу.

Не менш важливою є спостережена залежність між вираженістю поліневропатії та інтенсивністю больового синдрому. Больова форма поліневропатії спостерігалася частіше серед пацієнтів із вираженою ДПН. Ці дані акцентують необхідність додаткового дослідження механізмів больового синдрому при поліневропатії.

Отже, отримані результати дослідження дозволяють глибше зрозуміти залежність між показниками нервової провідності та ступенем вираженості ДПН, а також вказують на потребу подальших досліджень для розкриття механізмів цієї взаємодії та можливих терапевтичних підходів для зменшення її впливу на функцію нервової системи.

Отже, отримані результати дослідження дозволяють глибше зрозуміти залежність між показниками нервової провідності та ступенем вираженості ДПН, а також вказують на потребу подальших досліджень для розкриття механізмів цієї взаємодії та можливих терапевтичних підходів для зменшення її впливу на функцію нервової системи.

Висновки

Показники нервової провідності залежать від вираженості поліневропатії. Прогресування поліневропатії погіршує показники нервової провідності. Больова чи безбольова форма залежить від вираженості поліневропатії із збільшенням частки пацієнтів із больовою формою у бік вираженої поліневропатії. Потреба у додатковому введенні інсуліну впливає на сенсорні показники, на що вказують гірші показники провідності із статистичною значимістю, та не впливає на показники моторної провідності. Потреба в інсулінотерапії не має впливу на розвиток больової форми поліневропатії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Apr;138:271-281. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023.
2. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005 Apr;28(4):956-962. doi:10.2337/diacare.28.4.956.
3. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain.* 2011 Dec;152(12):2836-2843. doi:10.1016/j.pain.2011.09.014.

4. Vinik AI. Management of neuropathy and foot problems in diabetic patients. *Clin Cornerstone*. 2003;5(2):38-55. doi:10.1016/s1098-3597(03)90017-2.
5. Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain*. 2010 Apr;14(4):380-386. doi:10.1016/j.ejpain.2009.07.006.
6. Hsu WC, Chiu SY, Yen AM, et al. Somatic neuropathy is an independent predictor of all- and diabetes-related mortality in type 2 diabetic patients: a population-based 5-year follow-up study (KCIS No. 29). *Eur J Neurol*. 2012 Sep;19(9):1192-1198. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03659.x.
7. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care*. 2008 Jul;31(7):1360-1366. doi:10.2337/dc08-0107.
8. Won JC, Park TS. Recent Advances in Diagnostic Strategies for Diabetic Peripheral Neuropathy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016 Jun;31(2):230-238. doi:10.3803/EnM.2016.31.2.230.
9. Petropoulos IN, Ponirakis G, Khan A, Almuhammad H, Gad H, Malik RA. Diagnosing Diabetic Neuropathy: Something Old, Something New. *Diabetes Metab J*. 2018 Aug;42(4):255-269. doi:10.4093/dmj.2018.0056.
10. Perkins B, Bril V. Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:235-248. doi:10.1016/B978-0-444-53480-4.00018-7.
11. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 27;352(4):341-350. doi:10.1056/NEJMoa032782.
12. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6(6):CD007543. doi:10.1002/14651858.CD007543.pub2.
13. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2013 Sep-Oct;27(5):436-442. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.04.003.
14. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun 13;5(1):41. doi:10.1038/s41572-019-0092-1.
15. Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ, et al. Impaired glyceremia and diabetic polyneuropathy: the OCIG Survey. *Diabetes Care*. 2012;35(3):584-591. doi:10.2337/dc11-1421.
16. Becić F, Kapi E, Rakanovi -Todi M. Pharmacological significance of alpha lipoic acid in up to date treatment of diabetic neuropathy. *Med Arh*. 2008;62(1):45-48. (in Bosnian).
17. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):521-534. doi:10.1016/S1474-4422(12)70065-0.

Отримано/Received 05.08.2023

Рецензовано/Revised 11.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.09.2023 ■

Information about authors

Andriy Sabovchuk, Department of neurology, neurosurgery and psychiatry, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: andriy.sabovchuk@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5607-5883>

Mykhailo Oros, MD, PhD, Professor, Department of neurology, neurosurgery and psychiatry, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: mihoros@meta.ua

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

A. Ya. Sabovchuk^{1, 2}, M.M. Oros¹

¹Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

²MNPE "A. Novak Transcarpathian Regional Clinical Hospital" of the TRC, Uzhhorod, Ukraine

The effect of polyneuropathy severity on nerve conduction and pain syndrome in patients with type 2 diabetes

Abstract. Background. The article examines the relationship between nerve conduction indicators and polyneuropathy severity in patients with type 2 diabetes. The influence of polyneuropathy severity on nerve conduction was studied, as well as the effect of insulin therapy on these indicators. **Objective:** to determine the influence of polyneuropathy severity and the need for additional insulin administration in patients with type 2 diabetes on nerve conduction indicators and the development of pain syndrome. **Materials and methods.** Eighty patients with type 2 diabetes were examined, 49 men and 31 women. All of them underwent general clinical and biochemical laboratory tests to evaluate the hematopoietic system, liver, kidneys, fat and carbohydrate metabolism. The need for insulin therapy was assessed by the C-peptide level. To verify the diagnosis of diabetic polyneuropathy, complaints, clinical and instrumental examination data were evaluated. The main indicators of nerve conduction were taken into account when determining polyneuritis disorders, namely: peroneal motor nerve conduction velocity, sensory nerve action potential of the sural nerve, sensory nerve conduction

velocity of the sural nerve. **Results.** A dependence of nerve conduction on polyneuropathy severity was revealed, peroneal motor nerve conduction velocity was the lowest in the group with severe polyneuropathy. A correlation was also found between the levels of sensory indicators (sensory nerve action potential and sensory nerve conduction velocity) and polyneuropathy severity, nerve conduction velocity decreases with an increase in the latter. The influence of polyneuropathy severity on the painful or painless form has been found. Among patients with severe polyneuropathy, the painful form was observed more often. No relationship was found between the need for insulin therapy and the painful or painless form of polyneuropathy. **Conclusions.** Indicators of nerve conduction depend on polyneuropathy severity. The presence and severity of pain syndrome directly depends on polyneuropathy severity. The need for additional insulin administration affects sensory indicators but has no effect on the development of the painful form of polyneuropathy. **Keywords:** diabetes; diabetic polyneuropathy; nerve conduction; insulin dependence

УДК 616.8-009.6/.8:616.839:616.833.2]-06:616.342-002.44-036.11/.12-036.8-07:159.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.6.2023.1017>

Ткаченко О.В., Демидас О.В.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Деякі неврологічні й лабораторні показники при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки в стадії загострення залежно від наявності в пацієнтів *Helicobacter pylori*

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2023;19(6):167-173. doi: 10.22141/2224-0713.19.6.2023.1017

Резюме. Соматоневрологічні й психосоматичні взаємозв'язки є невід'ємною частиною патофізіологічних механізмів при численних захворюваннях. Наведено результати одного з фрагментів комплексного клініко-параклінічного дослідження показників стану нервової системи при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) у стадії загострення, метою якого було визначення впливу наявності в пацієнтів *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) на неврологічні й лабораторні показники. Обстежено 60 осіб, середній вік яких становив $39,80 \pm 1,29$ року. Пацієнти були поділені на дві групи за ознакою наявності чи відсутності у них інфекції *H.pylori*. Комплекс обстеження включав: аналіз скарг за розробленим опитувальником, обстеження неврологічного статусу, аналіз вегетативної дисфункції (за опитувальником О.М. Вейна), лабораторне дослідження загального аналізу крові, С-реактивного білка, рівня загального холестерину, сечовини й креатиніну крові, розрахунок індексів NLR і PLR. Для обробки даних були використані відповідні статистичні методи. Встановлено, що скарги на головний біль, запаморочення та парестезії, а також астенодепресивний синдром і синдром полінейропатії різного ступеня вираженості з різним набором клінічних проявів вірогідно частіше ($p < 0,05$) були в пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення за наявності в них *H.pylori*. При ВХ ДПК у стадії загострення симпатикотонія вірогідно частіше, а ейтонія — вірогідно рідше мала місце в інфікованих *H.pylori* пацієнтів. Вірогідно частіше за наявності в обстежених *H.pylori* зустрічався підвищений рівень С-реактивного білка. Виявлені неврологічні й лабораторні особливості вказують на ймовірне патофізіологічне значення *H.pylori* в соматоневрологічних взаємозв'язках, зокрема при ВХ ДПК.

Ключові слова: клініко-неврологічні характеристики; виразкова хвороба дванадцятипалої кишки; *Helicobacter pylori*; вегетативна дисфункція; лабораторні показники

Вступ

Психосоматичні і соматоневрологічні взаємозв'язки є невід'ємною частиною патофізіологічних механізмів як при соматичних, так і при неврологічних захворюваннях [1–4].

Відомо про участь нервової системи у виникненні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК). Також серед основних причин розвитку виразкової хвороби та хронічного гастриту розглядається наявність у мікробіомі людини грамнегативної мікроаерофільної

бактерії *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) [5, 6], яка є в мікробіомі в майже половини населення земної кулі [7, 8].

Досліджується гіпотеза, що наявність інфекції *H.pylori* може бути фактором ризику не тільки щодо захворювань шлунка, але й щодо позашлункових захворювань [7, 9, 10]. Наявна інформація стосовно впливу *H.pylori* на функціонування нервової системи і її патологію є нечисленною. Так, інфікованість *H.pylori* пов'язують з її можливим негативним впливом на нервову систему, наприклад, шляхом участі

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Демидас Олена Василівна, аспірант кафедри неврології № 2, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна; e-mail: o.demydas@ukr.net
For correspondence: Demydas Olena, Postgraduate Student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.demydas@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

в розвитку нейродегенеративних процесів [11], зокрема хвороби Альцгеймера [12]. Деякі дослідження припускають зв'язок серопозитивності щодо *H.pylori* зі збільшенням ризику інсульту [13–15], але ці дані є суперечливими [16].

Попри зазначені асоціації, бактерія *H.pylori* часто знаходиться в організмі людини, не викликаючи захворювання, тому було припущення, що вона також може відігравати і позитивну роль для здоров'я, і це знайшло своє підтвердження. Так, наприклад, є інформація про можливий протекторний вплив *H.pylori* щодо деяких захворювань, наприклад запальних захворювань кишечника [17, 18], астми, алергій і низки інших захворювань [19, 20].

З огляду на те, що в патофізіологічних механізмах при ВХ ДПК бере участь як *H.pylori*, так і вегетативна нервова система (ВНС), актуальним залишається вивчення можливого впливу інфікованості *H.pylori* на нервову систему, зокрема на розвиток вегетативної дисфункції, як одного з механізмів опосередкованої дії. Вплив *H.pylori* на нервову систему може бути пов'язаний з цілою низкою факторів, зокрема прямою нейротоксичною дією, активацією запальних процесів у структурах нервової системи, дефіцитом мікроелементів тощо. Імовірно є вплив на нервову систему дисфункціональних станів у травній і кровоносній системах, виникнення яких пов'язано з *H.pylori*. Вегетативний дисбаланс, у свою чергу, справляє дію на моторику шлунково-кишкового тракту, кислотність шлункового соку, кровотік у слизовій оболонці тощо, впливаючи таким чином на перебіг захворювання [21].

З огляду на зазначене зберігається актуальність досліджень ролі *H.pylori* в патогенетичних механізмах патологій, у яких бере участь нервова система, зокрема ВХ ДПК. Це обумовило доцільність проведення комплексного клініко-неврологічного й параклінічного дослідження з аналізом низки кореляційних соматоневрологічних і психосоматичних взаємозв'язків при ВХ ДПК. Подано результати одного з фрагментів комплексного клініко-параклінічного дослідження показників стану нервової системи при ВХ ДПК, що стосується клініко-неврологічних і лабораторних особливостей в стадії загострення ВХ ДПК залежно від наявності в пацієнтів *H.pylori*.

Мета: дослідження впливу на клініко-неврологічні й лабораторні показники наявності *H.pylori* при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки в стадії загострення.

Матеріали та методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне і параклінічне обстеження 60 пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення. Пацієнти проходили обстеження і лікування у відділенні гастроентерології та центрі шлунково-кишкових кровотеч Київської міської клінічної лікарні № 12, яка є клінічною базою кафедри неврології № 2 Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика. Вік обстежених осіб був від 25 до 60 років. Середній вік пацієнтів становив $39,80 \pm 1,29$ року.

Серед обстежених переважали чоловіки — 43 (71,7 %), жінок було відповідно 17 (28,3 %). Пацієнти з ВХ ДПК у стадії загострення були поділені на дві групи за ознакою наявності («+») чи відсутності («-») інфекції *Helicobacter pylori*: 1-ша група — з *H.pylori* «+», 2-га група — з *H.pylori* «-». Усім обстеженим було проведено езофагогастродуоденоскопію з виконанням експрес-діагностики *H.pylori* (швидкий уреазний тест).

Обстежені пацієнти пройшли опитування з використанням спеціально розробленого опитувальника, за результатами якого було проаналізовано основні скарги, зокрема пов'язані з вегетативною дисфункцією. Було проведено детальне обстеження неврологічного статусу з дослідженням координаторної сфери, визначенням стану черепних нервів, пірамідних та екстрапірамідних порушень, а також чутливих розладів.

Дослідження вегетативних функцій включало використання спеціального опитувальника з оцінкою в балах вегетативних суб'єктивних і об'єктивних ознак (Вейн О.М., 2000) для виявлення вегетативних порушень і визначення ступеня вираженості вегетативної дисфункції. Тест суб'єктивної оцінки вегетативного статусу заповнювався обстежуваним. Наявність ознак оцінювалась відповідною кількістю балів. У нормі загальна сума балів не перевищувала 15, більша кількість балів свідчила про наявність синдрому вегетативної дисфункції. Результат понад 30 балів оцінювався як наявність виражених вегетативних розладів. Тест об'єктивної оцінки вегетативного статусу, який заповнював лікар, також передбачав оцінювання ознак відповідними балами. Сума балів понад 25 свідчила про наявність синдрому вегетативної дисфункції, а суму понад 50 балів оцінювали як наявність виражених вегетативних розладів.

Клініко-лабораторне обстеження включало дослідження показників загального аналізу крові, визначення С-реактивного білка, рівня загального холестерину, сечовини і креатиніну в крові, розрахунок індексу співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR) і показника відношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR).

Дані обчислені з використанням пакета програм для обробки й аналізу статистичної інформації Statistica 6.0. Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою критерію Спірмена. Залежно від величини кореляції слабким вважали зв'язок при $r < 0,3-0,5$, помірним — при $r = 0,5-0,7$ і сильним — при $r > 0,7$. Напрямок виявленого зв'язку визначався позитивним або негативним знаком коефіцієнта кореляції. При порівнянні даних в групах використовували критерій Стьюдента. Відмінності вважали значущими при $p < 0,05$.

Результати

За результатами аналізу даних опитування було виділено більш часті неврологічні й психосоматичні скарги в пацієнтів з ВХ ДПК залежно від наявності в пацієнтів *H.pylori* (рис. 1).

Виявлено суттєву частоту скарг з боку серцево-судинної системи (періодичний біль у ділянці серця, відчуття перебоїв, відчуття серцебиття). Скарги на біль у

грудному відділі хребта відзначали 23 (76,6 %) пацієнти першої групи і 21 (70%) пацієнт другої групи.

