

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ПІДТРИМКИ РАНЬОЇ МОТОРНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АКАДЕМІЇ НЕВРОЛОГІЇ І ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФЕДЕРАЦІЇ НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ТОВАРИСТВ

ВСТУП. Інсульт залишається однією з найважливіших причин смерті й втрати працездатності в усьому світі, що призводить до тяжкого неврологічного дефіциту, такого як порушення функції ходьби, спричиняє потребу в постійній сторонній допомозі (приблизно у чверті тих, хто вижив після інсульту) та інші функціональні й чутливі порушення, які заважають у повсякденній діяльності, навіть у легких випадках інсульту [1–3]. Незважаючи на той факт, що рання нейрореабілітація досягла значного прогресу у відновленні моторних функцій і навичок у пацієнтів, які перенесли інсульт, особливо при використанні концепцій рухового навчання й компенсації, існує все ще дуже мало стратегій для покращання моторних порушень у підгострій фазі інсульту. Питання про те, наскільки фармакологічне втручання може вплинути на нейровідновлення після інсульту, залишається без остаточної відповіді. У галузі нейрореабілітації часто все ще не вистає даних доказової медицини. Отже, необхідні рекомендації, засновані на доказах, для використання в клінічній практиці, щоб забезпечити розуміння питань, що стосуються прийняття клінічних рішень медичними працівниками, які працюють із хворими на інсульт. Незважаючи на те, що ранню нейрореабілітацію слід починати з гострішої фази інсульту, дані рекомендації базуються на ініційованні фармакологічної підтримки в гострій фазі (перші 7 днів після інсульту), заснованої на нових стандартах, у дослідженні відновлення після інсульту, проведеному Bernhardt і його колегами у 2017 році [1].

Метою цих настанов щодо фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту було виявлення, узагальнення й оцінка наявної інформації з даної теми з використанням градації оцінки, розробки й оцінювання рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) [4]. Ці рекомендації, засновані на доказах, розроблені спільно представниками Європейської академії неврології (EAN) і Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EFNR).

АКТУАЛЬНІСТЬ І ЦІЛІ. Рання фармакологічна підтримка нейрореабілітації після інсульту вивчалася в різних клінічних дослідженнях, що мали змішані результати й викликали багато питань у лікарів-практиків щодо покращення результатів у пацієнта. Метою цих настанов, заснованих на доказах, є підтримка прийняття клінічних рішень медичними працівниками, які беруть участь у заходах відновлення пацієнтів після інсульту.

МЕТОДИ. Ці рекомендації були розроблені з використанням градації оцінки, розробки й оцінювання рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE). Був проведений пошук у PubMed, Cochrane Library та Embase (з моменту створення кожної із цих баз даних до червня 2018 року включно) щодо наявності досліджень фармакологічних втручань для реабілітації після інсульту, розпочатих у перші 7 днів (включно) після інсульту, які проводились разом з нейрореабілітацією. Був проведений аналіз чутливості визначених втручань з метою врахування результатів останніх досліджень (з кінця пошуку до лютого 2020 року).

РЕЗУЛЬТАТИ. Після скринінгу 17 969 унікальних записів у базі даних (з 57 001 оригінального результату запиту) було проведено їх метааналіз. Церебролізін (30 мл/добу внутрішньовенно, мінімум 10 днів) і циталопрам (20 мг/добу перорально) рекомендуються для клінічного застосування під час ранньої нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. Не рекомендується застосовувати для ранньої нейрореабілітації амфетамін (5, 10 мг/добу перорально), циталопрам (10 мг/добу перорально), декстроамфетамін (10 мг/добу перорально), Di-Huang-Yi-Zhi (2 × 18 г/добу перорально), флуоксетин (20 мг/добу перорально), літій (2 × 300 мг/добу перорально), MLC601 (3 × 400 мг/добу перорально), інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423 (6 мг/добу перорально). Відсутні рекомендації «за» або «проти» для селегіліну (5 мг/добу перорально). Виявлено проблеми з безпекою і нерозсимістністю амфетаміну, декстроамфетаміну, флуоксетину і літію.

