

Український Вісник Психоневрології UKRAINS'KYI VISNYK PSYKHONEVROLOGII

Засновник і видавець: ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «АСОЦІАЦІЯ НЕВРОЛОГІВ, ПСИХІАТРІВ І НАРКОЛОГІВ УКРАЇНИ»,
ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
Founder and publisher: PUBLIC ORGANIZATION "ASSOCIATION OF NEUROLOGISTS, PSYCHIATRISTS AND NARCOLOGISTS
OF UKRAINE", STATE INSTITUTION "INSTITUTE OF NEUROLOGY, PSYCHIATRY AND NARCOLOGY OF THE NATIONAL
ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE"

Головний редактор ВОЛОШИН П. В.

Chief Editor VOLOSHYN P. V.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Бітенський В. С. (м. Одеса, УКРАЇНА),
Аймедов К. В. (Одеса, УКРАЇНА),
Волошина Н. П. (м. Харків, УКРАЇНА),
Головченко Ю. І. (м. Київ, УКРАЇНА),
Григорова І. А. (м. Харків, УКРАЇНА),
Дзяк Л. А. (м. Дніпро, УКРАЇНА),
Зозуля І. С. (м. Київ, УКРАЇНА),
Карабань І. М. (м. Київ, УКРАЇНА),
Кожина Г. М. (м. Харків, УКРАЇНА),
Козьявкін В. І. (м. Львів, УКРАЇНА),
Лінський І. В. (м. Харків, УКРАЇНА),
Марута Н. О. (м. Харків, УКРАЇНА) (*заступник
головного редактора*),
Михайлов Б. В. (м. Харків, УКРАЇНА),
Мінко О. І. (м. Харків, УКРАЇНА),
Мищенко Т. С. (м. Харків, УКРАЇНА),
Напрєєнко О. К. (м. Київ, УКРАЇНА),
Підкоритов В. С. (м. Харків, УКРАЇНА),
Табачников С. І. (м. Київ, УКРАЇНА),
Танцура Л. М. (м. Харків, УКРАЇНА),
Чабан О. С. (м. Київ, УКРАЇНА),
Чугунов В. В. (Запоріжжя, УКРАЇНА),
Шестопалова Л. Ф. (м. Харків, УКРАЇНА),
Явдак І. О. (м. Харків, УКРАЇНА),
(*відповідальний секретар*).

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Берштейн Н. (м. Тель Авів, ІЗРАЇЛЬ),
Борисов В. І. (м. Харків, УКРАЇНА),
Брайнін М. (м. Відень, АВСТРІЯ),
Головач К. М. (м. Київ, УКРАЇНА),
Дубенко А. Є. (м. Харків, УКРАЇНА),
Євтушенко С. К. (м. Харків, УКРАЇНА),
Зукер Р. (Енн Арбор, США),
Коростій В. І. (м. Харків, УКРАЇНА),
Коновалова В. О. (м. Харків, УКРАЇНА),
Ліхачьов С. О. (м. Мінськ, БІЛОРУСЬ),
Май М. (м. Неаполь, ІТАЛІЯ),
Мартинюк В. Ю. (м. Київ, УКРАЇНА),
Мищенко В. М. (м. Харків, УКРАЇНА),
Морозов П. В. (м. Москва, РОСІЯ),
Пашковський В. М. (м. Чернівці, УКРАЇНА),
Пшук Н. Г. (м. Вінниця, УКРАЇНА),
Ревенко О. А. (м. Київ, УКРАЇНА),
Сон А. С. (м. Одеса, УКРАЇНА),
Сосін І. К. (м. Харків, УКРАЇНА),
Хабрат Б. (Варшава, ПОЛЬЩА),
Христодулу Дж. (м. Афіни, ГРЕЦІЯ),
Шаповалов В. В. (м. Харків, УКРАЇНА),
Юр'єва Л. М. (м. Дніпро, УКРАЇНА).

EDITORIAL STAFF:

Bitenskiy V. S. (Odesa, UKRAINE)
Aymedov C. V. (Odesa, UKRAINE)
Voloshyna N. P. (Kharkiv, UKRAINE)
Golovchenko Yu. I. (Kyiv, UKRAINE)
Grygorova I. A. (Kharkiv, UKRAINE)
Dziak L. A. (Dnipro, UKRAINE)
Zozulia I. S. (Kyiv, UKRAINE)
Karaban' I. M. (Kyiv, UKRAINE)
Kozhyna G. M. (Kharkiv, UKRAINE)
Kozyavkin V. I. (Lviv, UKRAINE)
Linskiy I. V. (Kharkiv, UKRAINE)
Maruta N. O. (Kharkiv, UKRAINE) (*deputy
chief editor*)
Mykhailov B. V. (Kharkiv, UKRAINE)
Minko O. I. (Kharkiv, UKRAINE)
Mishchenko T. S. (Kharkiv, UKRAINE)
Napryeyenko O. K. (Kyiv, UKRAINE)
Pidkorytov V. S. (Kharkiv, UKRAINE)
Tabachnikov S. I. (Kharkiv, UKRAINE)
Tantsura L. M. (Kharkiv, UKRAINE)
Chaban O. S. (Kyiv, UKRAINE)
Chugunov V. V. (Zaporizhzhia, UKRAINE)
Shestopalova L. F. (Kharkiv, UKRAINE)
Yavdak I. O. (Kharkiv, UKRAINE) (*executive
secretary*).

EDITORIAL BOARD:

Berstein N. (Tel Aviv, ISRAEL)
Borysov V. I. (Kharkiv, UKRAINE)
Brainin M. (Vienna, AUSTRIA)
Golovach K. M. (Kyiv, UKRAINE)
Dubenko A. Ye. (Kharkiv, UKRAINE)
Yevtushenko S. K. (Kharkiv, UKRAINE)
Zucker R. (Ann Arbor, MI, USA)
Korostii V. I. (Kharkiv, UKRAINE)
Kononova V. O. (Kharkiv, UKRAINE)
Lichachov S. A. (Minsk, BELARUS)
May M. (Naples, ITALY)
Martyniuk V. Yu. (Kyiv, UKRAINE)
Mishchenko V. M. (Kharkiv, UKRAINE)
Morozov P. V. (Moscow, RUSSIA)
Pashkovskiy V. M. (Chernivtsi, UKRAINE)
Pshuk N. G. (Vinnytsia, UKRAINE)
Revenok O. A. (Kyiv, UKRAINE)
Son A. S. (Odesa, UKRAINE)
Sosin I. K. (Kharkov, UKRAINE)
Habratt B. (Warsaw, POLAND)
Christodoulou G. (Athens, GREECE)
Shapovalov V. V. (Kharkiv, UKRAINE)
Yurieva L. M. (Dnipro, UKRAINE).

*Рецензований науково-практичний
медичний журнал
Peer-reviewed scientific and practical
journal of medicine*

Заснований у вересні 1993 р.
Founded in September, 1993

Періодичність — щокварталу

The journal is published quarterly

Журнал внесений до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук за галузями медичних (наказ МОН України від 06 березня 2015 р. № 261) та фармацевтичних (постанова ВАК України від 06 жовтня 2010 р. № 3-05/6) наук.

Журнал представлений у міжнародних базах даних: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования); Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

The journal is presented in international periodicals, bibliographic and scientometric international databases, such as:

- RSCI (Russian Science Citation Index);
- Ulrich's Periodicals Directory;
- Google Scholar

**Том 26, випуск 4 (97)
Харків, 2018**



АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, 61068
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
Національної академії медичних наук України».
Адреса сайту журналу: www.uvnpn.com

ADDRESS OF EDITORSHIP:

46, Academician Pavlov Str., Kharkiv, Ukraine, 61068,
SI "Institute of neurology, psychiatry and narcology
of the NAMS of Ukraine".