Встановлено статистично значущу різницю між 1-ю та 2-ю групами за частотою виникнення скарг на головний біль, запаморочення і парестезії ($p < 0,05$). Зазначені скарги вірогідно частіше зустрічались у пацієнтів з *H.pylori* «+», ніж у пацієнтів *H.pylori* «-» ($p < 0,05$). Скарги на головний біль мали 29 (96,6 %) пацієнтів першої та 18 (60 %) пацієнтів другої групи, скарги на запаморочення — 19 (63,3 %) і 10 (33,3 %) пацієнтів відповідно, а скарги на парестезії — 18 (60 %) і 9 (30 %) пацієнтів відповідно.

За даними обстеження неврологічного статусу, порушення з боку центральної нервової системи проявлялись у вигляді вестибуло-мозочкового синдрому в 11 (36,6 %) пацієнтів першої групи та 12 (40 %) — другої, екстрапірамідних розладів — у 5 (16,6 %) пацієнтів першої групи та 4 (13,3 %) — другої, ознак пірамідної дисфункції — у 12 (40 %) пацієнтів першої групи та 10 (33,3 %) — другої. Між групами статистично значущих відмінностей щодо зазначених неврологічних розладів не виявлено.

У 24 (80 %) пацієнтів першої групи та 12 (43,3 %) пацієнтів другої групи було виявлено ті чи інші клінічні ознаки синдрому полінейропатії з різним ступенем вираженості. Різниця між 1-ю та 2-ю групами за частотою наявності синдрому полінейропатії була статистично значущою ($p < 0,05$). Тобто синдром полінейропатії різного ступеня вираженості з різним набором клінічних проявів зустрічався вірогідно частіше в пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori* «+».

У 22 (73,3 %) пацієнтів першої групи та 23 (76,6 %) — другої групи було виявлено гіперестезію в дерматоммах D7-D11. У 20 (66,7 %) хворих першої групи та 21 (70 %) — другої було виявлено болючість паравертебральних точок у нижньогрудному відділі хребта.

На підставі аналізу скарг і неврологічного статусу у хворих з ВХ ДПК було діагностовано: астеновегетативний синдром — у 28 (92 %) пацієнтів першої групи та 27 (90 %) — другої групи, астенодепресивний — у 19 (63,3 %) пацієнтів першої та 9 (30 %) — другої групи.

При оцінці за суб'єктивною шкалою опитувальника Вейна вегетативна дисфункція була виявлена у 26 (89 %) пацієнтів першої групи та 20 (86,6 %) — другої. Середнє значення кількості балів, отриманих при опитуванні в пацієнтів в обох групах, відповідало наявності вегетативної дисфункції. Вірогідної відмінності між групами не було (табл. 1).

Симптоми вегетативної дисфункції за опитувальником об'єктивної оцінки виявлені у 26 (86,6 %) пацієнтів першої групи та 21 (70 %) — другої групи. Загальна середня сума балів в обох групах вказувала на наявність вегетативної дисфункції. Відмінність між групами не була статистично значущою.

При оцінці вегетативного тону в першій групі ознаки об'єктивної і суб'єктивної оцінки відповідали симпатикотонії у 21 (72 %) пацієнта, ваготонії — у 5 (17 %) та ейтонії — у 4 (11 %) обстежених. У другій групі симпатикотонія виявлена в 11 (36,6 %) пацієнтів, ваготонія — у 10 (33,3 %) та ейтонія — у 9 (30 %).

У пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori* «+» виявлено прямий кореляційний зв'язок між симпатикотонією та рівнем лейкоцитів у крові ($r = 0,54$), підвищенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) ($r = 0,56$), рівнем С-реактивного білка ($r = 0,59$).

Відмінності між групами середніх значень низки досліджених лабораторних показників, зокрема лейкоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, сечовини, креатиніну, холестерину і ШОЕ, не були статистично вірогідними (табл. 2), проте в першій групі виявлено стійку тенденцію до підвищення середнього рівня холестерину та ШОЕ і вищого середнього значення індексів NLR і PLR.

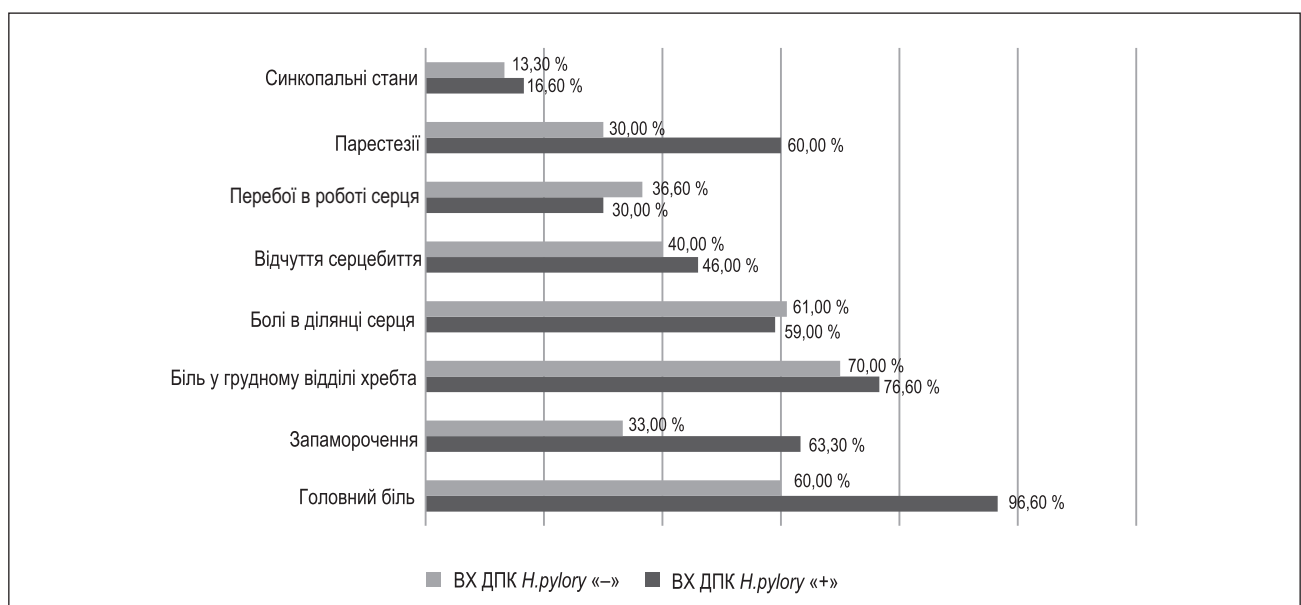


Рисунок 1. Найбільш часті неврологічні й психосоматичні скарги в пацієнтів з ВХ ДПК залежно від наявності в них *H.pylori*

У першій групі вірогідно частіше ($p < 0,05$), ніж у другій групі, зустрічався позитивний С-реактивний білок (у 56,7 і 13,3 % обстежених відповідно).

Обговорення

З огляду на численні дані щодо важливого значення психосоматичних і соматоневрологічних взаємозв'язків у патофізіологічних і патогенетичних механізмах при численних захворюваннях, участі нервової системи у виникненні й розвитку ВХ ДПК, а також наявності в мікробіомі людини *H.pylori* як одного з важливих факторів виникнення виразкової хвороби нами була визначена актуальність проведення кореляційного аналізу даних комплексного клініко-неврологічного і клініко-лабораторного обстеження пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення залежно від наявності чи відсутності у них *H.pylori*.

Пацієнти з ВХ ДПК і *H.pylori* «+» вірогідно частіше ($p < 0,05$), ніж пацієнти з *H.pylori* «-», скаржились на головний біль (96,6 % проти 60 %). Коморбідність головного болю й розладів ШКТ тривалий час є предметом зацікавленості дослідників [22].

Хоча існують суперечливі дані стосовно зв'язку між інфекцією *H.pylori* та мігренозним головним болем, зо-

крема є інформація як про наявність сильного зв'язку, так і про відсутність зв'язку [23, 24], за нашими даними, участь *H.pylori* в патологічних процесах, які можуть спричинити головний біль, є досить імовірною.

Пацієнти з *H.pylori* «+» вірогідно частіше, ніж пацієнти з *H.pylori* «-», скаржились на запаморочення (63,3 % проти 33,3 %), проте при дослідженні неврологічного статусу стосовно об'єктивізації наявності вестибуло-атактичного синдрому останній був виявлений лише в 36,6 % обстежених з *H.pylori* «+». Цей феномен, напевно, може бути пов'язаний як із впливом *H.pylori* на вісь «мозок — кишка» та модифікацією порогів чутливості симптомів [1], так і з вірогідно більшою частотою в першій групі астенодепресивного синдрому. Поряд з цим при *H.pylori* «-» частота виявлення ознак вестибуло-атактичного синдрому була дещо більшою за частоту скарг (відповідно 40 і 33,3 %).

За результатами аналізу даних детального вивчення неврологічного статусу в обстеженого контингенту пацієнтів з ВХ ДПК не встановлено вірогідного зв'язку частоти низки виявлених неврологічних синдромів, зокрема вестибуло-мозочкового синдрому, екстрапірамідних і пірамідних розладів, з наявністю

Таблиця 1. Наявність симптомів вегетативної дисфункції (в балах) у пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення залежно від наявності *H.pylori* (за опитувальником О.М. Вейна)

Показник	Групи обстежених з ВХ ДПК	
	<i>H.pylori</i> «+» (n = 30)	<i>H.pylori</i> «-» (n = 30)
Кількість балів за опитувальником суб'єктивної оцінки вегетативного статусу	33,9 ± 12,5	31,7 ± 10,6
Кількість балів за опитувальником об'єктивної оцінки вегетативного статусу	42,8 ± 11,2	40,2 ± 14,1

Таблиця 2. Лабораторні показники у пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення залежно від наявності *H.pylori* (M ± m)

Лабораторні показники		Групи обстежених з ВХ ДПК	
		<i>H.pylori</i> «+» (n = 30)	<i>H.pylori</i> «-» (n = 30)
Лейкоцити	10 ⁹ /л	9,3 ± 1,6	8,2 ± 1,7
Нейтрофіли	%	65,2 ± 15,1	58,4 ± 12,2
	n	6,1 ± 1,5	4,8 ± 1,7
Лімфоцити	%	24,8 ± 11,5	32,1 ± 10,6
	n	2,2 ± 0,8	2,7 ± 0,9
Тромбоцити	10 ⁶ /л	276,2 ± 67,3	257,5 ± 71,2
Індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR)		2,8 ± 1,1	1,8 ± 0,9
Показник відношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR)		124,6 ± 34,6	96,2 ± 28,3
ШОЕ, мм/год		19,1 ± 10,1	12,8 ± 9,7
Загальний холестерин, ммоль/л		6,4 ± 1,9	4,3 ± 1,7
С-реактивний білок, число пацієнтів		17*	4
Сечовина, ммоль/л		4,7 ± 1,2	4,8 ± 1,3
Креатинін, ммоль/л		0,070 ± 0,01	0,071 ± 0,01

Примітка: * — відмінність між групами $p < 0,05$.

H.pylori. Поряд з цим у 80 % пацієнтів першої групи і 43,3 % пацієнтів другої групи виявлено ті чи інші клінічні ознаки синдрому полінейропатії різного ступеня вираженості. Різниця між 1-ю і 2-ю групами за частотою наявності ознак полінейропатії була статистично значущою ($p < 0,05$), тобто ознаки синдрому полінейропатії зустрічалися вірогідно частіше в пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori* «+». Зазначене може вказувати на участь *H.pylori* в патофізіологічних механізмах клінічної реалізації полінейропатії, яка може бути як прямою, так і опосередкованою.

Привернуло увагу, що на біль у грудному відділі хребта скаржились 76,6 % пацієнтів першої групи та 70 % пацієнтів другої групи. Тобто значна кількість пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення, незалежно від наявності чи відсутності в них *H.pylori*, відчували біль у ділянці грудного відділу хребта. Поряд з цим у 73,3 % пацієнтів першої групи та 76,6 % другої групи виявлено гіперестезію в дерматомах D7-D11, у 66,7 % хворих першої групи та 70 % — другої було виявлено болючість паравертебральних точок у нижньогрудному відділі хребта. Зазначені дані потребували подальшого уточнення, яке було нами здійснено в подальшому дослідженні, зокрема шляхом проведення рентгенографії та магнітно-резонансної томографії грудного відділу хребта, і це буде висвітлено в окремій публікації.

Астеновегетативний синдром був вельми частим проявом при ВХ ДПК у стадії загострення, частота якого не залежала від наявності в мікробіомі *H.pylori*, і зустрічався в 92 % обстежених першої групи і 90 % — другої групи. Проте встановлено вірогідне збільшення частоти астенодепресивного синдрому в пацієнтів з *H.pylori* «+» (63,3 % проти 30 % відповідно), що може бути пов'язано з його впливом на метаболічні й нейромедіаторні механізми через вісь «шлунок — мозок» [25].

Вегетативна дисфункція виявлена в переважній більшості обстеженого контингенту пацієнтів за даними як суб'єктивної шкали опитувальника Вейна (у 89 % пацієнтів першої групи та 86,6 % — другої), так і його об'єктивної шкали (у 86,8 і 70 % пацієнтів відповідно). Середнє значення кількості балів, які отримані при опитуванні пацієнтів як першої, так і другої групи, відповідало наявності вираженої вегетативної дисфункції та не мало вірогідних відмінностей між групами, тобто не залежало від наявності чи відсутності в пацієнтів *H.pylori*. Утім, хоча загалом наявність вегетативної дисфункції не мала вірогідної залежності від інфікованості *H.pylori*, у пацієнтів з *H.pylori* «+» вірогідно частіше ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з *H.pylori* «-», мали місце ознаки, які відповідали симпатикотонії (72 % проти 36,6 %). Поряд з цим при ВХ ДПК *H.pylori* «+» виявлено прямий кореляційний зв'язок між симпатикотонією та рівнем лейкоцитів у крові ($r = 0,54$), підвищенням ШОЕ ($r = 0,56$) і С-реактивним білком ($r = 0,59$), тобто маркерами запальної реакції. Імовірно, що це пов'язано з тим, що існує взаємозв'язок між симпатичним відділом ВНС

та імунною системою, а інфекція, пошкодження тканин і запалення підвищують активність симпатичних структур [26].

Відомості з літератури щодо лабораторних показників при ВХ ДПК є неоднозначними, а подекуди суперечливими [27–29]. За результатами аналізу даних лабораторного обстеження пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення було встановлено, що середні значення низки досліджених показників, зокрема холестерину і ШОЕ, у групі *H.pylori* «+» мали стійку тенденцію до виходу за межі референтних значень у бік збільшення. Низка досліджених показників, а саме лейкоцити, нейтрофіли, тромбоцити, сечовина, креатинін, холестерин і ШОЕ, не демонстрували вірогідних відмінностей між групами, проте в першій групі порівняно з другою групою мала місце тенденція до вищого значення середнього рівня холестерину, ШОЕ, індексів NLR і PLR. Тобто хоча в обстеженого контингенту зазначені показники не мали вірогідної залежності від інфікованості *H.pylori*, виявлені тенденції можуть вказувати на їх субкомпенсоване залучення в патологічний процес. У першій групі вірогідно частіше зустрічався позитивний С-реактивний білок у 56,7 % пацієнтів першої групи й 13,3 % пацієнтів другої групи, що є відображенням участі *H.pylori* в розвитку запального процесу.

Виявлені клініко-неврологічні та клініко-лабораторні особливості вказують як на участь *H.pylori* в патофізіологічних механізмах розвитку низки неврологічних проявів, що виникають при ВХ ДПК, так і на те, що вегетативна дисфункція має розглядатися і як один з незалежних факторів ризику захворювання, і як один з патогенетичних факторів його розвитку.