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць). В одному рандомізованому дослідженні (N = 203) порівнювали Церебролізін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи тест оцінки функції верхньої кінцівки (Action Research Arm Test, ARAT) [12]. Середній вихідний показник за ARAT у контрольній групі становив 10,7 (16,5). Дані високого ступеня доказовості, отримані в цьому дослідженні, вказували на сприятливі (статистично вірогідні) ефекти Церебролізіну щодо покращання показника за ARAT — на 0,5 SD більше (SMD 0,5; 95% ДІ 0,20–0,80), OR 2,35 (95% ДІ 1,43–4,04). Дані низького ступеня доказовості в метаана-

лізі двох досліджень через 3 місяці після інсульту (N = 442) продемонстрували сприятливі (статистично невірогідні) ефекти щодо покращання показника за ARAT — на 0,44 SD більше (SMD 0,44; 95% ДІ від –0,22 до 1,11), OR 2,12 (95% ДІ 0,68–6,59) [13].

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць). У чотирьох рандомізованих дослідженнях (N = 542) порівнювали Церебролізін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали інсультів Національного інституту здоров'я (NIHSS) [12–15]. Середнє базове значення за NIHSS у контрольних групах становило 9,6 (SD 3,6). Метааналіз чотирьох досліджень з високим рівнем доказовості доказав сприятливі (статистично вірогідні) ефекти з покращанням (зменшенням) показника за NIHSS — у групі Церебролізіну покращання було на 0,40 SD більшим, ніж у контрольній групі (SMD –0,40; 95% ДІ від –0,62 до –0,18), OR 1,94 (95% ДІ 1,35–2,77). Дані високого рівня доказовості в метааналізі двох рандомізованих досліджень через 3 місяці після інсульту (N = 248, середнє значення NIHSS 10,0; SD 3,2) продемонстрували сприятливі (статистично вірогідні) ефекти з покращанням NIHSS на 0,77 SD більше в групі Церебролізіну порівняно з контрольною групою (SMD –0,77; 95% ДІ від –1,15 до –0,38), OR 3,67 (95% ДІ 1,89–7,13) [12, 14].

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць). Церебролізін сприяв поліпшенню загального функціонального результату в пацієнтів через місяць після інсульту. Дані РКД (N = 59) підтвердили, що через місяць після інсульту застосування Церебролізіну статистично достовірно сприяло покращенню загального функціонального результату — поліпшення показника за модифікованою шкалою Ренкіна в середньому на 0,88 SD перевищувало цей показник у групі контролю (SMD –0,88; 95% ДІ від –1,46 до –0,31; BSI 4,52 (95% ДІ 1,88–14,93) (Stan et al., 2017). Через три місяці після інсульту було отримано подібні докази високої якості (Muresanu et al., 2016).

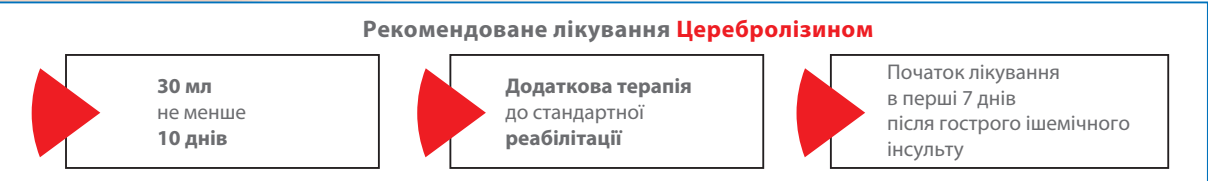
Про безпеку застосування препарату свідчить те, що частота серйозних побічних ефектів у зазначених дослідженнях не відрізнялася між групами терапії Церебролізином та контролю. Є дані про посилення ефекту Церебролізіну в разі інсульту середньої тяжкості, тож експерти вважають, що **додавання Церебролізіну до комплексу терапії має стати пріоритетним у випадках інсульту середнього і тяжкого ступенів (бал за NIHSS > 8)** (Bornstein et al., 2018).