Web-site of the journal: www.uvnpn.com.ua

Свідectво про державну реєстрацію
КВ № 16345-4817ПР від 10.02.2010 р.
Certificate for state registration of print mass media
KV № 16345-4817PR, dated 10 Feb, 2010

Рекомендовано до друку Вченою Радою ДУ «Інститут
неврології, психіатрії та наркології НАМН України»
(протокол № 15 від 12.12.2018 р.)

Approved for publication by the Academic Council of SI "Institute of neurology, psychiatry and narcology of the NAMS of Ukraine" (protocol no. 15 dated 12 December, 2018)

ЗМІСТ

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

Юр'єва Л. М., Шустерман Т. Й., Вишніченко С. І. (Дніпро, Київ)
Динаміка психічних та поведінкових розладів серед військово-службовців Національної гвардії України (2014—2017 роки)....5

Дубенко А. Є., Смолянка В. І., Сазонов С. О., Орос М. М., Грбар В. В., Бабкіна Ю. А., Колесник Т. М., Селюков Г. І. (Харків, Ужгород, Київ)
Психіатричні аспекти епілепсії за даними реєстру епілепсії в Харківській та Закарпатській областях на 2017 рік..... 10

ЛІТЕРАТУРНІ ОГЛЯДИ

Мяловицька О. А., Небор Я. Я. (Київ)
Молекулярно-генетичні аспекти та роль гомоцистеїну у патогенезі ішемічного інсульту у осіб молодого віку (огляд літератури)..... 16

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ НЕВРОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Волошин-Гапонов І. К., Серикова О. І. (Харьков)
Психические расстройства и их лечение у пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова..... 20

Кулик О. В. (Бровари)
Прикладна інформативність рутинної електроенцефалографії в динаміці відновлення свідомості в посткоматозному періоді тяжкої черепно-мозкової травми..... 23

Литовченко Т. А., Литовченко А. В. (Харьков)
Возможности нейропротекции при симптоматической эпилепсии..... 28

Мищенко В. Н., Бовт Ю. В., Забродина Л. П., Мищенко В. К. (Харьков)
Особенности нарушения структуры ночного сна у пациентов с болезнью мелких сосудов..... 32

Перепада Г. В., Селезньова С. В. (Лиман)
Периферична нейропатія у хворих на псоріатичний артрит .39

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПСИХІЧНИХ ТА НАРКОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Дубовик К. В., Марценковський І. А. (Київ)
Порушення моторного розвитку у дітей з розладами аутистичного спектра..... 42

Живілова Я. С. (Дніпро)
Клініко-психопатологічна характеристика хворих на розлади психіки органічного походження, які перебувають на лікуванні в психіатричній лікарні з суворим наглядом... 45

Козерацька О. А. (Київ)
Аналіз клінічних та соціально-демографічних факторів під час проведення судово-психіатричної експертизи осіб, які скоїли сексуальні злочини 48

Колядко С. П., Малиута Л. В. (Харків)
Особливості клінічної картини шизофренії з депресивними порушеннями залежно від тривалості патологічного процесу 52

Марута Н. О., Лінська К. І. (Харків)
Хронометричний профіль хворих на депресію при використанні комп'ютерного варіанту шкали Цунга і його діагностичне значення 57

Місюра О. М., Хайтович М. В. (Київ)
Особливості інсомнії у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією..... 66

Мудренко І. Г. (Суми)
Нейрофізіологічні предиктори суїцидального ризику у хворих з деменціями..... 69

CONTENTS

PROBLEM ARTICLES

Yuryeva L., Shusterman T., Vyshnichenko S. (Dnipro, Kyiv)
The dynamics of mental and behavioral disorders among the soldiers of the National Guard of Ukraine (2014—2017 years).... 5

Dubenko A. Ye., Smolanka V. I., Sazonov S. O., Oros M. M., Hrabar V. V., Babkina Yu. A., Koliesnyk T. M., Seliukov H. I. (Kharkiv, Uzhhorod, Kyiv)
Psychiatric aspects of epilepsy according to the register of epilepsy in the Kharkiv and Zakarpattia region by 2017 year..... 10

LITERARY REVIEWS

Mialovytska O. A., Nebor Ya. Ya. (Kyiv)
Molecular genetic aspects and the role of homocysteine in the pathogenesis of ischemic stroke in young people (review of literature)..... 16

MECHANISMS OF FORMATION AND MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

Voloshyn-Gaponov I. K., Syerikova O. I. (Kharkiv)
Mental disorders and their treatment of patients with Wilson's disease 20

Kulyk O. V. (Brovary)
Applied informativeness of routine electroencephalography in the dynamics of recovery of consciousness in the post-coma period of severe traumatic brain injury 23

Litovchenko T., Litovchenko A. (Kharkiv)
The possibilities of neuroprotection in symptomatic epilepsy..... 28

Mishchenko V. M., Bovt Yu. V., Zabrodina L. P., Mishchenko V. K. (Kharkiv)
Sleep structure disorders and its features in patients with small vessels disease 32

Perepada G. V., Seleznyova S. V. (Lyman)
Peripheral neuropathy in patients with psoriatic arthritis 39

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF MENTAL AND NARCOLOGICAL DISORDERS

Dubovyk K., Martsenkovsky I. (Kyiv)
Disorders of motor development in children with autism spectrum disorders 42

Zhyvilova Ya. S. (Dnipro)
Clinico-psychopathological characteristics of patients with mental disorders of organic origin who are being treated in a psychiatric hospital with strict supervision 45

Kozeracka Olena (Kyiv)
Analysis of clinical and socio-demographic factors in the forensic psychiatric examinations of perpetrators of sexual offences 48

Kolyadko S. P., Maliuta L. V. (Kharkiv)
Features of clinical presentation of schizophrenia with the depressive disorders in dependence on duration of pathological process..... 52

Maruta N. A., Linska K. I. (Kharkiv)
Chronometric profile of patients with depression at using a computer version of Zung scale and its diagnostic value 57

Misiura O. M., Khaitovych M. V. (Kyiv)
Features of insomnia in adolescents with primary arterial hypertension 66

Mudrenko Iryna (Sumy)
Neurophysiological predictors of suicidal risk in patients with dementia..... 69

Наумов В. Л. (Харків) Схильність до аддиктивної поведінки учасників АТО з розладами адаптації, посттравматичними стресовими розладами та постстресовим розладом особистості.....	73
Опрят Є. В. (Одеса) Соціально-адаптаційний потенціал хворих на шизофренію з серцево-судинними розладами	76
Спірина І. Д., Тимофеев Р. М., Шорніков А. В. (Дніпро) Оптимізація скринінгу і діагностики деменції у літніх пацієнтів з урахуванням післятестової ймовірності захворювання	79
Стеблюк В. В., Проноза-Стеблюк К. В. (Київ) Травма та травматерапія: історія та сьогодення	82
Федченко В. Ю. (Харків) Клініко-психопатологічні фактори формування, перебігу та виходу дистимії	86