Враховуючи отримані нами результати дослідження, а також відомості про те, що ризик виникнення виразки дванадцятипалої кишки, пов'язаний зі стресом, був подібним серед осіб з *H.pylori* «+» і *H.pylori* «-» [30], а вегетативна нервова дисфункція є серед необхідних умов формування хронічної пептичної виразки [31], ми підтримуємо наукове положення про те, що нервова система відіграє одну з провідних ролей у патофізіологічних механізмах ВХ ДПК.

Висновки

Скарги на головний біль, запаморочення та парестезії, а також астенодепресивний синдром і синдром полінейропатії різного ступеня вираженості з різним набором клінічних проявів вірогідно частіше ($p < 0,05$) зустрічалися в пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення за наявності в них *H.pylori*, ніж за її відсутності.

Симпатикотонія — вірогідно частіше, а ейтонія — вірогідно рідше мала місце в пацієнтів з ВХ ДПК у стадії загострення за наявності в них *H.pylori*.

Виявлені клініко-неврологічні і лабораторні особливості вказують на імовірне патофізіологічне значення *H.pylori* в соматоневрологічних взаємозв'язках, зокрема при ВХ ДПК, і сприятимуть удосконаленню діагностичних підходів з урахуванням його впливу на клініко-неврологічні характеристики.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Ткаченко О.В. — концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу, написання й редагування тексту; Демидас О.В. — збір матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту.

References

- Budzyński J, Kłopocka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5212-5225. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5212.
- Vanuytsel T, Bercik P, Boeckxstaens G. Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut-brain interaction: from functional to immune-mediated disorders. *Gut*. 2023 Apr;72(4):787-798. doi:10.1136/gutjnl-2020-320633.
- Kononets OM, Tkachenko OV, Kamenetska OO. Cerebral hemispheres - cerebellum - kidney interaction in patients with acute cerebral ischemia. *Med perspekt*. 2021;26(1):90-98. doi:10.26641/2307-0404.2021.1.227941.
- Kononets O, Karaiev T, Tkachenko O, Lichman L. Renal, hepatic and immune function indices in patients with duchenne muscular dystrophy. *Georgian Med News*. 2020 Dec;(309):64-71.
- Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboah A, Gralnek IM. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med*. 2019 Apr;132(4):447-456. doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.009.
- Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Apr 20;9(1):19. doi:10.1038/s41572-023-00431-8.
- Bravo D, Hoare A, Soto C, Valenzuela MA, Quest AF. *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 28;24(28):3071-3089. doi:10.3748/wjg.v24.i28.3071.
- Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 28;20(36):12781-808. doi:10.3748/wjg.v20.i36.12781.
- Baj J, Forma A, Flieger W, et al. *Helicobacter pylori* Infection and Extragastric Diseases-A Focus on the Central Nervous System. *Cells*. 2021 Aug 25;10(9):2191. doi:10.3390/cells10092191.
- Sun L, Zheng H, Qiu M, et al. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardiovascular disease. *Helicobacter*. 2023 Jun;28(3):e12967. doi:10.1111/hel.12967.
- Palacios E, Lobos-Gonzalez L, Guerrero S, et al. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles induce astrocyte reactivity through nuclear factor- κ B activation and cause neuronal damage in vivo in a murine model. *J Neuroinflammation*. 2023 Mar 9;20(1):66. doi:10.1186/s12974-023-02728-7.
- Xie J, Cools L, Van Imschoot G, et al. *Helicobacter pylori*-derived outer membrane vesicles contribute to Alzheimer's disease pathogenesis via C3-C3aR signalling. *J Extracell Vesicles*. 2023 Feb;12(2):e12306. doi:10.1002/jev2.12306.
- Guo X, Tang P, Zhang X, Li R. Causal associations of circulating *Helicobacter pylori* antibodies with stroke and the mediating role of inflammation. *Inflamm Res*. 2023 Jun;72(6):1193-1202. doi:10.1007/s00011-023-01740-0.
- Doheim MF, Altaweel AA, Elgendy MG, et al. Association between *Helicobacter Pylori* infection and stroke: a meta-analysis of 273,135 patients. *J Neurol*. 2021 Sep;268(9):3238-3248. doi:10.1007/s00415-020-09933-x.
- Shindler-Itskovitch T, Chodick G, Shalev V, Muhsen K. *Helicobacter pylori* infection and prevalence of stroke. *Helicobacter*. 2019 Feb;24(1):e12553. doi:10.1111/hel.12553.
- Yu M, Zhang Y, Yang Z, Ding J, Xie C, Lu N. Association between *Helicobacter pylori* infection and stroke: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Oct;23(9):2233-2239. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.020.
- Pokrotnieks J, Sitkin S. *Helicobacter pylori* and Inflammatory Bowel Disease: An Unresolved Enigma. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Mar 1;29(3):e5-e6. doi:10.1093/ibd/izac248.
- Tanner S, Katz J, Cominelli F, Regueiro M, Cooper G, Mansoor E. Inflammatory Bowel Disease and *Helicobacter pylori*: Protective or Present? *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Jun 1;29(6):1005-1007. doi:10.1093/ibd/izac202.
- Zuo ZT, Ma Y, Sun Y, et al. The Protective Effects of *Helicobacter pylori* Infection on Allergic Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(1):53-64. doi:10.1159/000508330.
- Miller AK, Williams SM. *Helicobacter pylori* infection causes both protective and deleterious effects in human health and disease. *Genes Immun*. 2021 Aug;22(4):218-226. doi:10.1038/s41435-021-00146-4.
- Katoh K, Nomura M, Nakaya Y, et al. Autonomic nervous activity before and after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Apr;16(Suppl 2):180-186. doi:10.1046/j.1365-2036.16.s2.27.x.
- Noghani MT, Rezaeizadeh H, Fazljoor SM, Keshavarz M. Gastrointestinal Headache: a Narrative Review. *Emerg (Tehran)*. 2016 Nov;4(4):171-183.
- Ansari B, Basiri K, Meamar R, Chitsaz A, Nematollahi S. Association of *Helicobacter pylori* antibodies and severity of migraine attack. *Iran J Neurol*. 2015 Jul 6;14(3):125-129.
- Hassan A, Mehany D, Eldin HG, et al. *Helicobacter pylori* infection in migraine headache: a true association or an innocent bystander? *Int J Neurosci*. 2023 Dec;133(10):1090-1095. doi:10.1080/00207454.2022.2045291.
- Seguella L, Pesce M, Capuano R, et al. High-fat diet impairs duodenal barrier function and elicits glia-dependent changes along the gut-brain axis that are required for anxiogenic and depressive-like behaviors. *J Neuroinflammation*. 2021 May 16;18(1):115. doi:10.1186/s12974-021-02164-5.
- Lorton D, Bellinger DL. Molecular mechanisms underlying α -adrenergic receptor-mediated cross-talk between sympathetic neurons and immune cells. *Int J Mol Sci*. 2015 Mar 11;16(3):5635-5665. doi:10.3390/ijms16035635.
- Karttunen TJ, Niemelä S, Kerola T. Blood leukocyte differential in *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 1996 Jul;41(7):1332-1336. doi:10.1007/BF02088556.
- Jafarzadeh A, Akbarpoor V, Nabizadeh M, Nemati M, Rezayati MT. Total leukocyte counts and neutrophil-lymphocyte count ratios among *Helicobacter pylori*-infected patients with peptic ulcers: independent of bacterial CagA status. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2013 Jan;44(1):82-88.
- Hassuna NA, Hussien SS, Abdelhakeem M, Aboalela A, Ahmed E, Abdelrahim SS. Regulatory B cells (Bregs) in *Helicobacter pylori* chronic infection. *Helicobacter*. 2023 Apr;28(2):e12951. doi:10.1111/hel.12951.

30. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar;13(3):498-506.e1. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.052.

31. Nomura M, Yukinaka M, Miyajima H, et al. Is autonomic dysfunction a necessary condition for chronic peptic ulcer formation?

Aliment Pharmacol Ther. 2000 Apr;14(Suppl 1):82-86. doi:10.1046/j.1365-2036.2000.014s1082.x.

Отримано/Received 25.08.2023

Рецензовано/Revised 02.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 08.10.2023 ■

Information about authors

Tkachenko Olena, Full Professor, MD, Dr. Sc., Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: neurprof@hotmail.com
Demydas Olena, Postgraduate Student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.demydas@ukr.net

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. O.V. Tkachenko — research concept and design, material processing, writing and editing the text; O.V. Demydas — collection of material, statistical processing of the data, writing the text.

O.V. Tkachenko, O.V. Demydas

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Some neurological and laboratory indexes in active duodenal ulcer depending on *Helicobacter pylori* presence

Abstract. Somatic-neurological and psychosomatic relationships are an integral part of the pathophysiological mechanisms in numerous diseases. The results of one of the fragments of a comprehensive clinical and paraclinical study of the nervous system state indexes in active duodenal ulcer (DU) are reported. It aimed to assess the effect of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) on clinical-neurological and laboratory indexes. Sixty persons with an average age of 39.80 ± 1.29 years were examined. The patients were divided into two groups based on *H.pylori* presence or absence. The examinations included the following: analysis of complaints according to the developed questionnaire, neurological status assessment, autonomic dysfunction analysis (by A.M. Vayn questionnaire), complete blood count, evaluating the levels of C-reactive protein, total cholesterol, urea and creatinine in blood, neutrophil-to-lymphocyte and plate-

let-to-lymphocyte ratio calculation. The appropriate statistical methods were used for data processing. It was found that complaints of headache, dizziness and paresthesia as well as asthenodepressive syndrome and polyneuropathy of various severity and with different clinical manifestations were more common ($p < 0.05$) in patients with active DU on the background of *H.pylori*. Sympathicotonia was significantly more frequent and eutonia was significantly less frequent in the active DU in patients infected with *H.pylori*. An increased C-reactive protein level was significantly more common in *H.pylori* patients. The identified neurological and laboratory features indicate a probable pathophysiological significance of *H.pylori* in somatoneurological relationships, particularly in DU.

Keywords: clinical and neurological characteristics; duodenal ulcer; *Helicobacter pylori*; vegetative dysfunction; laboratory indexes

УДК 616.831:575.174.015.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.6.2023.1018>

Дуве Х.В.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Поліморфізм генів ACE та AT2R1 у пацієнтів із хронічною судинною енцефалопатією: асоціація з нейровізуалізаційними змінами й когнітивним функціонуванням

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2023;19(6):174-180. doi: 10.22141/2224-0713.19.6.2023.1018

Резюме. Актуальність. З огляду на синергічну дію генів ACE та AT2R1 і їх вплив на підтримання гомеостатичних процесів метою нашої роботи було встановити асоціації досліджуваних поліморфних варіантів генів ACE та AT2R1 з нейровізуалізаційними змінами, даними ультразвукового дуплексного сканування судин і когнітивного функціонування в пацієнтів із хронічною судинною енцефалопатією (ХСЕ). **Матеріали та методи.** Обстежено 145 пацієнтів із ХСЕ, з них 18 пацієнтам було проведено молекулярно-генетичне дослідження. Контрольну групу становили 12 осіб, репрезентативних за віком і статтю. Нейровізуалізація проводилася за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії. Стан церебрального кровотоку вивчали за допомогою транскраніального дуплексного сканування інтракраніальних судин. Стан когнітивних функцій оцінювали за допомогою Монреальського когнітивного тесту. **Результати.** Аналізуючи асоціації поліморфних варіантів I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1 з нейровізуалізаційними змінами й параметрами церебральної гемодинаміки у пацієнтів з ХСЕ, у носіїв алелей I і D гена ACE встановили вірогідний взаємозв'язок між їх частотним розподілом і наявністю/відсутністю явищ гліозу (у 62,69 % носіїв алелі D діагностовано явища гліозу, $p < 0,05$); вірогідну залежність між частотним розподілом генотипу D/D гена ACE та наявністю ангіоспазму (у 72,73 % осіб), недостатності кровотоку в каротидному басейні (у 72,73 % осіб) і вертебробазиллярною недостатністю (у 36,36 % осіб). Оцінюючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту в пацієнтів з ХСЕ від поліморфних варіантів I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1, виявили вірогідні зміни щодо розподілу частот генотипів і алелей поліморфного варіанта I/D гена ACE ($\chi^2 = 11,33$; $p = 0,023$), при цьому всі носії генотипу D/D мають порушення когнітивного функціонування (36,36 % осіб — помірний когнітивний дефект і 63,64 % осіб — легкий когнітивний дефект), що відповідає також частоті розподілу алелі D у даній когорти пацієнтів (29,63 % осіб мають помірний когнітивний дефект і 70,37 % осіб — легкий когнітивний дефект, $p = 0,013$). **Висновки.** Результати дослідження свідчать про те, що ген ACE може брати участь у розвитку нейровізуалізаційних змін і когнітивних порушень при ХСЕ.

Ключові слова: хронічна судинна енцефалопатія; когнітивна функція; ген ACE; ген AT2R1

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Дуве Христина Володимирівна, доктор філософії (PhD), доцент кафедри неврології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46000, Україна; e-mail: duve.khrystyna@gmail.com

For correspondence: Duve Khrystyna, MD, PhD, Associate professor of the neurology department, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: duve.khrystyna@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

Вступ

У розвитку соціально значущих мультифакторних захворювань, безсумнівно, значну роль відіграє генетична зумовленість. Дослідження генетичних маркерів у розвитку й перебігу енцефалопатій має велике практичне значення для розробки алгоритмів діагностики, корекції та збереження здоров'я [1]. Декілька десятиліть увага дослідників зосереджена на вивченні ймовірного впливу ренін-ангіотензин-альдостеронові системи (РААС) на виникнення низки хронічних захворювань [2–4]. Від функціональної активності генів РААС залежать складні механізми регуляції кров'яного тиску, підтримання судинного й клітинного гомеостазу, функціональний стан ендотелію та баланс вазоактивних сполук в організмі. У той же час вивченню поліморфних варіантів генів РААС у хворих на енцефалопатію присвячено лише поодинокі роботи, хоча такий аналіз був би корисним для оцінки порушень цієї гомеостатичної ланки в патогенезі різних типів енцефалопатій. Згідно з результатами наукових досліджень, існують деякі генетичні фактори, які пов'язані з когнітивними порушеннями в популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією як основним фактором хронічної судинної енцефалопатії (ХСЕ) [5, 6]. Деякі поліморфізми гена *ACE*, які були пов'язані з гіпертензією і серцево-судинними ускладненнями [7], також впливають на когнітивні функції [8] і церебральні захворювання дрібних судин у пацієнтів з гіпертензією [6, 9].

З огляду на синергічну дію генів *ACE* та *AT2R1* і їх вплив на підтримання гомеостатичних процесів метою нашої роботи було встановити асоціації досліджуваних поліморфних варіантів генів *ACE* та *AT2R1* з нейровізуалізаційними змінами, даними ультразвукового дуплексного сканування судин і когнітивного функціонування в пацієнтів із ХСЕ.

Матеріали та методи

Для оцінювання клінічної характеристики пацієнтів із судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку було обстежено 145 пацієнтів із ХСЕ, які знаходились на стаціонарному лікуванні на базі комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» впродовж 2021–2022 рр., з них 18 пацієнтам було проведено молекулярно-генетичне дослідження. Контрольну групу становили 12 осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Критеріями включення в дослідження були: пацієнти віком від 18 до 75 років, встановлення діагнозу ХСЕ згідно з критеріями. Критерії виключення: обстежувані з підозрою на хворобу Альцгеймера чи інші дегенеративні захворювання; пацієнти, які в анамнезі перенесли інсульт (окрім лакунарного типу), черепно-мозкову травму; пацієнти з декомпенсованою соматичною патологією, онкопатологією; наявність даних про зловживання алкоголем і психоактивними речовинами; прийом медикаментів, які впливають на когнітивні й мнестичні функ-

ції, як мінімум за 4 тижні до включення в дослідження [10, 11].