На підставі наведених доказових даних було надано рекомендацію **щодо призначення Церебролізіну (по 30 мл внутрішньовенно впродовж щонайменше 10 днів) для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після інсульту середнього та тяжкого ступенів.**

ВИСНОВКИ. Ці рекомендації дають клініцистам інформацію щодо існуючої фармакологічної підтримки при втручанні з метою нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту. Оновлення цього матеріалу потенційно дасть відповідь на наявні питання, покращить поточні рекомендації і, сподіваємось, розширить терапевтичні можливості для пацієнтів, які вижили після інсульту.

РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ.

Фармакологічне втручання	Добова доза	Рекомендації
Амфетамін	5 мг, 10 мг	Не рекомендовано для застосування
Церебролізін	30 мл	Рекомендовано для застосування
Циталопрам	10 мг	Не рекомендовано для застосування
	20 мг	Рекомендовано для застосування
Декстроамфетамін	10 мг	Не рекомендовано для застосування
Di-Huang-Yi-Zhi	36 г	Не рекомендовано для застосування
Флуоксетин	20 мг	Не рекомендовано для застосування
Літій	600 мг	Не рекомендовано для застосування
MLC601	1200 мг	Не рекомендовано для застосування
Інгібітор 5-фосфодіестерази	6 мг	Не рекомендовано для застосування
Селегілін	5 мг	Немає рекомендацій



Список літератури та повний текст на с. 63–77

First published 21 June 2021
https://doi.org/10.1111/ene.14936

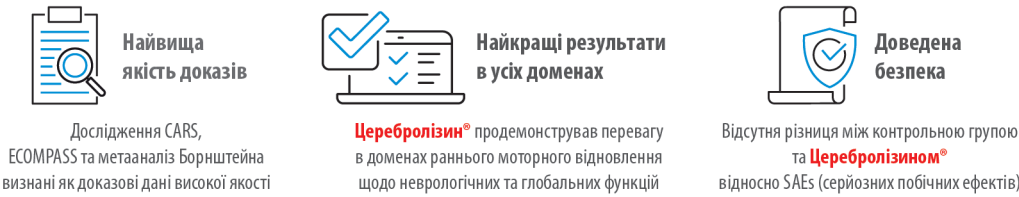
GUIDELINES

European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke

Ettore Beghi¹ | Heinrich Binder² | Codruta Birle³ | Natan Bornstein⁴ | Karin Diserens⁵ | Stanislav Groppa⁶ | Volker Homberg⁷ | Vitalie Lisnic⁸ | Maura Pugliatti⁹ | Gary Randall¹⁰ | Leopold Saltuari¹¹ | Stefan Strlicuc¹² | Johannes Vester¹³



Найсильніші рекомендації для Церебролізіну



Рекомендації в настанові EAN «ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ»



Церебролізін® включений до ПАНЄВРОПЕЙСЬКИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ!

Ці рекомендації знайшли **достатньо доказів, щоб рекомендувати використання Церебролізіну** при інсульті середнього та тяжкого ступеня як додаткової терапії **до стандартної реабілітації з початком лікування у перші 7 днів після ішемічного інсульту...**

Перші рекомендації EAN із нейрореабілітації після інсульту

Ці рекомендації надають клініцистам інформацію щодо **існуючої фармакологічної підтримки** при втручанні з метою нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту

Систематичний огляд був проведений з використанням рекомендацій з пріоритетних елементів звітування для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA) та **Кокранівського посібника** для систематичних оглядів втручань. Рекомендації були розроблені з використанням системи **GRADE**



EAN (Європейська академія неврології) — найбільша неврологічна спільнота у світі, налічує більш ніж 45 000 членів

Церебролізін® (30 мл/добу внутрішньовенно, мінімум 10 днів) та циталопрам (20 мг/добу перорально) **рекомендуються для клінічного застосування** під час ранньої нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту

Церебролізін® (CEREBROLYSIN®). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТХ N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізіну (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізін® відмічаються рідко (> 1/10000 – < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапулозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дійсне від 18.03.2014.

www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.

Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебролізін®

Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.



ISSN 2224-0713 (print)
ISSN 2307-1419 (online)

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

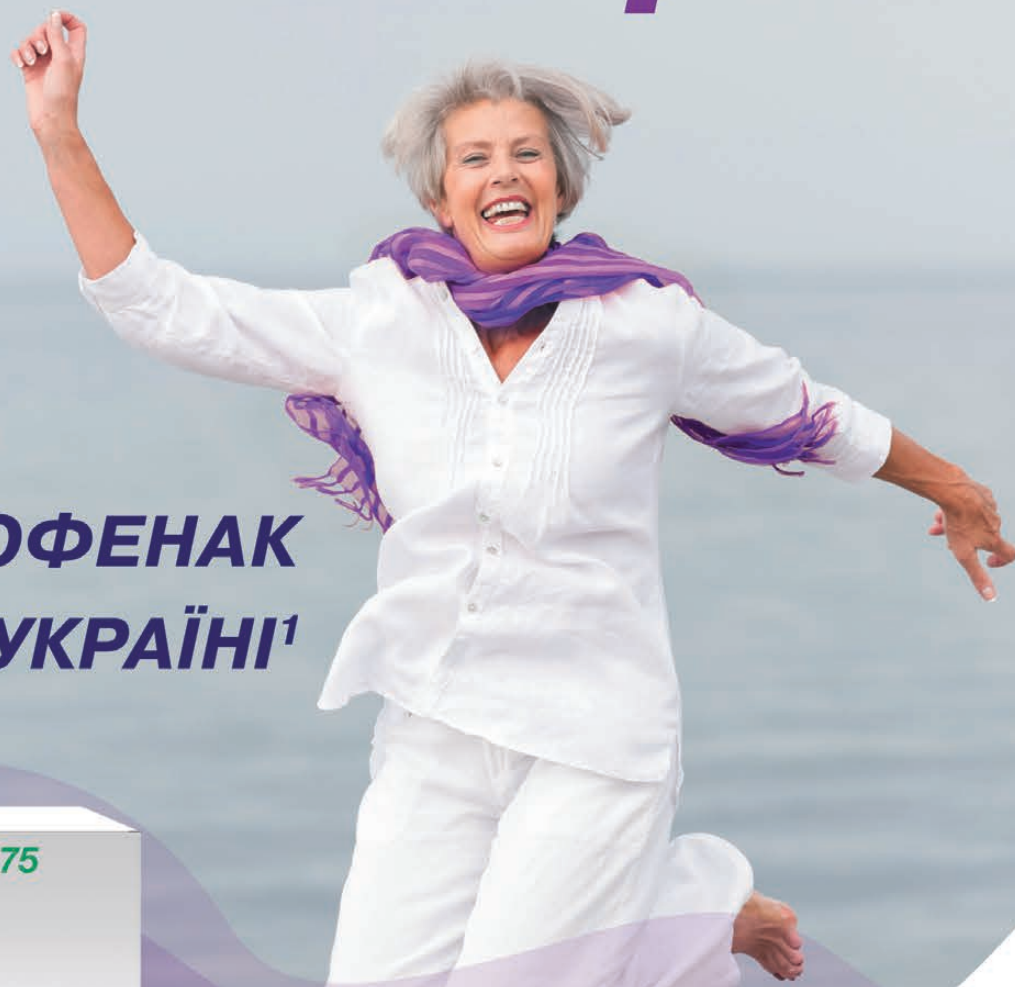
www.mif-ua.com



Том 17, № 6, 2021

Диклоберл® diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ¹



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Склад.** Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання, Диклоберл® N 75
Препарат при внутрішньому вживанні введений призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спонділіту, остеоартриту, спонділоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри; ниркової та біліарної колики; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Диклоберл® ретард
Попегнення болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи: патологію суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, гострі напади подагри; гострі м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (наприклад, плечо-лопатковий періартрит), тенітис, тендовагітис, бурсит; інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровоотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровоотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів діастольної виразки або кровоотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемоцетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. **Дорослі.** Лікування Диклоберлом® N 75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг навіть у день ін'єкцій. **Діти.** Диклоберл® N 75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Диклоберл® ретард. Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, та слід застосовувати впродовж найкоротшого терміну. Рекомендована початкова доза диклофенаку для дорослих становить 75–150 мг на добу (1 капсула Диклоберла® ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатнім є застосування 1 капсули Диклоберла® ретард 100 мг на добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, Диклоберл® ретард необхідно застосовувати ввечері. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, запивати рідиною, бажано під час їжі. Діти: Диклоберл® ретард 100 мг не рекомендований для застосування дітям.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровотечою або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, ексантема, ексіма, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N 75 – № 1562 від 08/07/2020, Диклоберл® ретард 100 мг від 06.03.2020 № 630). Перед застосуванням,

будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату.

Виробник. Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина, № UA/9701/04/01. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логісткс Енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РП № UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АІС групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Troika Research». 2. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78. 3. Інструкція для медичного застосування препарату (Диклоберл® N 75 № 1562 від 08/07/2020).

* Фармакологічні властивості.
UA-DIC-07-2020-V1-Visual. Затверджено 24.07.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у листопаді 2004 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 6, 2021

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
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 17, № 6, 2021

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 Куприненко Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передплати:

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

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

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
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.

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet вченою радою Харківської медичної академії післядипломної освіти, протокол № 7 від 19.11.2021 р.

Українською та англійською мовами

*Свідцтво 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. 10,00.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2021-inj-124.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Ukraine, 04107, Kyiv, PO Box 74

Tel. +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»)

www.mif-ua.com, http://inj.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ПРАТ «Поліграфсервіс»

Вул. Червоні ряди, 14, м. Харків, 61012

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)

Волошин П.В. (Харків, 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)

Євтушенко С.К. (Харків, Україна) —
заступник головного редактора

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 Т.С. (Харків, Україна) —
заступник головного редактора

Морозова О.Г. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрич 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)

Гайнетдінова Д.Д. (Казань, РФ)

Євстигнєєв В.В. (Мінськ, Білорусь)

Пономарьов В.В. (Мінськ, Білорусь)

Скоромець О.А. (Санкт-Петербург, РФ)

Столяров І.Д. (Санкт-Петербург, РФ)

Шалькевич Л.В. (Мінськ, Білорусь)

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.