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

Марута Н. О., Панько Т. В., Каленська Г. Ю. (Харків) Нові можливості терапії когнітивних та депресивних розладів при дисциркуляторній енцефалопатії.....	91
Мищенко В. Н., Реминяк І. В., Реминяк-Борзова Ю. К., Коц Н. С. (Харьков) Современные аспекты нейрореабилитации пациентов, перенесших мозговую инсульт	100
Підкоритов В. С., Серікова О. І., Скринник О. В., Український С. О., Байбарак Н. А., Серікова О. С. (Харків) Клініко-типологічні особливості фармакорезистентних форм біполярного та шизоафективного розладів зі «змішаними» афективними проявами	104

Naumov Valery (Kharkiv) Strength to addictive behavior of ATO participants with adjustment disorders, post-traumatic stress disorder and post-stressed disorder of the person.....	73
Oprya Yevgen (Odesa) Social adaptation potential of patients with schizophrenia with cardiovascular disorders.....	76
Spirina I. D., Tymofeyev R. M., Shornikov A. V. (Dnipro) Optimization of screening and diagnosis of dementia in elderly patients given post-test probability of disease.....	79
Stebliuk V. V., Pronoza-Stebliuk K. V. (Kyiv) Trauma and traumatherapy: history and modernity.....	82
Fedchenko V. (Kharkiv) Clinical-psychopathological factors of formation, course and outcome of dysthymia.....	86

HELP TO PRACTICAL PHYSICIAN

Maruta N. O., Panko T. V., Kalenska G. Yu. (Kharkiv) New possibilities for the treatment of cognitive and depressive disorders in dycirculatory encephalopathy.....	91
Mishchenko V., Reminiak I., Reminiak-Borzova Yu., Kotc N. (Kharkiv) The modern aspects of rehabilitation of the patients who have suffered brain stroke	100
Pidkorytov V. S., Syerikova O. I., Skrynnyk O. V., Ukrainyskyi S. O., Baibarak N. A., Serikova O. S. (Kharkiv) Clinical and typological features of pharmacoresistent forms of bipolar and schizoaffective disorders with "mixed" affective signs.....	104

УДК 616.831-005.1-053.7-575.191

О. А. Мяловицька, Я. Я. Небор
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА РОЛЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ
У ПАТОГЕНЕЗІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ
(огляд літератури)

О. А. Мяловицкая, Я. Я. Небор
Молекулярно-генетические аспекты и роль гомоцистеина
в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста
(обзор литературы)

О. А. Mialovytska, Ya. Ya. Nebor
Molecular genetic aspects and the role of homocysteine
in the pathogenesis of ischemic stroke in young people
(review of literature)

Протягом останніх трьох десятиліть опубліковано велику кількість досліджень щодо частоти інсульту у осіб молодого віку. Результати цих досліджень були досить різноманітними з погляду методології та етнічності. Як показав аналіз літературних джерел, етіологія ішемічного інсульту у людей молодого віку різноманітна і залежить від віку пацієнтів та географічного регіону. У статті розглянуто особливості етіопатогенезу і діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку. Проблема цереброваскулярних захворювань залишається однією з найактуальніших в сучасній клінічній медицині. Мозковий інсульт належить до найважчих форм цереброваскулярних захворювань і є основним чинником, що спричиняє смертність та інвалідизацію населення.

Проведений аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури свідчить про те, що гіпергомоцистеїнемія є важливим фактором, що впливає на виникнення і перебіг ішемічного інсульту у осіб молодого віку. Ішемічний інсульт в молодому віці є гетерогенним захворюванням, проте серед численних факторів ризику важливу роль відіграє поліморфізм генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (C677T та A1298C гену MTHFR) та метіонін синтазу (A2756G гену MTR), які мають провідне значення у метаболізмі гомоцистеїну. Наведені дані вказують на доцільність включення генетичного обстеження у стандартний діагностичний алгоритм ведення ішемічного інсульту у осіб молодого віку, що дозволить оптимізувати методи діагностики і розробити засоби профілактики повторних випадків захворювання.

Ключові слова: ішемічний інсульт, молодий вік, гіпергомоцистеїнемія, генетичний поліморфізм, метилентетрагідрофолатредуктаза, метіонін синтаза

В течение последних трех десятилетий опубликовано большое количество исследований по частоте инсульта у лиц молодого возраста. Результаты этих исследований были довольно разнообразными с точки зрения методологии и этничности. Как показал анализ литературных источников, этиология ишемического инсульта у людей молодого возраста разнообразна и зависит от возраста пациентов и географического региона. В статье рассматриваются особенности этиопатогенеза и диагностики ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Проблема цереброваскулярных заболеваний остается одной из самых актуальных в современной клинической медицине. Мозговой инсульт принадлежит к самым тяжелым формам цереброваскулярных заболеваний и является основным фактором, вызывающим смертность и инвалидизацию населения.

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что гипергомоцистеинемия является важным фактором, влияющим на возникновение и течение ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Ишемический инсульт в молодом возрасте является гетерогенным заболеванием, однако среди многочисленных факторов риска важную роль играет полиморфизм генов, кодирующих метилентетрагидрофолатредуктазу (C677T и A1298C гена MTHFR) и метионин синтазу (A2756G гена MTR), которые имеют ведущее значение в метаболизме гомоцистеина. Приведенные данные указывают на целесообразность включения генетического обследования в стандартный диагностический алгоритм ведения ишемического инсульта у лиц молодого возраста, что позволит оптимизировать методы диагностики и разработать средства профилактики повторных случаев заболевания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, гипергомоцистеинемия, генетический полиморфизм, метилентетрагидрофолатредуктаза, метионин синтаза

Over the past three decades, a large number of studies have been published on the incidence of stroke in young people. The results of these studies vary a lot in terms of methodology and ethnicity. As shown by the analysis of literary sources, the etiology of ischemic stroke in young people varies depending on the age of patients and the geographical region. The article deals with the features of etiopathogenesis and diagnosis of ischemic stroke in young people. The problem of cerebrovascular diseases remains one of the most urgent in modern clinical medicine. Brain stroke is one of the most severe forms of cerebrovascular diseases and is the main factor causing mortality and disability of the population.

The analysis of domestic and foreign literature shows that hyperhomocysteinemia is an important factor affecting the onset and progression of ischemic stroke in young people. The ischemic stroke at young age is a heterogeneous disease, but polymorphism of the genes which code methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C gene of MTHFR) and methionine synthase (A2756G gene of MTR) playing a major role in metabolism of homocysteine, is one of the multiple risk factors. The given data indicate the necessity of incorporating a genetic survey into a standard diagnostic algorithm for ischemic stroke treatment in young people, which will optimize diagnostic methods and develop preventive measures for recurrent cases of the disease.

Keywords: ischemic stroke, young age, hyperhomocysteinemia, genetic polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase

Епідеміологія ішемічного інсульту у осіб молодого віку

Щорічно в світі реєструється близько 6 млн нових випадків інсульту. Зокрема, в Європейському союзі щороку реєструється 1,75 млн інсультів, у США — 700 тис. [1].

Згідно з останніми літературними даними, інсульт залишається провідною причиною смертності та інвалідності у світі [13] та складає 10 % від усіх смертей [3], а згідно з нещодавніми статистичними даними, 87 % всіх інсультів складає саме ішемічний інсульт [2, 4].

Поширеність інсульту в молодому віці, отримана в різних дослідженнях [5], варіює від 3 до 23 на 100 тис.