Виконане дослідження є одномоментним клінічним дослідженням за типом «випадок — контроль». Протокол дослідження включав скринінг пацієнтів з метою встановлення відповідності критеріям включення й виключення; проведення лабораторних обстежень; генетичні дослідження; статистичний аналіз отриманих результатів. Усі пацієнти були проінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформовану згоду на свою участь у ньому. Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта була збережена. Формуляр інформованої згоди пацієнта, карта обстеження пацієнта, а також усі етапи дослідження були схвалені комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Клініко-неврологічне обстеження включало вивчення анамнезу захворювання і життя, даних медичної документації та попередніх обстежень, визначення неврологічного статусу й соматичної коморбідності, виділення домінуючих скарг і синдромів.

Нейровізуалізація проводилася за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії. Стан церебрального кровотоку вивчали за допомогою транскраніального дуплексного сканування інтракраніальних судин та екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин на апараті Philips HDI. Визначали такі гемодинамічні параметри: ангіоспазм, недостатність кровотоку в каротидному басейні, стеноз, венозний застій і вертебробазиліарну недостатність.

З метою оцінки стану когнітивної сфери ми використовували Монреальський когнітивний тест (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1. Першим його етапом було виділення ДНК із цільної периферичної крові на паперовому бланку за допомогою комерційного набору Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США) згідно з інструкцією. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваних варіантів генів здійснювали методами алей-специфічної ПЛР або ПЛР-ПДРФ (ПДРФ — поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів) згідно зі стандартними операційними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «РЦМД МОЗ України».

Електрофоретичний розподіл проводили в системі для горизонтального електрофорезу multi Sub Midi (Clever Scientific, Велика Британія). Розмір ампліфікованих і рестрикційних фрагментів оцінювали, порівнюючи з маркером молекулярної маси GeneRuler DNA Ladder (Thermo Scientific, США) у забарвленому етидій-бромідом 3% агарозному гелі (Clever Scientific, Велика Британія). У процесі візуалізації оцінювали утворені фрагменти для кожного зразка і здійснювали фотофіксацію отриманих зображень.

Генотипи зразків визначали відповідно до стандартних операційних процедур, затверджених у закладі, оцінюючи молекулярну масу рестрикційних/ампліфікованих фрагментів порівняно з молекулярною масою та відповідними позитивними контрольними зразками (табл. 1).

Таблиця 1. Молекулярна маса рестрикційних/ампліфікованих фрагментів

Ген і поліморфізм, rs	Розмір рестрикційних/ампліфікованих фрагментів і відповідний генотип
<i>ACE I/D, rs4340</i>	Генотип II: 479 п.н. Генотип ID: 479 і 192 п.н. Генотип DD: 192 п.н.
<i>AT2R1 A1166C, rs5186</i>	Генотип AA: 351 п.н. Генотип AC: 351, 238 і 113 п.н. Генотип CC: 238 і 113 п.н.

Статистичний аналіз. Статистична обробка даних здійснювалась за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Microsoft Excel і Statistica 13.0. Для частотних показників вказано абсолютну кількість (n) і відсоток.

Для порівняння частотних характеристик у групах використовували χ^2 Пірсона для таблиць 3×2 і більше, при рівні вірогідності якого $p < 0,05$ говорили про відмінність між досліджуваними групами. При порівнянні таблиць 2×2 використовували двосторонній точний критерій Фішера, рівень вірогідності якого теж становив $p < 0,05$.

Оцінку взаємозалежності між показниками здійснювали на підставі оцінки коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Зв'язок між показниками вважали вірогідним при значеннях $p < 0,05$ для коефіцієнта кореляції r .

Таблиця 2. Залежність вибраних нейровізуалізаційних змін від поліморфізму генів ACE та AT2R1 у пацієнтів з ХСЕ

Нейровізуалізаційні зміни		ACE			AT2R1		
		I/I	I/D	D/D	A/A	A/C	C/C
Розширення шлуночків	-	0 (0,00)	3 (60,00)	5 (45,45)	2 (50,00)	5 (55,56)	1 (20,00)
	+	2 (100,00)	2 (40,00)	6 (54,55)	2 (50,00)	4 (44,44)	4 (80,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 2,09; p = 0,351$			$\chi^2 = 1,71; p = 0,425$		
Розширення субарахноїдальних просторів	-	1 (50,00)	2 (40,00)	7 (63,64)	1 (25,00)	6 (66,67)	3 (60,00)
	+	1 (50,00)	3 (60,00)	4 (36,36)	3 (75,00)	3 (33,33)	2 (40,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 0,81; p = 0,668$			$\chi^2 = 2,00; p = 0,367$		
Гліоз	-	0 (0,00)	0 (0,00)	5 (45,45)	0 (0,00)	4 (44,44)	1 (20,00)
	+	2 (100,00)	5 (100,00)	6 (54,55)	4 (100,00)	5 (55,55)	4 (80,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 4,41; p = 0,110$			$\chi^2 = 2,94; p = 0,230$		
Наявність кіст	-	1 (50,00)	3 (60,00)	9 (81,82)	3 (75,00)	5 (55,56)	5 (100,00)
	+	1 (50,00)	2 (40,00)	2 (18,18)	1 (25,00)	4 (44,44)	0 (0,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 1,37; p = 0,504$			$\chi^2 = 3,18; p = 0,203$		

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «-» — відсутність змін; «+» — наявність змін.

Результати та обговорення

При вивченні поліморфізму генів при різних типах енцефалопатій (післятравматична, післяінфекційна, хронічна алкогольна і судинна) лише у хворих із ХСЕ встановлено статистично значимі відмінності розподілу частот генотипів за поліморфним варіантом генів ACE та AT2R1, тому нами було проаналізовано залежність між вибраними клінічними синдромами, нейровізуалізаційними змінами, даними ультразвукового дуплексного сканування судин і поліморфізмом генів ACE та AT2R1 саме в даній когорти пацієнтів.

Аналізуючи залежність вибраних нейровізуалізаційних змін від поліморфізму генів ACE та AT2R1 у пацієнтів з ХСЕ, ми не виявили вірогідного взаємозв'язку між наявністю/відсутністю нейровізуалізаційних змін і розподілом частот генотипів (табл. 2).

Аналіз залежності нейровізуалізаційних змін від частоти алелей генів ACE та AT2R1 у пацієнтів з ХСЕ не показав вірогідних асоціацій щодо гена AT2R1, тоді як у носіїв алелей I та D гена ACE встановлено вірогідний взаємозв'язок між їх частотним розподілом та наявністю/відсутністю явищ гліозу (табл. 3). Серед носіїв алелі I гена ACE не виявлено жодного пацієнта з явищами гліозу, тоді як у 62,69 % носіїв алелі D гена ACE виявляли явища гліозу. Аналіз залежності нейровізуалізаційних змін від частоти алелей генів ACE та AT2R1 у пацієнтів з ХСЕ не показав вірогідних асоціацій щодо гена AT2R1, тоді як у носіїв алелей I та D гена ACE встановлено вірогідний взаємозв'язок між їх частотним розподілом та наявністю/відсутністю явищ гліозу (табл. 3).

Аналізуючи залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від поліморфізму гена AT2R1 у пацієнтів з ХСЕ, не виявили вірогідного взаємозв'язку між наявністю/відсутністю характеристики й розподілом частот генотипів (табл. 4).

У той же час виявлено вірогідні асоціації між наявністю/відсутністю ангіоспазму, недостатністю кровотоку в каротидному басейні та вертебробазиллярною недостатністю і частотою розподілу генотипів гена *ACE*. Так, генотип D/D виявляли в 72,73 % пацієнтів з ангіоспазмом, 72,73 % хворих з недостатністю кровотоку в каротидному басейні та 36,36 % хворих з вертебробазиллярною недостатністю, генотип I/D встановлено в усіх пацієнтів з вищевказаними ультразвуковими характеристиками кровотоку. У той же час у 100 % пацієнтів з відсутністю ангіоспазму, недостатності кровотоку в каротидному басейні й вертебробазиллярної недостатності виявлено генотип I/I гена *ACE*.

Аналіз залежності змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від частоти алелей

генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ не показав вірогідних асоціацій щодо досліджуваних поліморфних варіантів генів (табл. 5).

Оцінюючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу MoCA у пацієнтів з ХСЕ від поліморфізму генів *ACE* та *AT2R1*, не виявили статистично вірогідних змін як щодо розподілу частот генотипів, так і щодо частоти алелей гена *AT2R1* (табл. 6, 7). При цьому встановлено статистично значиму залежність між когнітивним функціонуванням у пацієнтів з ХСЕ і розподілом частот генотипів гена *ACE* (табл. 6). Так, серед носіїв генотипу D/D усі особи мали порушення когнітивного функціонування (36,36 % осіб — помірний когнітивний дефект і 63,64 % осіб — легкий когнітивний дефект); серед носіїв генотипу I/D усі особи

Таблиця 3. Залежність нейровізуалізаційних змін від частоти алелей генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ

Нейровізуалізаційні зміни		ACE2			AT2R1		
		I	D	p	A	C	p
Розширення шлуночків	-	3 (33,33)	13 (48,15)	> 0,05	9 (52,94)	7 (36,84)	> 0,05
	+	6 (66,67)	14 (51,85)		8 (47,06)	12 (63,16)	
Розширення субарахноїдальних просторів	-	4 (44,44)	16 (59,26)	> 0,05	8 (47,06)	12 (63,16)	> 0,05
	+	5 (55,56)	11 (40,74)		9 (52,94)	7 (36,84)	
Гліоз	-	9 (100,00)	10 (37,04)	< 0,05*	4 (23,53)	6 (31,58)	> 0,05
	+	0 (0,00)	17 (62,69)		13 (76,47)	13 (68,42)	
Наявність кіст	-	5 (55,56)	21 (77,78)	> 0,05	11 (64,71)	15 (78,95)	> 0,05
	+	4 (44,44)	6 (22,22)		6 (35,29)	4 (21,05)	

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «-» — відсутність змін; «+» — наявність змін.

Таблиця 4. Залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від поліморфізму генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ

Результат ультразвукового дуплексного сканування судин		ACE			AT2R1		
		I/I	I/D	D/D	A/A	A/C	C/C
Ангіоспазм	-	2 (100,00)	0 (0,00)	3 (27,27)	1 (25,00)	2 (22,22)	2 (40,00)
	+	0 (0,00)	5 (100,00)	8 (72,73)	3 (75,00)	7 (77,78)	3 (60,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 7,12; p = 0,028^*$			$\chi^2 = 0,53; p = 0,769$		
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	-	2 (100,00)	0 (0,00)	3 (27,27)	3 (75,00)	6 (66,67)	4 (80,00)
	+	0 (0,00)	5 (100,00)	8 (72,73)	1 (25,00)	3 (33,33)	1 (20,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 7,12; p = 0,028^*$			$\chi^2 = 0,30; p = 0,589$		
Стеноз	-	1 (50,00)	1 (20,00)	3 (27,27)	0 (0,00)	2 (22,22)	3 (60,00)
	+	1 (50,00)	4 (80,00)	8 (72,73)	4 (100,00)	7 (77,78)	2 (40,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 0,64; p = 0,725$			$\chi^2 = 4,26; p = 0,119$		
Венозний застій	-	2 (100,00)	5 (100,00)	7 (63,64)	4 (100,00)	6 (66,67)	4 (80,00)
	+	0 (0,00)	0 (0,00)	4 (36,36)	0 (0,00)	3 (33,33)	1 (20,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 3,27; p = 0,195$			$\chi^2 = 1,80; p = 0,407$		
Вертебробазиллярна недостатність	-	2 (100,00)	0 (0,00)	7 (63,64)	1 (25,00)	5 (55,56)	3 (60,00)
	+	0 (0,00)	5 (100,00)	4 (36,36)	3 (75,00)	4 (44,44)	2 (40,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 7,82; p = 0,020^*$			$\chi^2 = 1,31; p = 0,519$		

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «-» — відсутність змін; «+» — наявність змін.

мали легкий когнітивний дефект; серед носіїв генотипу I/I 50 % осіб мали легкий когнітивний дефект і 50 % осіб не мали порушень когнітивного функціонування.

Аналогічна тенденція виявлена і при аналізі залежності когнітивних функцій за результатами аналізу в пацієнтів з ХСЕ від частоти алелей гена *ACE* (табл. 7). Так, серед носіїв I алелі не виявлено жодної особи з помірним когнітивним дефектом, а серед носіїв D алелі не виявлено жодної особи без порушення когнітивного функціонування.

Залежність клінічних синдромів, порушення когнітивних функцій від частоти алелей генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ обґрунтована важливим значенням РААС у центральній нервовій системі, оскільки її інгібування може зменшити швидкість зниження когнітивних функцій у пацієнтів з ХСЕ [12]. *ACE* впливає на метаболізм ангіотензину в системі РААС, а інгібітори *ACE* пригнічують активацію мікроглії та зберігають цілісність дендритів і когнітивну функцію [13]. На відміну від встановленого впливу поліморфізму гена *ACE*

Таблиця 5. Залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від частоти алелей генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ

Результат ультразвукового дуплексного сканування судин		<i>ACE</i>			<i>AT2R1</i>		
		I	D	p	A	C	p
Ангіоспазм	-	4 (44,44)	6 (22,22)	> 0,05	4 (23,53)	6 (31,58)	> 0,05
	+	5 (55,56)	21 (77,78)		13 (76,47)	13 (68,42)	
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	-	5 (55,56)	21 (77,78)	> 0,05	12 (70,59)	14 (73,68)	> 0,05
	+	4 (44,44)	6 (22,22)		5 (29,41)	5 (26,32)	
Стеноз	-	3 (33,33)	7 (25,93)	> 0,05	2 (11,76)	8 (42,11)	> 0,05
	+	6 (66,67)	20 (74,07)		15 (88,24)	11 (57,89)	
Венозний застій	-	9 (100,00)	19 (70,37)	> 0,05	14 (82,35)	14 (73,68)	> 0,05
	+	0 (0,00)	8 (29,63)		3 (17,65)	5 (26,32)	
Вертебробазиллярна недостатність	-	4 (44,44)	14 (51,85)	> 0,05	7 (41,18)	11 (57,89)	> 0,05
	+	5 (55,56)	13 (48,15)		10 (58,82)	8 (42,11)	

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «-» — відсутність змін; «+» — наявність змін.

Таблиця 6. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ХСЕ за результатами аналізу МоСА залежно від поліморфізму генів *ACE* та *AT2R1*

Генотип		Норма		Когнітивний дефект				χ^2 ; p
		n	%	Легкий		Помірний		
				n	%	n	%	
<i>ACE</i>	II	1	50,00	1	50,00	0	0	$\chi^2 = 11,33$; p = 0,023*
	ID	0	0	5	100,00	0	0	
	DD	0	0	7	63,64	4	36,36	
<i>AT2R1</i>	AA	0	0	4	100,00	0	0	$\chi^2 = 3,17$; p = 0,530
	AC	1	11,11	6	66,67	2	22,22	
	CC	0	0	3	60,00	2	40,00	

Примітка: * — статистично вірогідний результат.

Таблиця 7. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ХСЕ за результатами аналізу МоСА залежно від частоти алелей генів *ACE* та *AT2R1*

Алелі		Норма		Когнітивний дефект				χ^2 ; p
		n	%	Легкий		Помірний		
				n	%	n	%	
<i>ACE</i>	I	2	22,22	7	77,78	0	0	$\chi^2 = 8,72$; p = 0,013*
	D	0	0	19	70,37	8	29,63	
<i>AT2R1</i>	A	1	5,88	14	82,35	2	11,76	$\chi^2 = 2,05$; p = 0,369
	C	1	5,26	12	63,16	6	31,58	

Примітка: * — статистично вірогідний результат.

на когнітивні функції при ХСЕ результати дослідження PROGRESS свідчать про відсутність впливу поліморфізму ACE I/D на деменцію або когнітивні функції [14]. Це вказує на те, що в РААС ангіотензиноген може відігравати більш важливу роль у когнітивній функції, ніж ACE. Встановлено, що поліморфізм рецептора 1 гена ангіотензину II типу відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску і пов'язаний зі зменшенням прифронтального і гіпокампального об'ємів, об'єму гіпокампа і втрати пам'яті в людей похилого віку [15, 16]. Підвищення активності РААС призводить до нервово-судинного роз'єднання [17]. Виявом непрямого впливу варіабельності генів РААС на когнітивні функції може бути те, що вона змінює нейропротекторні переваги інгібіторів ACE, тому в носіїв A/A AGT 6AG (rs5051) і в гомозигот C/C поліморфізму AGT M235T (rs699) інгібітори можуть проявляти нейропротекторну дію шляхом зниження активності РААС [18, 19].

Висновки

Аналізуючи асоціації поліморфних варіантів I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1 з нейровізуалізаційними змінами й параметрами церебральної гемодинаміки в пацієнтів з ХСЕ, у носіїв алелей I та D гена ACE встановили вірогідний взаємозв'язок між їх частотним розподілом і наявністю/відсутністю явищ гліозу (у 62,69 % носіїв алелі D діагностовано явища гліозу, $p < 0,05$); вірогідну залежність між частотним розподілом генотипу D/D гена ACE і наявністю ангіоспазму (у 72,73 % осіб), недостатності кровотоку в каротидному басейні (у 72,73 % осіб) і вертебробазиллярної недостатності (у 36,36 % осіб).

Оцінюючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу MoCA в пацієнтів з ХСЕ від поліморфних варіантів I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1, виявили вірогідні зміни щодо розподілу частот генотипів і алелей поліморфного варіанта I/D гена ACE ($\chi^2 = 11,33$; $p = 0,023$), при цьому всі носії генотипу D/D мають порушення когнітивного функціонування (36,36 % осіб — помірний когнітивний дефект і 63,64 % осіб — легкий когнітивний дефект), що відповідає також частоті розподілу алелі D у даної когорти пацієнтів (29,63 % осіб мають помірний когнітивний дефект і 70,37 % осіб — легкий когнітивний дефект, $p = 0,013$).

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Chung C, Yang X, Bae T, et al. Comprehensive multi-omic profiling of somatic mutations in malformations of cortical development. *Nat Genet.* 2023 Feb;55(2):209-220. doi:10.1038/s41588-022-01276-9.
2. Krynytska I, Kucher S, Tokarsky O, Koval M, Marushchak M. The association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with bronchial asthma. *Pol Merkur Lekarski.* 2021 Dec 16;49(294):442-444.

3. Shen H, Zhang J, Wang C, et al. MDM2-Mediated Ubiquitination of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Contributes to the Development of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2020 Sep 22;142(12):1190-1204. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048191.
4. Kamyshnyi A, Krynytska I, Matskevych V, Marushchak M, Lushchak O. Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology. *Int J Hypertens.* 2020 Dec 4;2020:8019360. doi:10.1155/2020/8019360.
5. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016 Dec;68(6):e67-e94. doi:10.1161/HYP.000000000000053.
6. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep.* 2017 Mar;19(3):24. doi:10.1007/s11906-017-0724-3.
7. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998 May 12;97(18):1766-1772. doi:10.1161/01.cir.97.18.1766.
8. Mushegian MM, Litovchenko TA, Voitiuk AA. Evaluation of clinical parameters in patients with symptomatic vascular epilepsy and chronic disorders of cerebral circulation. *Me dunarodnyj neurologi eskij urnal.* 2019;(106):26-32. doi:10.22141/2224-0713.4.106.2019.174048. (in Ukrainian).
9. Sierra C, Coca A, Gomez-Angelats E, Poch E, Sobrino J, de la Sierra A. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and cerebral white matter lesions in essential hypertension. *Hypertension.* 2002 Feb;39(2 Pt 2):343-347. doi:10.1161/hy02t2.102912.
10. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May;18(5):459-480. doi:10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
11. Erkkinen MG, Berkowitz AL. A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. *Am J Med.* 2019 Oct;132(10):1142-1147. doi:10.1016/j.amjmed.2019.07.001.
12. Wan C, Zong RY, Chen XS. The new mechanism of cognitive decline induced by hypertension: High homocysteine-mediated aberrant DNA methylation. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Oct 24;9:928701. doi:10.3389/fcvm.2022.928701.
13. McHugh J. ACE inhibitors preserve cognitive function. *Nat Rev Rheumatol.* 2018 Nov;14(11):623. doi:10.1038/s41584-018-0102-9.
14. Harrap SB, Tzourio C, Cambien F, et al. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. *Hypertension.* 2003 Sep;42(3):297-303. doi:10.1161/01.HYP.0000088322.85804.96.
15. Taylor WD, Benjamin S, McQuoid DR, et al. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. *Psychiatry Res.* 2012 May 31;202(2):104-109. doi:10.1016/j.psychres.2012.03.007.
16. Zannas AS, McQuoid DR, Payne ME, et al. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. *Am J Psychiatry.* 2014 Nov 1;171(11):1214-1221. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13111543.

17. Hajjar I, Kritchevsky S, Newman AB, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms modify angiotensin-converting enzyme inhibitors' effect on cognitive function: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Jun;58(6):1035-1042. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02860.x.

18. Udovin L, Otero-Losada M, Bordet S, et al. Effects of angiotensin type 1 receptor antagonists on Parkinson's disease progression: An exploratory study in the PPMI database. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 May;86:34-37. doi:10.1016/j.parkreldis.2021.03.007.

19. Pierzchli ska A, S awek J, Mak M, Gawro ska-Szklarz B, Bia ecka M. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system

and cognitive decline in Parkinson's disease. *Mol Biol Rep.* 2021 Jul;48(7):5541-5548. doi:10.1007/s11033-021-06569-6.

Отримано/Received 27.08.2023

Рецензовано/Revised 02.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2023 ■

Information about author

Duve Khrystyna, MD, PhD, Associate professor of the neurology department, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: duve.khrystyna@gmail.com

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

K.V. Duve

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

ACE and AT2R1 gene polymorphism in patients with chronic vascular encephalopathy: association with neuroimaging changes and cognitive functioning

Abstract. Background. Given the synergistic effect of the *ACE* and *AT2R1* genes and their impact on the maintenance of homeostatic processes, the aim of our research was to identify the associations of the studied polymorphic variants of the *ACE* and *AT2R1* genes with neuroimaging changes, data from arterial duplex ultrasound and cognitive functioning in patients with chronic vascular encephalopathy (CVE). **Materials and methods.** A retrospective analysis of 145 medical records of patients with CVE was conducted, of which 18 patients underwent a molecular genetic study. The control group consisted of 12 people representative in terms of age and gender. Neuroimaging was performed using multislice computed tomography or magnetic resonance imaging. The state of cerebral blood flow was studied using transcranial duplex ultrasound of intracranial and extracranial vessels. The cognitive functioning was tested using the Montreal Cognitive Assessment. **Results.** When analyzing the associations of polymorphic I/D variants of the *ACE* gene and A1166C of the *AT2R1* gene with neuroimaging changes and parameters of cerebral hemodynamics in CVE among carriers of I and D alleles of the *ACE* gene, a probable relationship was found between their frequency distribution and the presence/absence of gliosis phenomena (62.69 % of D allele

carriers were diagnosed with gliosis, $p < 0.05$); a probable relationship between the frequency distribution of the D/D genotype of the *ACE* gene and the presence of angiospasm (in 72.73 % of patients), insufficiency of blood flow in the carotid system (72.73 % of cases) and vertebrobasilar insufficiency (in 36.36 % of people). When evaluating the dependence of cognitive functions based on the Montreal Cognitive Assessment score in patients with CVE on the polymorphic I/D variants of the *ACE* gene and A1166C of the *AT2R1* gene, probable changes were revealed in the frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphic I/D variant of the *ACE* gene ($\chi^2 = 11.33$; $p = 0.023$), while all carriers of the D/D genotype have impaired cognitive functioning (moderate in 36.36 % and mild in 63.64 % of cases), which also corresponds to the frequency of the D allele distribution in this cohort of patients (29.63 % of people have a moderate cognitive impairment and 70.37 % — a mild cognitive impairment, $p = 0.013$). **Conclusions.** The study results indicate that the *ACE* gene may be involved in the development of neuroimaging changes and cognitive decline in CVE.

Keywords: chronic vascular encephalopathy; cognitive function; *ACE* gene; *AT2R1* gene

УДК 616.12-008.331.1:616.379

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.6.2023.1019>

Зозуля І.С., Волосовець А.О., Бойко А.В.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Цільовий рівень артеріального тиску у пацієнтів в до- та післяінсультний період: особливості антигіпертензивної терапії залежно від ступеня артеріальної гіпертензії (огляд літератури)

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2023;19(6):181-183. doi: 10.22141/2224-0713.19.6.2023.1019

Резюме. На сьогодні проблема ведення хворих в до- та післяінсультному періоді пов'язана з цільовим рівнем артеріального тиску. Проте це важко визначити, тому що пацієнти відрізняються за віком, давністю і ступенем артеріальної гіпертензії, супутніми захворюваннями. Інструментальні дослідження головного мозку виявляють різне його ураження, а також серця, порушення авторегуляції мозкового кровообігу, ураження атеросклеротичним процесом магістральних судин голови і шиї. Усі ці фактори, безумовно, мають вирішальне значення для планування довготривалої антигіпертензивної терапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; інсульт; цільовий рівень артеріального тиску; огляд

На основі даних доказової медицини, особистих досліджень нами буде розглядатися кожний із аспектів, які визначають тактику базисного зниження АТ [2].

Дослідження показують, що найбільш значимим фактором ризику серцево-судинних захворювань, зокрема інсультів, є рівень систолічного АТ. Проте бажаний рівень АТ у хворих із серцево-судинними захворюваннями на тлі АГ повинен плануватися з урахуванням компенсаторних можливостей церебральної гемодинаміки [3].

Орієнтиром у таких випадках можуть слугувати такі маркери, як похилий або старечий вік, захворювання на АГ > 10 років, наявність псевдобульбарних або екстрапірамідних порушень, оклюзивних уражень магістральних артерій голови і шиї, зональних змін речовини головного мозку, а також наявність ішемічної хвороби серця і гіпертрофії лівого шлуночка [7]. При збереженні адаптивних реакцій церебральної гемодинаміки АТ допустимо знижувати на 20 % (сistolічний до 15 %, діа-

столічний — до 10 %) від стартового рівня. Разом з тим, чим більше підвищений АТ, тим більш значимою повинна бути його редукція для досягнення оптимального рівня АТ (АГ 3-го ступеня). Відповідно, з урахуванням ступеня підвищення АТ, можна уявити вираженість порушення церебральної реактивності і більш доказово планувати тактику антигіпертензивної терапії.

Як ми вже зазначали, мозкові інсульти й інфаркти залежать від ступеня підвищення АГ (гіпертонічної хвороби 1, 2, 3-го ступеня) [4, 5]. Відомо, що АГ 1-го, 2-го ступеня спостерігається у більшості осіб з підвищеним АТ. Нами встановлено, що пацієнти з АГ 1-го, 2-го ступеня мають однакову давність АГ, у них реєструється подібна частота гострих цереброваскулярних порушень [6]. Неврологічні синдроми (псевдобульбарний, екстрапірамідний), що характеризують множинні ураження головного мозку, асоційовані з гемодинамічно значимими змінами магістральних артерій голови, що частіше виявляються при АГ 2-го ступеня. Вогнищеві зміни

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Зозуля Іван Савович, доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

For correspondence: I.S. Zozulya, MD, PhD, Professor at the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

часто бувають однаковими, але дифузні (лейкоареоз) частіше спостерігаються при АГ 2-го ступеня. Разом з тим гіпертрофія лівого шлуночка серця, ішемічна хвороба серця виявляються майже у половини пацієнтів з АГ 2-го ступеня.

Наведені дані вказують, що більшість пацієнтів з АГ 1-го, 2-го ступеня мають достатні можливості цереброваскулярної реактивності. Усе це дозволяє знижувати АТ до оптимального і навіть абсолютного нормального рівня уже протягом першого місяця активного антигіпертензивного лікування.

При артеріальній гіпертензії 3-го ступеня (АТ більше за 180/110 мм рт.ст.), яка реєструється приблизно у 40 % пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями, 2/3 цих пацієнтів в анамнезі мають гострі порушення мозкового кровообігу, у 40 % із них реєструються псевдобульбарні й екстрапірамідні порушення, у 19 % реєструються зміни в інтракраніальних судинах. Вогнищеві зміни мозку на КТ/МРТ частіше дифузні, а у 44 % хворих спостерігається лейкоареоз.

Наведені якісні ознаки вказують на зниження мозкового кровообігу [9, 10]. При вивченні церебральної гемодинаміки в процесі антигіпертензивної терапії було встановлено, що навіть при помірному зниженні АТ (на $15,0 \pm 10,1$ %) у пацієнтів погіршується дефіцит кровонаповнення, переважно в глибинних відділах півкуль головного мозку, у зонах суміжного кровонаповнення. Отже, зниження АТ хоч на 15 % від початкового рівня може бути критичним, і його не потрібно збільшувати, особливо в перші місяці [3, 11].

При стійкій компенсації неврологічних розладів можливе подальше зниження АТ, але в цілому середній рівень систолічного АТ може бути визначений як «субнормальний» — до 150–160 мм рт.ст. [2, 7]. Цей рівень є безпечним з точки зору ризику гіпоперфузійних ускладнень.

Традиційні погляди кардіологів щодо довгострокової стратегії лікування АГ передбачають поступове зниження АТ, тобто досягнення рівня АТ 140/90–130/80 мм рт.ст. Проте слід мати на увазі, що виражені структурні зміни речовини головного мозку (інфаркти, лейкоареоз) і судин (атеросклероз, атеросклеротичні стенози, гіпертонічні деформації судин) не підлягають оборотному розвитку. А тому не слід чекати повної нормалізації мозкового кровотоку. Може йтися про адаптацію церебральної гемодинаміки, її стабілізацію на новому гемодинамічному рівні і зменшення подальшої негативної дії АТ. Проведений аналіз (зокрема, з використанням МРТ) показав, що основними факторами, які асоціюються з наявністю гіперінтенсивних змін білої речовини головного мозку, є вік пацієнта і тяжкість АГ. Поширені мозкові зміни зустрічалися у хворих з більш високими цифрами АТ [10].

Нами встановлено, що зниження АТ у групі хворих з активним антигіпертензивним лікуванням становило 12,3/8,2 мм рт.ст., а в групі контролю — 1,2/3,9 мм рт.ст. Це призвело до зниження ризику розвитку нових вогнищевих змін мозку на 42 %.

Наведені результати вкрай важливі для розробки стратегії і тактики антигіпертензивної терапії у хворих, які мають цереброваскулярні захворювання на тлі АГ. Повинен бути індивідуальний підхід до кожного хворого. Разом з тим зниження АТ навіть на 10/5 мм рт.ст. асоціюється з поліпшенням прогнозу [12].

Слід відмітити, що у хворих з гіпертензивною енцефалопатією АТ неоднорідний. У 13 % хворих АТ може бути нормальним або високим. Ця категорія хворих належить до групи з високим і дуже високим ризиком серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень [1, 5], і у них ризик майбутніх ускладнень становить до 20–30 % і вище протягом 10 років [4].