населення і збільшується дотепер [6]. За останні 5 років третину від загальної кількості хворих на порушення мозкового кровообігу становили особи віком до 50 років. Середня щорічна захворюваність на інсульт у осіб 15—49 років становить 11,4 на 100 тис. населення, а у віці 15—44 роки — 6,9 на 100 тис. населення. Приблизно 33 % від усіх пацієнтів із мозковим інсультом — це люди молодого віку [7]. Відповідно до класифікації BOO3 (1963 р.), молодий вік — 18—44 роки [8]. У людей молодого віку судинні захворювання є найпоширенішою причиною смертності, а підвищують її ризик відомі чинники, як-от важкий перебіг інсульту, віковий фактор, наявність хронічної ішемічної хвороби серця, зокрема інфаркт міокарда в анамнезі, вживання алкоголю, цукровий діабет I типу, повторний інсульт, лейкоареоз за даними МРТ головного мозку та поєднання декількох чинників одночасно [9].

Відповідно до класифікації TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [14], розрізняють 5 підтипів ішемічного інсульту: атеротромботичний, кардіоемболічний, лакунарний, гемодинамічний та інсульт за типом гемореологічної мікрооклюзії. Атеротромботичний та кардіоемболічний етіологічні підтипи ішемічного інсульту у пацієнтів молодого віку спостерігаються з частотою 24 % і 17 % відповідно [15]. У проведених дослідженнях відзначений широкий діапазон чинників, які спричиняють інсульт в молодому віці, що відрізняються в різних країнах і в різних медичних центрах. Більшість робіт вказують, що криптогенний інсульт спостерігається у 24—36 % випадків [16]. Миготлива аритмія спостерігалась у 2—20 % пацієнтів молодого віку з кардіоемболічним варіантом ішемічного інсульту [17]. Іншими причинами були захворювання мітрального клапана, зумовлені перенесеним ревматизмом та наявністю відкритого овального вікна [18]. Хвороба Мюрера уражає в основному азіатське населення (що становить 6—15 % випадків неатеросклеротичної васкулопатії), але описана також у всьому світі. Зв'язок мігрень з ішемічним інсультом відомий протягом багатьох років. Мігрень з аурую асоціюється із підвищеним ризиком розвитку інсульту у 6—8 разів у пацієнтів віком до 45 років [19, 40]. Ризик особливо виражений серед молодих жінок з мігренью з аурую та збільшується серед тих пацієнтів, які палять та приймають оральні контрацептиви [20]. Спадкові порушення згортання крові не відіграють великої ролі в етіології ішемічних інсультів серед осіб молодого віку, за винятком антифосфоліпідного синдрому. Отже, проблема ішемічного інсульту у осіб молодого віку зумовлена недостатньою вивченістю цього питання, складністю медичних та діагностичних аспектів, відмінністю причин інсультів від таких в старших вікових групах, соціально-економічними факторами, пов'язаними з працездатним віком хворих [21].

Роль гомоцистеїну в патогенезі ішемічного інсульту

Протягом десятиліть з моменту відкриття гомоцистеїну проведено безліч клінічних та епідеміологічних досліджень, спрямованих на визначення ролі порушення його обміну в розвитку кардіо- та цереброваскулярної патології [10]. McCully висунув теорію про наявність патогенетичного зв'язку між гомоцистеїнемією й атеросклерозом [22]. Гомоцистеїн є потужним чинником ураження гладком'язових клітин судин і специфічно бере участь у розвитку атеросклерозу завдяки посиленій їх проліферації [24].

Відповідно до сучасних уявлень, крім фізіологічної функції, гомоцистеїн має також багатокомпонентну пато-

генетичну дію. Зокрема, він пошкоджує тканинні структури артерій, ініціюючи вивільнення цитокінів та інших медіаторів запалення. Його накопичення призводить також до пошкодження артеріальних стінок, утворення локальних дефектів в ендотелії, що, насамперед, веде до осідання на судинну стінку холестерину і кальцію [25]. Отже, при гіпергомоцистеїнемії відбувається пошкодження ендотелію судинної стінки і запуск процесів раннього атерогенезу, а також підвищення схильності до розвитку венозних і артеріальних тромбозів [23]. На сьогодні доведено, що підвищення рівня гомоцистеїну в крові у 2,2 раза збільшує ризик цереброваскулярної патології у чоловіків та жінок молодого віку [27]. Також було доведено, що збільшення рівня гомоцистеїну на кожні 5 мкмоль/л супроводжується підвищенням ризику інсульту на 24 % [28].

Враховуючи все вище сказане, не виникає сумнівів, що гіпергомоцистеїнемія є чинником ризику судинних захворювань, вищенаведені факти і зумовили необхідність вивчення ролі порушення обміну гомоцистеїну як вагової ланки патогенезу ішемічного інсульту у осіб молодого віку.

Молекулярно-генетичні аспекти ішемічного інсульту у осіб молодого віку

В останні десятиріччя у зв'язку з інтенсивним розвитком молекулярної генетики були відкриті спадково детерміновані причини гіпергомоцистеїнемії — мутації в генах, що кодують ферменти метаболізму цієї амінокислоти [12]. На сьогодні вже достатньо добре вивченими є нуклеотидні заміни в гені метилентетрагідрофолатредуктази, що супроводжуються зниженням активності ферменту і зміною його термостабільності [11].

Генетична схильність до ішемії головного мозку реалізується як наслідок прояву поліморфізму генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (C677T та A1298C гену MTHFR) та метіонін синтазу (A2756G гену MTR) [39], які мають провідне значення у метаболізмі гомоцистеїну [30].

Враховуючи вагомий етіопатогенетичний вплив підвищеного рівня гомоцистеїну на ризик розвитку ішемічного інсульту, були навіть певні спроби виявити прогностичні чинники розвитку цього стану. Отже, найбільш вагомим незалежним предиктором гіпергомоцистеїнемії у пацієнтів з ішемічним інсультом є вік, мутації C677T гену MTHFR та стать, тоді як поліморфізм гену MTR, наявність артеріальної гіпертензії та діабету не є прогностичними чинниками ризику розвитку гіпергомоцистеїнемії [31, 32].

Генетичний вплив на ризик розвитку інсульту залежить від віку — при цьому він значніший при розвитку хвороби в молодому віці [33]. Більшість досліджень зосереджувались на C677T поліморфізмі гену MTHFR та ризику розвитку ішемічного інсульту [34]. Було чітко встановлено синергічний ефект між підвищеним рівнем гомоцистеїну та поліморфізмом гену MTHFR, а також підтверджено, що MTHFR C677T можна вважати генетичним чинником ризику розвитку ішемічного інсульту [35].

Деякі дослідження показали взаємозв'язок між поліморфізмом C677T гену MTHFR і ризиком ішемічного інсульту у осіб молодого віку [36]. Isordia-Salas et al. у своїх працях доводять, що T-алель поліморфізму C677T гена MTHFR є незалежним фактором ризику для ішемічного інсульту осіб молодого віку [37]. Дослідження випадків мозкових інсультів та їх зв'язок з C677T та A1298C поліморфізмами гена MTHFR дало можливість дійти

висновку, що ці зміни генома є самостійними факторами ризику для ішемічного інсульту, незалежно від інших атеротромботичних факторів [38]. Узагальнювальний висновок, зроблений колективом Kumar et al. після проведеного метааналізу, також підтверджує асоціацію C667T-поліморфного гена MTHFR із ризиком розвитку ендотеліальної дисфункції, а відтак — з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту у осіб молодого віку [39].