Слід звернути увагу на те, що підхід до планування рівня зниження АТ у хворих із судинною патологією мозку і високим (навіть високим нормальним) АТ кардинально змінюється залежно від тактики лікування неускладненої АГ, за якої головним є досягнення цільового рівня АТ, аж до 110/70 мм рт.ст. Це особливість лікування хворих, у яких уже є судинні зміни мозку і вже змінені адаптаційні можливості судинної системи мозку. Тому досягнення єдиного рівня [2, 4] АТ у результаті антигіпертензивної терапії представляється практично неможливим.

Отже, повинно йтися про адекватну відносну редукцію рівня АТ, яка відповідає можливостям авторегуляції мозкового кровотоку. Слід відмітити, що у хворих з цереброваскулярними захворюваннями навіть незначне, але довгострокове (3–5 років) і стабільне зниження АТ є позитивним показником прогнозу і значного поліпшення у віддалений період. Встановлено, що мінімальний ризик повторних цереброваскулярних ускладнень зареєстрований при систолічному АТ у динаміці 120–140 мм рт.ст. Нижче від вказаного рівня систолічного АТ ризик цереброваскулярних ускладнень знову зростає.

Наведені дані дозволяють встановити поріг допустимої редукції систолічного АТ для цієї категорії хворих — не нижче за 120 мм рт.ст. Вибір гіпотензивного препарату повинен базуватися не тільки на гіпотензивному ефекті, але й на мінімізації ризику ускладнень і побічних реакцій. Слід зауважити, що на сьогодні немає даних про цільовий рівень АТ для хворих, які вже мають цереброваскулярну патологію [5, 6].

Висновки

Для пацієнтів, які мають в анамнезі ішемічні ураження мозку (інсульт, транзиторну ішемічну атаку, ГДЕ), визначають 4 цільові рівні систолічного АТ як прогностично значимі щодо повторних судинно-мозкових ускладнень:

1. Систолічний АТ 160–150 мм рт.ст. слід вважати мінімально допустимим для пацієнтів, які мають АГ 3-го ступеня або двосторонній каротидний стеноз ≥ 70 %.
2. Систолічний АТ 140–135 мм рт.ст. оптимальний для хворих з АГ 2-го ступеня і одностороннім каротидним стенозом ≥ 70 %.
3. Систолічний АТ 120 мм рт.ст. мінімально можливий для хворих з АГ 1-го ступеня, високим нормальним

АТ за відсутності вираженого ураження магістральних судин головного мозку.

4. У всіх випадках виявлення каротидного стенозу, який перевищує 70 % діаметра судини, хворий повинен бути направлений на консультацію до судинного хірурга. Після хірургічного відновлення прохідності судини може бути визначений цільовий рівень АТ і призначена антигіпертензивна терапія.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

- Zozulya IS, Volosovets AO, Zozulya AI. Some directions for improving the provision of medical care for cerebral stroke. *Ukrainskij visnik psihonevrologii*. 2017;25(1):84-85. (in Ukrainian).
- Zozulya IS, Gandzha TI, Suprun AO. Emergency conditions in cardiology. *Hostri ta nevidkladni stany u praktytsi likaria*. 2016;(57):5-17. (in Russian).
- Zozulya IS, Volosovets AO, Zozulya AI. Stroke: strategy and tactics of management. *Health of Society*. 2016;(1-2):82-86. doi:10.22141/2306-2436.5.1-2.2016.121298.
- Zozulya IS, Volosovets AO, Zozulya AI, Onoprijenko OP. Brain stroke problems that should be solved today. 2015;1(12):102-109. (in Ukrainian).
- Zozulya IS, Zozulya AI. Emergency medical care for hypertensive crisis. *Hostri ta nevidkladni stany u praktytsi likaria*. 2014;(40):10-12. (in Ukrainian).
- Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1644-1650. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163.
- Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *J Hypertens Suppl*. 1999 Feb;17(1):S9-13.
- Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke*. 1993 Dec;24(12):1844-1849. doi:10.1161/01.str.24.12.1844.
- Kobayashi S, Okada K, Yamashita K. Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relation to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke*. 1991 Nov;22(11):1379-1383. doi:10.1161/01.str.22.11.1379.
- Oishi M, Mochizuki Y, Takasu T. Blood flow differences between leuko-araiosis with and without lacunar infarction. *Can J Neurol Sci*. 1998 Feb;25(1):70-75. doi:10.1017/s0317167100033527.
- Rothwell PM, Howard SC, Spence JD; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*. 2003 Nov;34(11):2583-2590. doi:10.1161/01.STR.0000094424.38761.56.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):577-617. doi:10.1161/01.STR.0000199147.30016.74.

Отримано/Received 03.09.2023

Рецензовано/Revised 06.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2023 ■

Information about authors

I.S. Zozulya, MD, PhD, Professor at the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanzozulia2015@gmail.com
A.O. Volosovets, MD, PhD, Head of the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nmapo.emergency@gmail.com
A.V. Boiko, PhD, Assistant at the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nmapo.emergency@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

I.S. Zozulya, A.O. Volosovets, A.V. Boiko
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Target blood pressure level in patients in the pre- and post-stroke period: features of antihypertensive therapy depending on the stage of hypertension (literature review)

Abstract. Today, the problem of managing patients in the pre- and post-stroke period is associated with the target level of blood pressure. However, it is difficult to determine, because patients differ in age, duration and stage of hypertension, and comorbidities. Instrumental studies of the brain reveal its various lesions, as

well as damage to the heart, impaired autoregulation of cerebral circulation, atherosclerosis of the major vessels of the head and neck. All these factors are certainly crucial for planning the long-term antihypertensive therapy.

Keywords: hypertension; stroke; target blood pressure level; review

УДК 616.8-056.7:616.8-009.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.6.2023.1020>Тріщинська М.А.¹ , Дубинецька В.М.² ¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, м. Рівне, Україна

Невральна аміотрофія Шарко — Марі — Тута (клінічний випадок)

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2023;19(6):184-190. doi: 10.22141/2224-0713.19.6.2023.1020

Резюме. Стаття описує поширеність спадкової нервово-м'язової патології, зокрема невральної аміотрофії, або хвороби Шарко — Марі — Тута, її ключові клініко-неврологічні особливості, перспективні біомаркери в крові для майбутньої діагностики та оцінки терапевтичної тактики, а також актуальні методи лікування, що перебувають у процесі дослідження, з урахуванням генної терапії. Наведено випадок з клінічної практики, описано хворобу Шарко — Марі — Тута ІА підтипу в молодого чоловіка, що підтверджено молекулярно-генетичним аналізом. Вивчення критеріїв діагностики нозологій цього спектра є актуальним з огляду на рідкість захворювання та певні складнощі у встановленні діагнозу.

Ключові слова: хвороба Шарко — Марі — Тута; невральна аміотрофія; стопи Фрідрейха; м'язи; біомаркери; генна терапія

Спадкові моторно-сенсорні нейропатії (невральні аміотрофії) — група генетично детермінованих захворювань нервової системи, які проявляються множинним ураженням периферичних нервів з розвитком прогресуючого дистального периферичного тетрапарезу і розладів чутливості. Згідно з класифікацією виділяють 7 типів невральних моторно-сенсорних нейропатій, що відрізняються типом успадкування, особливостями клінічного перебігу, електронейроміографічними характеристиками, морфогістологічними змінами. За характером патологічних порушень у периферичних нервах виокремлюють демієлінізуючий та аксональний варіанти невральних аміотрофій. При першому варіанті наявна велика кількість немієлінованих волокон, проліферація ендоневральної сполучної тканини, а методом електронної мікроскопії виявляють фрагментацію мієлінової оболонки, зменшення кількості мітохондрій. При другому варіанті ураження відмічають аксональну дегенерацію в поєднанні з мінімальною сегментарною демієлінізацією [1].

Поширеність невральної аміотрофії Шарко — Марі — Тута становить 12,9 випадку на 100 000 населен-

ня [1]. Хвороба вражає від 30 000 до 50 000 осіб у Франції (приблизно 1 з 1200–2500 осіб) [2]. Тип успадкування автосомно-домінантний, рідше — автосомно-рецесивний і рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою. Виділяють I та II типи невральних моторно-сенсорних нейропатій як варіанти хвороби Шарко — Марі — Тута [1].

Частота різних типів патології залежить від регіону та віку, коли верифіковане ураження. У дослідженні Saporta та ін. у 787 із 1024 пацієнтів діагностовано хворобу Шарко — Марі — Тута, генетичний підтип ідентифікований у 527 (67 %) із цих пацієнтів, тоді як у решти 260 пацієнтів не було жодної ідентифікованої мутації. Серед генетично визначених випадків ІА підтип хвороби (PMP22) виявився найпоширенішим, охоплюючи 55 % випадків, далі виявлено XI підтип (GJB1; 15,2 %), спадкову нейропатію зі схильністю до паралічів тиску (HNPP; 9,2 %), ІВ підтип (основний мієліновий білок (MPZ); 8,5 %) і ІІА підтип (MFN2; 4 %) [3].

Найбільш поширеною формою є I тип, що становить понад 50 % випадків, найпоширенішим підтипом є ІА. Це пов'язано з додатковою копією або дуплікацією гена периферичного мієлінового білка 22 (PMP22) [4].

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Дубинецька Вікторія Миколаївна, доктор філософії, Комунальне некомерційне підприємство «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, вул. Миколи Карнаухова, 25А, м. Рівне, 33018, Україна; e-mail: viktorija_md@ukr.net; тел. +380 (96) 340 44 16

For correspondence: Viktoriia M. Dubynetska, PhD, neurologist, Municipal non-profit enterprise "Central City Hospital" of Rivne City Council, Rivne, Ukraine, e-mail: viktorija_md@ukr.net; tel. +380 (96) 340 44 16

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вчені ще не вивчили значення додаткової копії, проте відомо, що змінюється мієлінова оболонка шваннівських клітин [5].

За наявності у пацієнта I типу (дем'єлінізуючий або гіпертрофічний варіант хвороби) спостерігається генетичний дефект багатьох локусів хромосом: 17p11.2-12, 1q21-23, 8q13-21.1, Xq13.1, Xq22. Дебют хвороби переважно у дошкільному віці, інколи на другому десятилітті життя. Хворого турбує втома в нижніх кінцівках при ходьбі, тривалому стоянні, крамплі. Наростає поступово симетрична слабкість у дистальних відділах нижніх кінцівок, що проявляється атрофією м'язів гомілок та стоп, охоплюючи перонеальну м'язову групу. При прогресуванні ходьба нагадує півнячу — степаж. Через деякий час атрофії поширюються на м'язи кисті, минаючи проксимальні відділи нижніх кінцівок, а далі переходять на литкові та проксимальні м'язи нижніх та верхніх кінцівок. Найвний контраст між різко вираженою атрофією м'язів гомілок та збереженим об'ємом стегон дозволив назвати даний симптом «ноги чорногозу» або «перевернуті пляшки рейнського вина». Унаслідок атрофії м'язів та деформації стоп відмічено появу високого склепіння та екстензії великого пальця (стопа Фрідрейха), кисті нагадують кігтисту лапу. Рання ознака хвороби — втрата ахілових рефлексів. Спостерігається зниження чутливості за поліневритичним типом. У значної групи хворих наявний тремор кистей постурально-кінетичного характеру. Перебіг хвороби повільно прогресуючий [1].

Пацієнти також часто повідомляють про появу болю, парестезій або зниження чутливості в кінцівках [6]. У міру прогресування захворювання може спостерігатися зниження слуху або зору [7], у тяжких випадках — вплив на функцію діафрагми та дихання [8].

Пацієнти при IA підтипі зазвичай демонструють класичний фенотип хвороби з дебютом протягом перших 20 років життя, що характеризується прогресуючою м'язовою слабкістю, атрофією, зниженням сенсорної функції, гіпорексисією та вадами розвитку скелета. Незважаючи на повільно прогресуючий перебіг, пацієнтам можуть знадобитися ортопедичні засоби для фіксації гомілковостопного суглоба, проте це не заважає пересуватися, а якість життя знижується незначно. Значні наукові дослідження стосовно PMP22 розширили знання про хворобу та поліпшили потенційні терапевтичні методи [9].

За наявності невральної моторно-сенсорної нейропатії II типу домінує аксональний варіант хвороби Шарко — Марі — Тута, а генетичний дефект виявлено в 1, 3, 5, 7, 8, 11-й хромосомах. Така форма дебютує пізніше, у хворих рідше уражуються верхні кінцівки, менш вираженими є порушення чутливості та деформації стоп. Ключова відмінна ознака від I типу — відсутність зниження швидкості проведення збудження по нервах за даними електронейроміографії [1].

Прогресування хвороби Шарко — Марі — Тута безпосередньо пов'язане з атрофією м'язів та накопиченням жиру. Такі відхилення можна оцінити за допомогою магнітно-резонансної томографії для вимірювання на-

копичення жиру в м'язах нижніх кінцівок [10, 11] або в ендоневральному просторі сідничного нерва [12]. Нещодавно було запропоновано зв'язати щільність інтраепідермальних нервових волокон із тяжкістю захворювання, оскільки біопсія шкіри пацієнтів із IA підтипом показала зменшення кількості та високий рівень денервованих клітин Меркеля [13]. Біопсію шкіри також використовують для кількісного визначення рівнів мРНК PMP22 у мієлінізованих нервових волокнах за допомогою аналізу наноРНК [14, 15].

У пацієнтів з хворобою Шарко — Марі — Тута рівні легкої субодиниці нейрофіламенту (NF-L) корелюють із тяжкістю захворювання, віком пацієнтів [16]. Важливо, що тваринні моделі хвороби з IA підтипом, які отримували лікування, показали зниження рівня NF-L, що вказує на потенційний біомаркер, який реагує на лікування [17]. Трансмембранна протеаза, серин 5 (TMPRSS5) також є інформативним біомаркером крові, оскільки підвищується під час прогресування хвороби [18]. Протеомний аналіз нещодавно виявив нові біомаркери крові, як-от нейрональна молекула клітинної адгезії 1 (NCAM1) і фактор диференційованого росту 15 (Gdf-15) [19]. NCAM1 регулює перебудову та регенерацію синапсів, тоді як рівні Gdf-15 відповідають ступеню дегенерації аксонів [17]. Циркулюючі мікроРНК, які отримані від шваннівських клітин та м'язів, відображають стан мієлінізації та дегенерації м'язів і також є перспективними біомаркерами [20].

На сьогодні лікування хвороби Шарко — Марі — Тута залишається симптоматичним. Відомо, що аскорбінова кислота (вітамін С) була серед початкових методів лікування хвороби IA підтипу [21]. Проведено кілька досліджень на пацієнтах з цим підтипом патології, які вживали різні дози вітаміну С (від 1 до 4 г/день) протягом двох років, як дорослі, так і діти, проте клінічної ефективності не встановлено [22].

PXT3003 — нова синергетична суміш із фіксованою дозою баклофену, налтрексону та сорбітолу у вигляді перорального розчину, що приймається двічі на день. Емпірично доведено, що PXT3003 знижує рівні мРНК PMP22, полегшує процес мієлінізації, збільшує кількість функціональних нервово-м'язових з'єднань і сприяє диференціації шваннівських клітин [23–26].

Новий перспективний напрямок у лікуванні вроджених нервово-м'язових захворювань являє генна терапія, яка передбачає доставку генетичного матеріалу в модель або до пацієнта за допомогою вірусних чи невірусних векторів. На сьогодні підходи генної терапії щодо лікування хвороби Шарко — Марі — Тута IA підтипу здебільшого зосереджені на зменшенні PMP22/мРНК або мРНК. Єдиними генними методами лікування, які пройшли клінічні випробування, є VM202 (Engensis; NCT05361031), щодо якого ще не надано жодних даних, і scAAV1.tMCK.NT3 (NCT03520751), який нещодавно призупинили [27].