Усе вище наведене обґрунтовує доцільність подальшого вивчення поліморфізму генів у хворих на ішемічний інсульт, асоційованих з виникненням ішемічного інсульту, що зумовлює можливість планувати комплекс діагностичних заходів у кожному конкретному випадку, що може істотно поліпшити якість лікування цієї важкої патології та зменшити летальність серед пацієнтів молодого віку. Виявлення біохімічних та генетичних маркерів ішемічного інсульту дозволить суттєво підвищити можливість проведення адекватного патогенетичного лікування і профілактики цього захворювання, і передусім, у осіб молодого працездатного віку, що має велике медичне та соціальне значення.

Список літератури

1. Ревергук Е. А., Карпов С. М. Распространенность ОНМК среди лиц молодого возраста // Успехи современного естествознания. 2012. № 5. С. 61—62.
2. Пизов Н. А., Пизова Н. В. Основные факторы риска и особенности ишемических инсультов у мужчин молодого возраста (по данным Ярославской области) // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1, № 2 (99). С. 28—32.
3. Мищенко Т. С., Овсянникова Н. В., Лебединец В. В. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта // Международный медицинский журнал. 2011. № 3. С. 27—32.
4. Ларина Н. В., Самохвалова В. В. Ишемический инсульт: генетические и возрастные аспекты (обзор литературы) // Проблемы старения и долголетия. 2012. Т. 21. № 1. С. 73—96.
5. Мищенко Т. С., Бокатуева В. В., Лебединец В. В. Особливості структурно-функціональних змін головного мозку у хворих з фатальними кардіоемболічними інсультами // Український вісник психоневрології. 2013. Т. 21, вип. 1 (74). С. 12—15.
6. Парфенов В. А., Хасанова Д. Р. Ишемический инсульт. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 214 с.
7. Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. 2011. Т. 5 (85). С. 38—41.
8. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 т. Т. 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия / под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 31. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970416877.html>.
9. Литвиненко Н. В., Мелашенко Г. В., Гапонюк А. П. Диференційні підходи до діагностики різних патогенетичних варіантів ішемічних інсультів у гострий період // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. № 3 (43). С. 172—176.
10. Зозуля І. С., Шевчук В. І., Безсмертна Г. В. Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку та перебігу ішемічного інсульту: монографія. К.: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 2011. С. 34—36.
11. Аналіз впливу поліморфізму C677T гена N5, N10-метилентетрагідрофолатредуктази на розвиток ішемічного інсульту у людей з різними факторами його ризику / Гарбузова В. Ю., Полоніков О. В., Строй Д. О. [та ін.] // Фізіологічний журнал. 2014. Т. 60, № 2. С. 18—24.
12. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудистого воспаления и нейротрансмиссивных систем с развитием первого ишемического инсульта / Шишкова В. Н., Ременник А. Ю., Валяева В. Н. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16, № 5. С. 27—33. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-27-33>.
13. Forecasting the future of stroke in the united states: A policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association / Ovbiagele B., Goldstein L. B., Higashida R. T. [et al.] // Stroke. 2013; 44: 2361—2375.
14. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. [et al.] // Ibid. 1993. Vol. 24. P. 35—41.
15. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-aged individuals / Supanc V., Sonicki Z., Vukasovic I. [et al.] // Stroke Cerebrovasc. Dis. 2014. 23(3). P. 171—176.
16. Prevalence of Fabry Disease in Young Patients with Cryptogenic Ischemic Stroke / Dubuc V., Moore D. F., Gioia L. C. [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013; 22: 1288—92.
17. Boehme Amelia K., Esenwa Charles, Elkind Mitchell S. V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention // Circ Res. 2017 February 03; 120(3): 472—495. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
18. Dževdet Smajlović. Strokes in young adults: epidemiology and prevention // Vasc Health Risk Manag. 2015 Feb 24; 11: 157—164. DOI: 10.2147/VHRM.S53203.
19. Sacco S. and Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease // Curr Cardiol Rep 2014; 16: 524. DOI: 10.1007/s11886-014-0524-1.
20. Harriott A. M. and Barrett K. M. Dissecting the association between migraine and stroke // Curr Neurol Neurosci Rep. 2015; 15: 5. DOI: 10.1007/s11910-015-0530-8.
21. Putaala J., Haapaniemi E., Kaste M., Tatlisumak T. How does number of risk factors affect prognosis in young patients with ischemic stroke? // Stroke. 2012; 43: 356—361. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.635276.
22. Pugliese G., Iacobini C., Fantauzzi C. B., Menini S. The dark and bright side of atherosclerotic calcification // Atherosclerosis. 2015; 238: 220—30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.011.
23. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance / Lehotský J., Tothová B., Kovalská M. [et al.] // Front Neurosci. 2016 Nov 23; 10: 538. DOI: 10.3389/fnins.2016.00538.
24. Ganguly P., Alam S. F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // Nutr J. 2015 Jan 10; 14: 6. URL: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>.
25. Homocysteine, ischemic stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients: a population-based, prospective cohort study / Han L., Wu Q., Wang C. [et al.] // Stroke. 2015. 46, 1777—1786. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009111.
26. Jeon, S. B., Kang D. W., Kim J. S., Kwon S. U. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients // Neurology. 2014. 83(8): 695—701. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000720.
27. Effect of genetic variants associated with plasma homocysteine levels on stroke risk / Cotlarciuc I., Malik R., Holliday E. G. [et al.] // Stroke. 2014. 45(7): 1920—1924. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005208.
28. Homocysteine, heat shock proteins, genistein and vitamins in ischemic stroke — pathogenic and therapeutic implications / Banecka-Majkutewicz Z., Sawula W., Kadzinski L. [et al.] // Acta Biochim Pol. 2012; 59(4): 495.
29. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency / Wen-Xing Li, Shao-Xing Dai, Jun-Juan Zheng [et al.] // Nutrients. 2015, 7, 6670—6687. DOI: 10.3390/nu7085303.
30. Kwon H. M., Lee Y. S., Bae H. J., Kang D. W. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke // Stroke. 2014; 45: 871—873. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004099.
31. Methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C) polymorphisms, hyperhomocysteinemia, and ischemic stroke in Tunisian patients / Fekih-Mrissa N., Mrad M., Klai S. [et al.] // Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 May; 22(4): 465—469. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.011.

32. Santilli F.; Davi G.; Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective // *Vascul Pharmacol*. 2016 Mar; 78: 1—9. DOI: 10.1016/j.vph.2015.06.009.

33. Sharma P., Yadav S., Meschia J. F. Genetics of ischaemic stroke // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 1302—1308. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304834.

34. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR gene) with ischemic stroke: a meta-analysis / Kumar A., Kumar P., Prasad M. [et al.] // *Neurol. Res*. 2015. Vol. 37 (7). P. 568—577. DOI: 10.1179/1743132815Y.0000000008.

35. MTHFR C677T genotype and cardiovascular risk in a general population without mandatory folic acid fortification / Husemoen L. L., Skaaby T., Jorgensen T. [et al.] // *Eur J Nutr*. 2014; 53: 1549—59. DOI: 10.1007/s00394-014-0659-2.

36. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population / Yakub M., Moti N., Parveen S. [et al.] // *PLoS One*. 2012; 7: e33222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033222>.

37. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with idiopathic ischemic stroke in the young Mexican-Mestizo population / Isordia-Salas I., Barinagarrementeria-Aldatz F., Leanos-Miranda A. [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29(5): 454—459. DOI: 10.1159/000289349.

38. Li P., Qin C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a meta-analysis // *Gene*. 2014; 535: 359—64. DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.066.

39. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and methionine synthase A2756G gene polymorphisms and associated risk of cardiovascular diseases: A study from Jammu region / Raina J. K., Sharma M., Panjariya R. K. [et al.] // *Indian Heart J*. 2016 May-Jun; 68(3): 421—430. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.02.009.

40. Sacco S. and Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease // *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 524. DOI: 10.1007/s11886-014-0524-1.

Надійшла до редакції 03.09.2018 р.

МЯЛОВИЦЬКА Олена Анатоліївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету (НМУ) імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: salyuk@i.ua

НЕБОР Ярослав Ярославович, аспірант кафедри неврології НМУ імені О. О. Богомольця, лікар-невролог Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна; e-mail: horyhliady@ukr.net

MIALOVYTSKA Olena, Doctor of Medical Science, Professor at the Department of Neurology of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: salyuk@i.ua

NEBOR Yaroslav, Postgraduate Student of neurology Department of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Physician-neurologist of the Kyiv city clinical hospital of emergency medical care, Kyiv, Ukraine; e-mail: horyhliady@ukr.net

УДК 616.831-005.1-053.7-575.191

О. А. Мяловицька, Я. Я. Небор
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА РОЛЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ
У ПАТОГЕНЕЗІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ
(огляд літератури)

О. А. Мяловицкая, Я. Я. Небор
Молекулярно-генетические аспекты и роль гомоцистеина
в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста
(обзор литературы)

О. А. Mialovytska, Ya. Ya. Nebor
Molecular genetic aspects and the role of homocysteine
in the pathogenesis of ischemic stroke in young people
(review of literature)

Протягом останніх трьох десятиліть опубліковано велику кількість досліджень щодо частоти інсульту у осіб молодого віку. Результати цих досліджень були досить різноманітними з погляду методології та етнічності. Як показав аналіз літературних джерел, етіологія ішемічного інсульту у людей молодого віку різноманітна і залежить від віку пацієнтів та географічного регіону. У статті розглянуто особливості етіопатогенезу і діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку. Проблема цереброваскулярних захворювань залишається однією з найактуальніших в сучасній клінічній медицині. Мозковий інсульт належить до найважчих форм цереброваскулярних захворювань і є основним чинником, що спричиняє смертність та інвалідизацію населення.

Проведений аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури свідчить про те, що гіпергомоцистеїнемія є важливим фактором, що впливає на виникнення і перебіг ішемічного інсульту у осіб молодого віку. Ішемічний інсульт в молодому віці є гетерогенним захворюванням, проте серед численних факторів ризику важливу роль відіграє поліморфізм генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (C677T та A1298C гену MTHFR) та метіонін синтазу (A2756G гену MTR), які мають провідне значення у метаболізмі гомоцистеїну. Наведені дані вказують на доцільність включення генетичного обстеження у стандартний діагностичний алгоритм ведення ішемічного інсульту у осіб молодого віку, що дозволить оптимізувати методи діагностики і розробити засоби профілактики повторних випадків захворювання.

Ключові слова: ішемічний інсульт, молодий вік, гіпергомоцистеїнемія, генетичний поліморфізм, метилентетрагідрофолатредуктаза, метіонін синтаза

В течение последних трех десятилетий опубликовано большое количество исследований по частоте инсульта у лиц молодого возраста. Результаты этих исследований были довольно разнообразными с точки зрения методологии и этничности. Как показал анализ литературных источников, этиология ишемического инсульта у людей молодого возраста разнообразна и зависит от возраста пациентов и географического региона. В статье рассматриваются особенности этиопатогенеза и диагностики ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Проблема цереброваскулярных заболеваний остается одной из самых актуальных в современной клинической медицине. Мозговой инсульт принадлежит к самым тяжелым формам цереброваскулярных заболеваний и является основным фактором, вызывающим смертность и инвалидизацию населения.

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что гипергомоцистеинемия является важным фактором, влияющим на возникновение и течение ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Ишемический инсульт в молодом возрасте является гетерогенным заболеванием, однако среди многочисленных факторов риска важную роль играет полиморфизм генов, кодирующих метилентетрагидрофолатредуктазу (C677T и A1298C гена MTHFR) и метионин синтазу (A2756G гена MTR), которые имеют ведущее значение в метаболизме гомоцистеина. Приведенные данные указывают на целесообразность включения генетического обследования в стандартный диагностический алгоритм ведения ишемического инсульта у лиц молодого возраста, что позволит оптимизировать методы диагностики и разработать средства профилактики повторных случаев заболевания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, гипергомоцистеинемия, генетический полиморфизм, метилентетрагидрофолатредуктаза, метионин синтаза

Over the past three decades, a large number of studies have been published on the incidence of stroke in young people. The results of these studies vary a lot in terms of methodology and ethnicity. As shown by the analysis of literary sources, the etiology of ischemic stroke in young people varies depending on the age of patients and the geographical region. The article deals with the features of etiopathogenesis and diagnosis of ischemic stroke in young people. The problem of cerebrovascular diseases remains one of the most urgent in modern clinical medicine. Brain stroke is one of the most severe forms of cerebrovascular diseases and is the main factor causing mortality and disability of the population.

The analysis of domestic and foreign literature shows that hyperhomocysteinemia is an important factor affecting the onset and progression of ischemic stroke in young people. The ischemic stroke at young age is a heterogeneous disease, but polymorphism of the genes which code methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C gene of MTHFR) and methionine synthase (A2756G gene of MTR) playing a major role in metabolism of homocysteine, is one of the multiple risk factors. The given data indicate the necessity of incorporating a genetic survey into a standard diagnostic algorithm for ischemic stroke treatment in young people, which will optimize diagnostic methods and develop preventive measures for recurrent cases of the disease.

Keywords: ischemic stroke, young age, hyperhomocysteinemia, genetic polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase

Епідеміологія ішемічного інсульту у осіб молодого віку

Щорічно в світі реєструється близько 6 млн нових випадків інсульту. Зокрема, в Європейському союзі щороку реєструється 1,75 млн інсультів, у США — 700 тис. [1].

Згідно з останніми літературними даними, інсульт залишається провідною причиною смертності та інвалідності у світі [13] та складає 10 % від усіх смертей [3], а згідно з нещодавніми статистичними даними, 87 % всіх інсультів складає саме ішемічний інсульт [2, 4].

Поширеність інсульту в молодому віці, отримана в різних дослідженнях [5], варіює від 3 до 23 на 100 тис.

населення і збільшується дотепер [6]. За останні 5 років третину від загальної кількості хворих на порушення мозкового кровообігу становили особи віком до 50 років. Середня щорічна захворюваність на інсульт у осіб 15—49 років становить 11,4 на 100 тис. населення, а у віці 15—44 роки — 6,9 на 100 тис. населення. Приблизно 33 % від усіх пацієнтів із мозковим інсультом — це люди молодого віку [7]. Відповідно до класифікації BOO3 (1963 р.), молодий вік — 18—44 роки [8]. У людей молодого віку судинні захворювання є найпоширенішою причиною смертності, а підвищують її ризик відомі чинники, як-от важкий перебіг інсульту, віковий фактор, наявність хронічної ішемічної хвороби серця, зокрема інфаркт міокарда в анамнезі, вживання алкоголю, цукровий діабет I типу, повторний інсульт, лейкоареоз за даними МРТ головного мозку та поєднання декількох чинників одночасно [9].