Виділено напрями, які спрямовані не на PMP22, а на гальмування пуринергічного рецептора позаклітинного АТФ-керованого іонного каналу P2X7 для поліпшення фенотипу хвороби при IA підтипі [28]. Таким чином,

існує гіпотеза, що надмірна експресія PMP22 викликає надмірну активацію рецепторів P2X7, що призводить до аномального припливу Ca^{2+} і Na^{+} та порушення роботи шваннівських клітин [29]. У дослідженні на тваринах доставка фармакологічного антагоніста рецептора P2X7 (A438079) щурам з ІА підтипом поліпшила м'язову силу, мієлінізацію та зменшила моторні затримки [30].

У 2014 році FDA надала VM202 статус орфанного препарату, а в 2016 році класифікувала його як швидку терапію хвороби [31, 32].

Компанія Helixmith Ltd. у співпраці з медичним центром Samsung із Південної Кореї у 2020 році розпочала відкрите клінічне дослідження VM202 фази I/IIa (NCT05361031) для пацієнтів із хворобою Шарко — Марі — Тута ІА підтипу, у якому взяли участь 12 осіб. Це дослідження завершено, однак жодних офіційних результатів ще не опубліковано [27].

Потенціал нейротропіну-3 (NT-3) як терапевтичного агента для лікування патології вперше оцінений за допомогою трьох послідовних підшкірних ін'єкцій 150 мкг/кг пептиду NT-3 протягом 6 місяців у PMP22 мутантних мишей Trembler-J, мишей з імуносупресією, які приймали ксенотрансплантати пацієнтів з хворобою Шарко — Марі — Тута ІА підтипу, і восьми пацієнтів з такою хворобою [33]. Усі досліджувані суб'єкти добре переносили введення пептиду NT-3 і показали поліпшену регенерацію аксонів, полегшення сенсорних дефіцитів і кращі показники електронейроміографії. Щоб розробити одноразове лікування, кДНК NT-3 було упаковано у вектор AAV1 під специфічним для м'язів промотором, названим потрійним тандемом м'язової креатинкінази (tMCK) (Sahenk та ін., 2014; Sahenk та Ozes, 2020) [34, 35]. Підхід до генної терапії NT-3 було схвалено для фази I/IIa клінічного випробування (NCT03520751), яке згодом було призупинено через проблеми з виробництвом вектора [27].

Підхід коротких паліндромних повторів, регулярно розташованих групами/Cas9 (CRISPR/Cas9), призначений для спрямування ферменту Cas9 до певних ділянок ДНК або мРНК, щоб порушити їх послідовність і замінити, видалити або порушити їх. Було продемонстровано, що *in vitro* CRISPR/Cas9-керована делеція PMP22 (PMP22-SE) пригнічує мРНК PMP22 [36]. Інший підхід, опосередкований CRISPR/Cas9, націлений на ТАТА-бокс промотора P1 PMP22 [37]. Після одноразової ін'єкції у мишей спостерігалось зниження рівня транскрипту PMP22 на 40 %, що призвело до різкого поліпшення електрофізіологічних показників. Важливо визнати, що це єдиний підхід до гальмування гена PMP22, який підтверджує відсутність нецільових ефектів за допомогою секвенування всього геному [27].

Антисмислові олігонуклеотиди (ASO) — це штучні олігомери, які комплементарно зв'язуються з пошкодженою послідовністю мРНК і стимулюють її деградацію [38].

РНК-інтерференція — це група коротких (22 нуклеотиди) нуклеотидних послідовностей, які комплементарно зв'язуються з цільовими послідовностями

мРНК або руйнують чи блокують їх трансляцію [39]. Зокрема, коротку інтерферуючу РНК (siRNA), націлену на PMP22, вводили кожен третій день, загалом п'ять разів, що призводило до поліпшення профілю мієлінізації, об'єму м'язів, рухової функції та електрофізіологічних показників протягом 3 тижнів після останнього введення [40]. Обмеженням цього підходу є те, що терапевтична коротка шпилькова РНК (shRNA) була розроблена спеціально для мишачого PMP22, отже, для версії, націленої на людський PMP22, необхідні новий дизайн і оцінка. Інтраневральні ін'єкції підвищують ризик пошкодження волокон та забезпечують потребу в концентрованій анестезії під час процедури [41].

На сьогоднішній день остаточного фармакологічного лікування будь-якого варіанта хвороби не встановлено. Наразі триває дослідження з вивчення PXT3003, яке може дати значні результати, якщо призведе до зміни прогресуючого перебігу захворювання та продемонструє тривалий терапевтичний ефект протягом періоду лікування. Хоча генна терапія зробила революцію в лікуванні інших нервово-м'язових захворювань, її потенційні переваги не були ефективно доведені при терапії хвороби Шарко — Марі — Тута [42].

Розглянемо клінічний випадок пацієнта з хворобою Шарко — Марі — Тута з ІА підтипом.

Пацієнт Р., 32 роки, 29.08.2022 р. направлений на лікування у відділення денного стаціонару неврологічно-соматичного профілю КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради зі скаргами на м'язову слабкість у дистальних відділах кінцівок, більше в нижніх, зокрема справа, порушення ходи, часте «зашпортування» правої стопи при ходьбі, втому при ходьбі, біль у м'язах рук після фізичного навантаження, біль у ногах, періодично біль у поясниці.

Анамнез захворювання. Пацієнт вважає себе хворим з підліткового віку (12–13 років), коли під час гри у футбол помічав слабкість у стопах, періодично падав. Неодноразово звертався до лікарів різних спеціальностей (невропатолог, травматолог), отримував лікування, але поліпшення не відмічав. Діагноз невральної аміотрофії Шарко — Марі — Тута встановлено у 2015 році (25 років). *Сімейний анамнез:* у матері пацієнта деформовані стопи (із високим склепінням), у її дядька по батьківській лінії також клінічно подібна картина патології, проте діагноз офіційно не встановлено, оскільки не дообстежувалися.

У неврологічному статусі на момент надходження: ЧМІ — очні щілини D = S, зіниці D = S, фотореакції жваві. Поля зору в нормі. Рухи очних яблук не обмежені. Диплопія (–). Ністагм (–). Обличчя симетричне. Язик по середній лінії. Мовлення, голос, ковтання не порушені. Гіпотонія м'язів верхніх та нижніх кінцівок. Гіпотрофія м'язів нижніх кінцівок у дистальних відділах за типом «перевернутих пляшок». Стопи Фрідрейха (високе склепіння) (рис. 1). М'язова сила у верхніх кінцівках: у проксимальних відділах — 5 балів, у дистальних — 5 балів; у нижніх кінцівках: у проксимальних відділах — 5 балів, у дистальних — 3,5 бала. Сухожилльні

та періостальні рефлекси з верхніх кінцівок: згинально-ліктьовий $s = d$, торпідні, карпорадіальний $s = d$, торпідні; з нижніх кінцівок: не викликаються. Патологічні знаки (–). Поліневритичні розлади чуття в руках та ногах з гіперестезією кистей та стоп. Координаторні проби виконує задовільно двобічно. У позі Ромберга хиткість, що посилюється при заплющуванні очей. Менінгеальні знаки (–). Стояння на пальцях не утруднене, на п'ятках — із значними труднощами. Ходить з фіксатором на правій стопі.

Хворому встановлено *клінічний діагноз*: невральна аміотрофія Шарко — Марі — Тута з наявністю млявого помірного нижнього дистального парапарезу.

Під час перебування в стаціонарі хворому проведено наступні лабораторно-інструментальні обстеження.

Загальний аналіз крові (30.08.22 р.): лейкоцити 4,6 Г/л, еритроцити 5,24 Т/л, гемоглобін 151 г/л, тромбоцити 176 Г/л, паличкоядерні — 5 %, сегментоядерні 50 %, лімфоцити 40 %, моноцити 3 %, еозинофіли 2 %.



Рисунок 1. Вигляд стоп обстежуваного

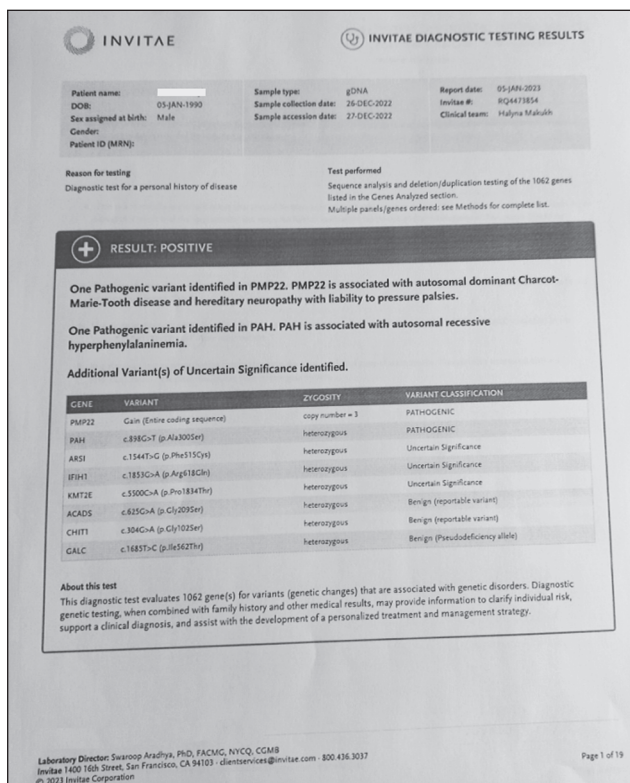


Рисунок 2. Результати молекулярно-генетичного дослідження

Біохімічний аналіз крові: креатинфосфокіназа загальна — 272 Од/л (норма 39–308 Од/л), лактатдегідрогеназа — 176 Од/л (норма у чоловіків 135–225 Од/л), глюкоза 4,75 ммоль/л, С-реактивний білок — 1,44 мг/л.

Електрокардіографія (29.08.22 р.): синусовий ритм, вертикальне положення електричної осі серця.

Електронейроміографія (01.09.22 р.): ознаки різко вираженого поліневритичного ураження периферичних нервів нижніх кінцівок змішаного аксонально-дем'ялінізуючого характеру з вираженим зниженням скоротливої здатності флексорів та екстензорів обох стоп. Зареєстровані зміни параметрів відповідають ознакам невральної аміотрофії Шарко — Марі — Тута.

Рентгенографія стоп (27.05.22 р.): визначається кавоварусна деформація обох стоп з високим стоянням склепіння. Кут стояння склепіння становить зліва до 110°, справа до 91°. Висота склепіння обох стоп становить зліва 48,5 мм, справа 55 мм. Визначається вимушене положення кісток стоп, більше правої.

Консультація ортопеда-травматолога (11.07.22 р.): діагноз: варусна деформація обох стоп з порушенням статодинамічної функції нижніх кінцівок як наслідок хвороби Шарко — Марі — Тута з переважним ураженням правої стопи.

Комп'ютерна томографія поперекового відділу хребта (08.12.22 р.): картина помірно виражених дегенеративно-дистрофічних змін поперекового відділу хребта (явища остеохондрозу), випинання м/х дисків L4-5, L5-S1.

При наступних зверненнях хворого направлено на проведення молекулярно-генетичного дослідження та отрима-

но такі результати (26.12.22 р.) (рис. 2): у гені PMP22, що асоційований з автосомно-домінантним типом успадкування хвороби Шарко — Марі — Тута підтипу IA, виявлено збільшення числа копій (n = 3) усієї кодуючої послідовності гена. Також виявлено носійство патологічного варіанта c.898G>T (p.Ala300Ser) у гені PAH, що асоційований з автосомно-рецесивним типом успадкування стосовно порушення обміну фенілаланіну (у тому числі фенілкетонурії та гіперфенілаланінемії).

Через деякий час *консультований генетиком* (14.04.23 р.). Діагноз: хвороба Шарко — Марі — Тута, підтип IA. Тип успадкування автосомно-домінантний, рекурентний ризик для сибсів та нащадків пробанда становить 50 %. Рекомендовано: ДНК-діагностика членів родини (мати та донька пробанда) щодо патологічних варіантів у генах PMP22, а також визначення носійства патологічного варіанта у гені PAH для дружини та доньки пробанда. При плануванні вагітності у даному шлюбі — консультація в обласному медико-генетичному центрі для визначення ризиків виникнення хвороби Шарко — Марі — Тута типу IA, фенілкетонурії у нащадків.

Хворому встановлено *клінічний діагноз*: невральна аміотрофія Шарко — Марі — Тута, підтип IA (автосомно-домінантний тип успадкування) з наявністю млявого помірного нижнього дистального парепарезу.

Під час лікування хворому призначено антиоксидантну, метаболічну та відновну терапію.

Отже, вроджені захворювання нервово-м'язової системи, зокрема невральні аміотрофії з дебютом у молодому віці, викликають значний інтерес у практичних лікарів через специфічні клініко-неврологічні характеристики, труднощі верифікації діагнозу, недостатньо вивчені механізми етіотропного та патогенетичного лікування, що підтверджується наведеним випадком з практики. Виконання генетичних досліджень для виявлення підтипів хвороби є необхідним для кожного пацієнта, хоча висока вартість дослідження дещо обмежує рутинне його виконання. Розвиток генної терапії дозволяє розробляти різноманітні методики лікування хвороби, зважаючи на підтип нозології, що в майбутньому дозволить пацієнтам мати вищу якість життя та значно сповільнить прогресування захворювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного автора. *Трищинська М.А.* — концепція і дизайн дослідження; *Дубинецька В.М.* — аналіз отриманих даних, написання тексту.