Відповідно до класифікації TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [14], розрізняють 5 підтипів ішемічного інсульту: атеротромботичний, кардіоемболічний, лакунарний, гемодинамічний та інсульт за типом гемореологічної мікрооклюзії. Атеротромботичний та кардіоемболічний етіологічні підтипи ішемічного інсульту у пацієнтів молодого віку спостерігаються з частотою 24 % і 17 % відповідно [15]. У проведених дослідженнях відзначений широкий діапазон чинників, які спричиняють інсульт в молодому віці, що відрізняються в різних країнах і в різних медичних центрах. Більшість робіт вказують, що криптогенний інсульт спостерігається у 24—36 % випадків [16]. Миготлива аритмія спостерігалась у 2—20 % пацієнтів молодого віку з кардіоемболічним варіантом ішемічного інсульту [17]. Іншими причинами були захворювання мітрального клапана, зумовлені перенесеним ревматизмом та наявністю відкритого овального вікна [18]. Хвороба Мюрера уражає в основному азіатське населення (що становить 6—15 % випадків неатеросклеротичної васкулопатії), але описана також у всьому світі. Зв'язок мігрень з ішемічним інсультом відомий протягом багатьох років. Мігрень з аурую асоціюється із підвищеним ризиком розвитку інсульту у 6—8 разів у пацієнтів віком до 45 років [19, 40]. Ризик особливо виражений серед молодих жінок з мігренью з аурую та збільшується серед тих пацієнтів, які палять та приймають оральні контрацептиви [20]. Спадкові порушення згортання крові не відіграють великої ролі в етіології ішемічних інсультів серед осіб молодого віку, за винятком антифосфоліпідного синдрому. Отже, проблема ішемічного інсульту у осіб молодого віку зумовлена недостатньою вивченістю цього питання, складністю медичних та діагностичних аспектів, відмінністю причин інсультів від таких в старших вікових групах, соціально-економічними факторами, пов'язаними з працездатним віком хворих [21].

Роль гомоцистеїну в патогенезі ішемічного інсульту

Протягом десятиліть з моменту відкриття гомоцистеїну проведено безліч клінічних та епідеміологічних досліджень, спрямованих на визначення ролі порушення його обміну в розвитку кардіо- та цереброваскулярної патології [10]. McCully висунув теорію про наявність патогенетичного зв'язку між гомоцистеїнемією й атеросклерозом [22]. Гомоцистеїн є потужним чинником ураження гладком'язових клітин судин і специфічно бере участь у розвитку атеросклерозу завдяки посиленій їх проліферації [24].

Відповідно до сучасних уявлень, крім фізіологічної функції, гомоцистеїн має також багатокомпонентну пато-

генетичну дію. Зокрема, він пошкоджує тканинні структури артерій, ініціюючи вивільнення цитокінів та інших медіаторів запалення. Його накопичення призводить також до пошкодження артеріальних стінок, утворення локальних дефектів в ендотелії, що, насамперед, веде до осідання на судинну стінку холестерину і кальцію [25]. Отже, при гіпергомоцистеїнемії відбувається пошкодження ендотелію судинної стінки і запуск процесів раннього атерогенезу, а також підвищення схильності до розвитку венозних і артеріальних тромбозів [23]. На сьогодні доведено, що підвищення рівня гомоцистеїну в крові у 2,2 раза збільшує ризик цереброваскулярної патології у чоловіків та жінок молодого віку [27]. Також було доведено, що збільшення рівня гомоцистеїну на кожні 5 мкмоль/л супроводжується підвищенням ризику інсульту на 24 % [28].

Враховуючи все вище сказане, не виникає сумнівів, що гіпергомоцистеїнемія є чинником ризику судинних захворювань, вищенаведені факти і зумовили необхідність вивчення ролі порушення обміну гомоцистеїну як вагової ланки патогенезу ішемічного інсульту у осіб молодого віку.

Молекулярно-генетичні аспекти ішемічного інсульту у осіб молодого віку

В останні десятиріччя у зв'язку з інтенсивним розвитком молекулярної генетики були відкриті спадково детерміновані причини гіпергомоцистеїнемії — мутації в генах, що кодують ферменти метаболізму цієї амінокислоти [12]. На сьогодні вже достатньо добре вивченими є нуклеотидні заміни в гені метилентетрагідрофолатредуктази, що супроводжуються зниженням активності ферменту і зміною його термостабільності [11].

Генетична схильність до ішемії головного мозку реалізується як наслідок прояву поліморфізму генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (C677T та A1298C гену MTHFR) та метіонін синтазу (A2756G гену MTR) [39], які мають провідне значення у метаболізмі гомоцистеїну [30].

Враховуючи вагомий етіопатогенетичний вплив підвищеного рівня гомоцистеїну на ризик розвитку ішемічного інсульту, були навіть певні спроби виявити прогностичні чинники розвитку цього стану. Отже, найбільш вагомим незалежним предиктором гіпергомоцистеїнемії у пацієнтів з ішемічним інсультом є вік, мутації C677T гену MTHFR та стать, тоді як поліморфізм гену MTR, наявність артеріальної гіпертензії та діабету не є прогностичними чинниками ризику розвитку гіпергомоцистеїнемії [31, 32].

Генетичний вплив на ризик розвитку інсульту залежить від віку — при цьому він значніший при розвитку хвороби в молодому віці [33]. Більшість досліджень зосереджувались на C677T поліморфізмі гену MTHFR та ризику розвитку ішемічного інсульту [34]. Було чітко встановлено синергічний ефект між підвищеним рівнем гомоцистеїну та поліморфізмом гену MTHFR, а також підтверджено, що MTHFR C677T можна вважати генетичним чинником ризику розвитку ішемічного інсульту [35].

Деякі дослідження показали взаємозв'язок між поліморфізмом C677T гену MTHFR і ризиком ішемічного інсульту у осіб молодого віку [36]. Isordia-Salas et al. у своїх працях доводять, що T-алель поліморфізму C677T гена MTHFR є незалежним фактором ризику для ішемічного інсульту осіб молодого віку [37]. Дослідження випадків мозкових інсультів та їх зв'язок з C677T та A1298C поліморфізмами гена MTHFR дало можливість дійти

висновку, що ці зміни генома є самостійними факторами ризику для ішемічного інсульту, незалежно від інших атеротромботичних факторів [38]. Узагальнювальний висновок, зроблений колективом Kumar et al. після проведеного метааналізу, також підтверджує асоціацію C667T-поліморфного гена MTHFR із ризиком розвитку ендотеліальної дисфункції, а відтак — з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту у осіб молодого віку [39].

Усе вище наведене обґрунтовує доцільність подальшого вивчення поліморфізму генів у хворих на ішемічний інсульт, асоційованих з виникненням ішемічного інсульту, що зумовлює можливість планувати комплекс діагностичних заходів у кожному конкретному випадку, що може істотно поліпшити якість лікування цієї важкої патології та зменшити летальність серед пацієнтів молодого віку. Виявлення біохімічних та генетичних маркерів ішемічного інсульту дозволить суттєво підвищити можливість проведення адекватного патогенетичного лікування і профілактики цього захворювання, і передусім, у осіб молодого працездатного віку, що має велике медичне та соціальне значення.