References

- Grygorova IA, Sokolova LI, Gerasymchuk RD, authors; Grygorova IA, Sokolova LI, editors. *Nevrologija: pidruchnyk [Neurology: a textbook]*. Kyiv: Medycyna; 2015. 640 p. (in Ukrainian).
- French Muscular Dystrophy Association (AFM-T1 thon). *Advances in Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease*. Evry, France: AFM-T1 thon; 2022. 35 p.
- Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. *Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic*

- testing strategies. *Ann Neurol.* 2011 Jan;69(1):22-33. doi:10.1002/ana.22166.
4. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet.* 1974;6(2):98-118. doi:10.1111/j.1399-0004.1974.tb00638.x.
 5. Ramchandren S. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Oct;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1360-1377. doi:10.1212/CON.0000000000000529.
 6. Cleveland Clinic. Charcot-Marie-Tooth Disease (CMT). Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/6009-charcot-marie-tooth-disease-cmt>. Accessed: May 8, 2023.
 7. US Department of Health and Human Services; NIH National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Charcot-Marie-Tooth Disease. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/charcot-marie-tooth-disease>. Accessed: May 8, 2023.
 8. Patzk A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011 Feb;11(1):78-88. doi:10.1007/s11910-010-0158-7.
 9. Morrow JM, Evans MRB, Grider T, et al. Validation of MRC Centre MRI calf muscle fat fraction protocol as an outcome measure in CMT1A. *Neurology.* 2018 Sep 18;91(12):e1125-e1129. doi:10.1212/WNL.00000000000006214.
 10. Bas J, Ogier AC, Le Troter A, et al. Fat fraction distribution in lower limb muscles of patients with CMT1A: A quantitative MRI study. *Neurology.* 2020 Apr 7;94(14):e1480-e1487. doi:10.1212/WNL.00000000000009013.
 11. Kim HS, Lee JH, Yoon YC, et al. Intraepineurial fat quantification and cross-sectional area analysis of the sciatic nerve using MRI in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A patients. *Sci Rep.* 2021 Nov 2;11(1):21535. doi:10.1038/s41598-021-00819-0.
 12. Hartmannsberger B, Doppler K, Stauber J, et al. Intraepidermal nerve fibre density as biomarker in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain Commun.* 2020 Feb 12;2(1):fcaa012. doi:10.1093/braincomms/fcaa012.
 13. Fledrich R, Stassart RM, Sereda MW. Murine therapeutic models for Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Br Med Bull.* 2012 Jun;102:89-113. doi:10.1093/bmb/lds010.
 14. Svaren J, Moran JJ, Wu X, et al. Schwann cell transcript biomarkers for hereditary neuropathy skin biopsies. *Ann Neurol.* 2019 Jun;85(6):887-898. doi:10.1002/ana.25480.
 15. Sandelius, Zetterberg H, Blennow K, et al. Plasma neurofilament light chain concentration in the inherited peripheral neuropathies. *Neurology.* 2018 Feb 6;90(6):e518-e524. doi:10.1212/WNL.0000000000004932.
 16. Stavrou M, Kagiava A, Choudury SG, et al. translatable RNAi-driven gene therapy silences PMP22/Pmp22 genes and improves neuropathy in CMT1A mice. *J Clin Invest.* 2022 Jul 1;132(13):e159814. doi:10.1172/JCI159814.
 17. Wang H, Davison M, Wang K, et al. Transmembrane protease serine 5: a novel Schwann cell plasma marker for CMT1A. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Jan;7(1):69-82. doi:10.1002/acn3.50965.
 18. Jennings MJ, Kagiava A, Vendredy L, et al. NCAM1 and GDF15 are biomarkers of Charcot-Marie-Tooth disease in patients and mice. *Brain.* 2022 Nov 21;145(11):3999-4015. doi:10.1093/brain/awac055.
 19. Wang H, Davison M, Wang K, et al. MicroRNAs as Biomarkers of Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. *Neurology.* 2021 Aug 3;97(5):e489-e500. doi:10.1212/WNL.0000000000012266.
 20. Kiepusa AJ, Kocha ski A. Charcot-Marie-Tooth type 1A drug therapies: role of adenylyl cyclase activity and G-protein coupled receptors in disease pathomechanism. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2018;78(3):198-209.
 21. Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol.* 2011 Apr;10(4):320-328. doi:10.1016/S1474-4422(11)70025-4.
 22. Stavrou M, Sargiannidou I, Georgiou E, Kagiava A, Kleopa KA. Emerging Therapies for Charcot-Marie-Tooth Inherited Neuropathies. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 3;22(11):6048. doi:10.3390/ijms22116048.
 23. Pisciotto C, Saveri P, Pareyson D. Updated review of therapeutic strategies for Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Expert Rev Neurother.* 2021 Jun;21(6):701-713. doi:10.1080/14737175.2021.1935242.
 24. Chumakov I, Milet A, Cholet N, et al. Polytherapy with a combination of three repurposed drugs (PXT3003) down-regulates Pmp22 over-expression and improves myelination, axonal and functional parameters in models of CMT1A neuropathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Dec 10;9:201. doi:10.1186/s13023-014-0201-x.
 25. Attarian S, Young P, Brannagan TH, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of PXT3003 for the treatment of Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Oct 16;16(1):433. doi:10.1186/s13023-021-02040-8.
 26. Stavrou M, Kleopa KA. CMT1A current gene therapy approaches and promising biomarkers. *Neural Regen Res.* 2023 Jul;18(7):1434-1440. doi:10.4103/1673-5374.361538.
 27. Nobbio L, Sturla L, Fiorese F, et al. P2X7-mediated increased intracellular calcium causes functional derangement in Schwann cells from rats with CMT1A neuropathy. *J Biol Chem.* 2009 Aug 21;284(34):23146-23158. doi:10.1074/jbc.M109.027128.
 28. Jarvis MF, Khakh BS. ATP-gated P2X cation-channels. *Neuropharmacology.* 2009 Jan;56(1):208-215. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.06.067.
 29. Sociali G, Visigalli D, Prukop T, et al. Tolerability and efficacy study of P2X7 inhibition in experimental Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A) neuropathy. *Neurobiol Dis.* 2016 Nov;95:145-157. doi:10.1016/j.nbd.2016.07.017.
 30. Sufit RL, Ajroud-Driss S, Casey P, Kessler JA. Open label study to assess the safety of VM202 in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 May;18(3-4):269-278. doi:10.1080/21678421.2016.1259334.
 31. Kessler JA, Shaibani A, Sang CN, et al. Gene therapy for diabetic peripheral neuropathy: A randomized, placebo-controlled phase III study of VM202, a plasmid DNA encoding human hepatocyte growth factor. *Clin Transl Sci.* 2021 May;14(3):1176-1184. doi:10.1111/cts.12977.
 32. Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS, et al. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology.* 2005 Sep 13;65(5):681-689. doi:10.1212/01.wnl.0000171978.70849.c5.
 33. Sahenk Z, Galloway G, Clark KR, et al. AAV1.NT-3 gene therapy for charcot-marie-tooth neuropathy. *Mol Ther.* 2014 Mar;22(3):511-521. doi:10.1038/mt.2013.250.
 34. Sahenk Z, Ozes B. Gene therapy to promote regeneration in Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain Res.* 2020 Jan 15;1727:146533. doi:10.1016/j.brainres.2019.146533.

35. Pantera H, Moran JJ, Hung HA, Pak E, Dutra A, Svaren J. Regulation of the neuropathy-associated *Pmp22* gene by a distal super-enhancer. *Hum Mol Genet.* 2018 Aug 15;27(16):2830–2839. doi:10.1093/hmg/ddy191.
36. Lee JS, Lee JY, Song DW, et al. Targeted PMP22 TATA-box editing by CRISPR/Cas9 reduces demyelinating neuropathy of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in mice. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jan 10;48(1):130–140. doi:10.1093/nar/gkz1070.
37. Zhao HT, Damle S, Ikeda-Lee K, et al. PMP22 antisense oligonucleotides reverse Charcot-Marie-Tooth disease type 1A features in rodent models. *J Clin Invest.* 2018 Jan 2;128(1):359–368. doi:10.1172/JCI96499.
38. Lee JS, Chang EH, Koo OJ, et al. PMP22 mutant allele-specific siRNA alleviates demyelinating neuropathic phenotype in vivo. *Neurobiol Dis.* 2017 Apr;100:99–107. doi:10.1016/j.nbd.2017.01.006.
39. Boutary S, Echaniz-Laguna A, Adams D, et al. Treating PMP22 gene duplication-related Charcot-Marie-Tooth disease: the past, the present and the future. *Transl Res.* 2021 Jan;227:100–111. doi:10.1016/j.trsl.2020.07.006.
40. Jeng CL, Rosenblatt MA. Intra-neural injections and regional anesthesia: the known and the unknown. *Minerva Anesthesiol.* 2011 Jan;77(1):54–58.
41. Okamoto Y, Takashima H. The current state of Charcot-Marie-Tooth disease treatment. *Genes (Basel).* 2023 Jul 1;14(7):1391. doi:10.3390/genes14071391.

Отримано/Received 03.08.2023

Рецензовано/Revised 14.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 19.09.2023 ■

Information about authors

Marina A. Trishchynska, MD, Dr Sci, professor of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

Viktoriia M. Dubynetska, PhD, neurologist, Municipal non-profit enterprise "Central City Hospital" of Rivne City Council, Rivne, Ukraine, e-mail: viktorija_md@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1584-361X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. M.A. Trishchynska — concept and design of the study; V.M. Dubynetska — analysis of the obtained data, writing the text.

M.A. Trishchynska¹, V.M. Dubynetska²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise "Central City Hospital" of Rivne City Council, Rivne, Ukraine

Neural amyotrophy of Charcot-Marie-Tooth (clinical case)

Abstract. The article describes the prevalence of inherited neuromuscular disease, specifically neural amyotrophy, or Charcot-Marie-Tooth disease, its key clinical and neurological features, promising blood biomarkers for future diagnosis and therapeutic strategy assessment, along with current treatment methods under investigation, taking into account gene therapy. A clinical case is presented describing

Charcot-Marie-Tooth disease type IA in a young man, which was confirmed by molecular genetic testing. The study of diagnostic criteria for nosologies of this spectrum is relevant, taking into account the rarity of the disease and certain difficulties in making a diagnosis.

Keywords: Charcot-Marie-Tooth disease; neural amyotrophy; Friedreich's feet; muscles; biomarkers; gene therapy

Сіделковський О.

Клініка сучасної неврології «Аксімед», м. Київ, Україна

Генії не вмирають...

For citation: International Neurological Journal(Ukraine).2023;19(6):191-193. doi: 10.22141/2224-0713.19.6.2023.1021

Велике щастя, коли особистості вдається реалізувати свій життєвий потенціал. Але цей спалах не буває легким...

16 вересня 2023 року пішла з життя не просто видатна й винятково обдарована людина. Побачила обличчя Господа знаменна постать, один з найкращих синів сучасної України — Владислав Вікторович Безруков, вчений-геронтолог, лікар, організатор охорони здоров'я, художник, композитор, поет, знавець іноземних мов, мислитель, інтелігент, як кажуть, до самих кісток.

Це непоправна втрата для нас. Покинув цей світ Геній.

Відома максима про те, що серед нас завжди є геніальні люди. На жаль, ми за їхнє життя майже ніколи в цьому не зізнаємося, і це ще більше засмучує, усе частіше спонукає до тривожних роздумів.

Складні часи випробувань і злиднів, війн, голоду і пандемій майже повсякчас приносять людству і надію на відродження. І, як нам здається, проводирями цього воскресіння саме і є одаровані Божою ласкою найкращі представники людства. Одним із них і був Владислав Безруков.

Народився Владислав Вікторович у місті Самарі в складні передвоєнні часи — 25 лютого 1940 року.

Цей період запам'ятався людській цивілізації розпалом Другої світової війни; величезними втратами в Зимовій війні між СРСР та Фінляндією; будівництвом німцями концтаборів, окупацією СРСР країн Балтії; диктатурою пролетаріату радянської влади та її системними репресіями щодо інтелігенції, вчених, військових... Яке ще зло ми упустили в цій гіркій чаші?



Владислав Вікторович згадавав: «Мій батько загинув 1941 року. У післявоєнні часи моєї матері було важко справлятися зі всіма проблемами самотужки. Тому й прийнято рішення про вступ до Київського суворовського училища. Після письмового звернення до військкомату 1950 року я потрапив до лав славетного закладу».

Далі Владислав Безруков продовжує: «Напередодні закінчення училища стало ясно, що військовим шляхом мені піти не вдасться. Я придатний не для кожного училища. Тому вирішив піти у військово-медичну академію.

На мій вибір вплинула хвороба мами. Коли я навчався в десятому класі, від училища було направлено запит з проханням надати інформацію про правила прийому до військово-медичної академії. Нам відповіли, що суворовців туди, на жаль, не беруть. Тому залишаюся вступати до звичайного медичного вишу.

І ось сам начальник училища, генерал Уманський повіз мене своєю машиною з моїми документами до приймальної комісії на Брест-Литовському шосе до нещодавно збудованого корпусу медінституту.

Я пройшов співбесіду з хімії, яку тоді запровадили навіть для золотих і срібних медалістів. До речі, розмовляв зі мною професор Стражеско, син відомого кардіолога, академіка Миколи Дмитровича Стражеска.

Після вступу до інституту вчитися було досить легко, бо в училищі ми певною мірою випереджали програму. Знали трохи більше того, що давали у звичайних школах і на перших курсах. З англійською теж складнощів не було. Тисячі здавати було легко...»

Одним з близьких друзів Владислава Вікторовича був його славетний товариш по складних лабіринтах





**Кадет Київського суворовського училища
В. Безруков**

медичного інституту — Володимир Вікторович Макареня, який доволі часто згадував ті чудові студентські часи й розповідав мені про них: *«Владислав був завжди завзятим студентом: ми відпочиваємо, а він в оригіналі читає Шекспіра. Ми на вечорницях, а він за студентською науковою роботою. Що поробиш, генії — вони завжди такі...»*

І не випадково ще в студентські роки доля Владислава Вікторовича звела його з видатним вченим і педагогом, професором Володимиром Веніаміновичем Фролькісом, під керівництвом якого і почалося наукове життя.

Після закінчення інституту з відзнакою перші кроки молодого лікаря в бурхливому морі медицини були зроблені в царині хірургії.

Упродовж двох років В. Безруков працював ординатором хірургічного відділення Черкаської обласної лікарні. Але долю не зміниш, і внутрішній імператив спонукав Владислава Безрукова повернутися до Києва і почати знаменний шлях науковця-новатора. Владислав Вікторович вступає в аспірантуру до експериментального відділу та лабораторії фізіології Інституту геронтології АМН СРСР під керівництвом В.В. Фролькіса.

Базовими дослідницькими інтересами доволі молодого вченого стали складні питання нейрогуморальної регуляції діяльності серцево-судинної системи. Владислав Вікторович ретельно дослідив вікові особливості регуляції кровообігу і вплив різних ділянок головного мозку на кров'яний тиск і роботу серцевого м'яза. Ці результати й лягли в основу його кандидатської дисертації, яка була успішно захищена 1970 року.

Надалі В. Безруков зосередив увесь свій науковий потенціал на вивченні ролі гіпоталамуса в процесах старіння, що з часом, 1982 року, вилилося у фундаментальну працю з подальшим захистом докторської дисертації на тему «Характеристика функціональних змін гіпоталамуса при старінні».

Новим осяянням і викликом долі для Владислава Безрукова стало призначення його у відділ проблем старіння при Центрі ООН із соціального розвитку і гуманітарних питань у Відні 1983 року.

Величезний досвід організаційно-управлінської та наукової роботи, отриманий у цій видатній установі, став передумовою подальшої пропозиції керівництва АМН СРСР повернутися до Києва й очолити столичний Інститут геронтології.

На цій надскладній, відповідальній посаді Владиславу Вікторовичу вдалося об'єднати й підняти на якісно новий рівень багатовекторну управлінську та науково-дослідницьку роботу державного підприємства союзного значення.

Колективом Інституту були започатковані й успішно виконані унікальні експериментальні роботи, пов'язані з дослідженням процесів старіння і питань довголіття. Співробітники закладу брали участь у виконанні всесоюзної програми «Продо-



В.В. Фролькіс і В.В. Безруков



**В.В. Безруков, О.Л. Сіделковський,
В.В. Макареня**

вження життя», були налагоджені зв'язки й посилена ефективна наукова співпраця з провідними дослідницькими закладами Америки, Європи і Японії, був заснований журнал «Проблеми старіння та довголіття» і створена спеціалізована вчена рада із захисту докторських дисертацій. Наукове життя Інституту не просто вирувало, цей заклад став еталоном інтелектуальної медичної думки країни.

Владислав Вікторович — академік НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат премії ім. М.Д. Стражеска НАН України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, автор багатьох медичних бестселерів, які стали настільними книгами не для одного покоління медиків, Вчитель і Наставник, великий шанувальник Національної наукової медичної бібліотеки України.

Наприкінці цього невеличкого есе хотілося б пригадати як наші доволі часті зустрічі з Владиславом Вікторовичем Безруковим у стінах Інституту геронтології або в конференц-залі клініки «Аксімед», так і неформальні дружні контакти безпосередньо вдома в ученого, у його чудовому затишному замиському будиночку, який був для Майстра джерелом натхнення: я завжди отримував багато надзвичайно цікавої, професійно важливої інформації, яка повсякчас мала суттєву аналітичну складову.

Спочивайте з миром, дорогий Владиславе Вікторовичу... Будьте впевнені, що Ваші здобутки і Ваше добре ім'я ми, друзі, колеги, близькі Вам люди, будемо з честю нести скрізь роки, передаючи майбутнім поколінням світлу пам'ять про видатного сина рідної України! ■