Список літератури

1. Реверук Е. А., Карпов С. М. Распространенность ОНМК среди лиц молодого возраста // Успехи современного естествознания. 2012. № 5. С. 61—62.
2. Пизов Н. А., Пизова Н. В. Основные факторы риска и особенности ишемических инсультов у мужчин молодого возраста (по данным Ярославской области) // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1, № 2 (99). С. 28—32.
3. Мищенко Т. С., Овсянникова Н. В., Лебединец В. В. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта // Международный медицинский журнал. 2011. № 3. С. 27—32.
4. Ларина Н. В., Самохвалова В. В. Ишемический инсульт: генетические и возрастные аспекты (обзор литературы) // Проблемы старения и долголетия. 2012. Т. 21. № 1. С. 73—96.
5. Мищенко Т. С., Бокатуева В. В., Лебединец В. В. Особливості структурно-функціональних змін головного мозку у хворих з фатальними кардіоемболічними інсультами // Український вісник психоневрології. 2013. Т. 21, вип. 1 (74). С. 12—15.
6. Парфенов В. А., Хасанова Д. Р. Ишемический инсульт. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 214 с.
7. Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. 2011. Т. 5 (85). С. 38—41.
8. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 т. Т. 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия / под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 31. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970416877.html>.
9. Литвиненко Н. В., Мелашенко Г. В., Гапонюк А. П. Диференційні підходи до діагностики різних патогенетичних варіантів ішемічних інсультів у гострий період // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. № 3 (43). С. 172—176.
10. Зозуля І. С., Шевчук В. І., Безсмертна Г. В. Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку та перебігу ішемічного інсульту: монографія. К.: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 2011. С. 34—36.
11. Аналіз впливу поліморфізму C677T гена N5, N10-метилентетрагідрофолатредуктази на розвиток ішемічного інсульту у людей з різними факторами його ризику / Гарбузова В. Ю., Полоніков О. В., Строй Д. О. [та ін.] // Фізіологічний журнал. 2014. Т. 60, № 2. С. 18—24.
12. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудистого воспаления и нейротрансмиссивных систем с развитием первого ишемического инсульта / Шишкова В. Н., Ременник А. Ю., Валяева В. Н. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16, № 5. С. 27—33. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-27-33>.
13. Forecasting the future of stroke in the united states: A policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association / Ovbiagele B., Goldstein L. B., Higashida R. T. [et al.] // Stroke. 2013; 44: 2361—2375.
14. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. [et al.] // Ibid. 1993. Vol. 24. P. 35—41.
15. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-aged individuals / Supanc V., Sonicki Z., Vukasovic I. [et al.] // Stroke Cerebrovasc. Dis. 2014. 23(3). P. 171—176.
16. Prevalence of Fabry Disease in Young Patients with Cryptogenic Ischemic Stroke / Dubuc V., Moore D. F., Gioia L. C. [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013; 22: 1288—92.
17. Boehme Amelia K., Esenwa Charles, Elkind Mitchell S. V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention // Circ Res. 2017 February 03; 120(3): 472—495. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
18. Dževdet Smajlović. Strokes in young adults: epidemiology and prevention // Vasc Health Risk Manag. 2015 Feb 24; 11: 157—164. DOI: 10.2147/VHRM.S53203.
19. Sacco S. and Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease // Curr Cardiol Rep 2014; 16: 524. DOI: 10.1007/s11886-014-0524-1.
20. Harriott A. M. and Barrett K. M. Dissecting the association between migraine and stroke // Curr Neurol Neurosci Rep. 2015; 15: 5. DOI: 10.1007/s11910-015-0530-8.
21. Putaala J., Haapaniemi E., Kaste M., Tatlisumak T. How does number of risk factors affect prognosis in young patients with ischemic stroke? // Stroke. 2012; 43: 356—361. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.635276.
22. Pugliese G., Iacobini C., Fantauzzi C. B., Menini S. The dark and bright side of atherosclerotic calcification // Atherosclerosis. 2015; 238: 220—30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.011.
23. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance / Lehotský J., Tothová B., Kovalská M. [et al.] // Front Neurosci. 2016 Nov 23; 10: 538. DOI: 10.3389/fnins.2016.00538.
24. Ganguly P., Alam S. F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // Nutr J. 2015 Jan 10; 14: 6. URL: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>.
25. Homocysteine, ischemic stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients: a population-based, prospective cohort study / Han L., Wu Q., Wang C. [et al.] // Stroke. 2015. 46, 1777—1786. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009111.
26. Jeon, S. B., Kang D. W., Kim J. S., Kwon S. U. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients // Neurology. 2014. 83(8): 695—701. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000720.
27. Effect of genetic variants associated with plasma homocysteine levels on stroke risk / Cotlarciuc I., Malik R., Holliday E. G. [et al.] // Stroke. 2014. 45(7): 1920—1924. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005208.
28. Homocysteine, heat shock proteins, genistein and vitamins in ischemic stroke — pathogenic and therapeutic implications / Banecka-Majkutewicz Z., Sawula W., Kadzinski L. [et al.] // Acta Biochim Pol. 2012; 59(4): 495.
29. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency / Wen-Xing Li, Shao-Xing Dai, Jun-Juan Zheng [et al.] // Nutrients. 2015, 7, 6670—6687. DOI: 10.3390/nu7085303.
30. Kwon H. M., Lee Y. S., Bae H. J., Kang D. W. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke // Stroke. 2014; 45: 871—873. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004099.
31. Methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C) polymorphisms, hyperhomocysteinemia, and ischemic stroke in Tunisian patients / Fekih-Mrissa N., Mrad M., Klai S. [et al.] // Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 May; 22(4): 465—469. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.011.

32. Santilli F.; Davi G.; Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective // *Vascul Pharmacol*. 2016 Mar; 78: 1—9. DOI: 10.1016/j.vph.2015.06.009.

33. Sharma P., Yadav S., Meschia J. F. Genetics of ischaemic stroke // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 1302—1308. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304834.

34. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR gene) with ischemic stroke: a meta-analysis / Kumar A., Kumar P., Prasad M. [et al.] // *Neurol. Res*. 2015. Vol. 37 (7). P. 568—577. DOI: 10.1179/1743132815Y.0000000008.

35. MTHFR C677T genotype and cardiovascular risk in a general population without mandatory folic acid fortification / Husemoen L. L., Skaaby T., Jorgensen T. [et al.] // *Eur J Nutr*. 2014; 53: 1549—59. DOI: 10.1007/s00394-014-0659-2.

36. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population / Yakub M., Moti N., Parveen S. [et al.] // *PLoS One*. 2012; 7: e33222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033222>.

37. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with idiopathic ischemic stroke in the young Mexican-Mestizo population / Isordia-Salas I., Barinagarrementeria-Aldatz F., Leanos-Miranda A. [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29(5): 454—459. DOI: 10.1159/000289349.

38. Li P., Qin C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a meta-analysis // *Gene*. 2014; 535: 359—64. DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.066.

39. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and methionine synthase A2756G gene polymorphisms and associated risk of cardiovascular diseases: A study from Jammu region / Raina J. K., Sharma M., Panjariya R. K. [et al.] // *Indian Heart J*. 2016 May-Jun; 68(3): 421—430. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.02.009.

40. Sacco S. and Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease // *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 524. DOI: 10.1007/s11886-014-0524-1.

Надійшла до редакції 03.09.2018 р.

МЯЛОВИЦЬКА Олена Анатоліївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету (НМУ) імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: salyuk@i.ua

НЕБОР Ярослав Ярославович, аспірант кафедри неврології НМУ імені О. О. Богомольця, лікар-невролог Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна; e-mail: horyhliady@ukr.net

MIALOVYTSKA Olena, Doctor of Medical Science, Professor at the Department of Neurology of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: salyuk@i.ua

NEBOR Yaroslav, Postgraduate Student of neurology Department of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Physician-neurologist of the Kyiv city clinical hospital of emergency medical care, Kyiv, Ukraine; e-mail: horyhliady@ukr.net