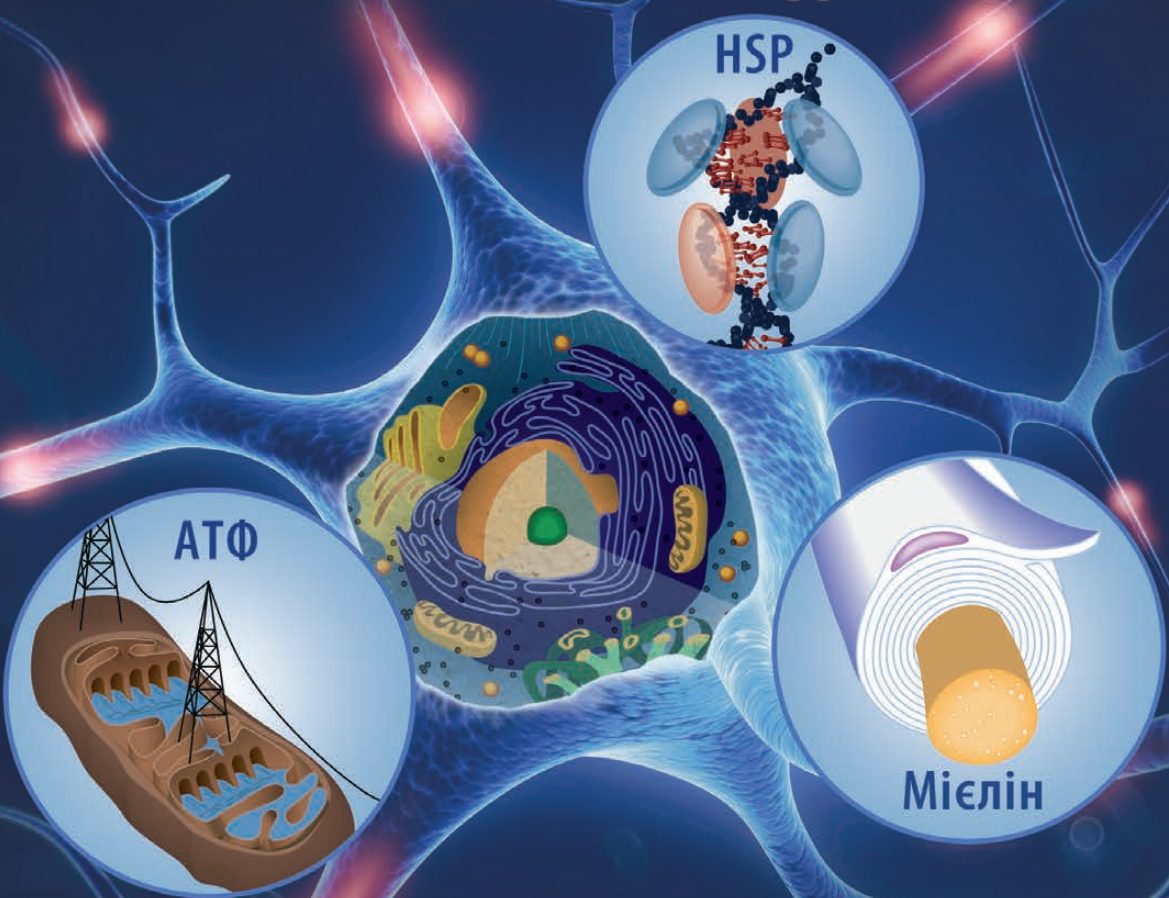
© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2021

© Донецький національний медичний університет, 2021

© Заславський О.Ю., 2021

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурина: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Похистимулюючі та ноотропічні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочку, руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелаторотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширенню діапазону адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовленому захворюванні Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушеннями функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бісвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромі Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, м'явих паралічів. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретинопатія, непроліферативна діабетична ретинопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Додатні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA751601/01 від 17.01.2018

ФЛЕГО®

гесперидин
діосмін
азиатикозиди
антоціанідини

сучасний венотонік при
проявах венолімфатичної
недостатності різної
локалізації

МУЛЬТИМОДАЛЬНА РЕСТАВРАЦІЯ СУДИН

ФЛЕГО® сприяє:

- ▶ **Зменшенню** застою та набрякості головного мозку
- ▶ **Зменшенню** головного болю та запаморочення
- ▶ **Зменшенню** пастозності обличчя
- ▶ **Покращенню** когнітивних та нейроповедінкових показників
- ▶ **Відновленню** повноцінної якості життя



Зміст

Пам'ять

Петро Власович Волошин (13.01.1928–27.10.2021)	7
---	---

Оригінальні дослідження

<i>Пономарьов В.В., Бойко А.В., Селицький М.М., Богомаз О.А.</i> Пошук цілей терапії, що змінює перебіг хвороби Паркінсона.....	9
---	---

<i>Мищенко Т.С., Мищенко В.М., Соколік В.В., Фисенко А.В., Здесенко І.В.</i> Неврологічні порушення в пацієнтів, які перенесли COVID-19: як лікувати в умовах пандемії	14
---	----

<i>Сіделковський О.Л.</i> Шкала вираженості екстрапірамідного тонусу.....	28
---	----

<i>Ктракян Л.А., Гаврилів Т.С., Смоланка В.І., Смоланка А.В., Орос М.М.</i> Порушення ліквороциркуляції в пацієнтів з мальформацією Кіарі: предиктори розвитку сириномієлітичних кіст і динаміка післяопераційного регресу.....	32
---	----

Огляд

<i>Макогончук А.В., Безсмертний Ю.О., Атаманчук Л.Є.</i> Місцеве застосування нестероїдних протизапальних засобів: переваги та недоліки	43
--	----

<i>Орос М.М., Орос М.М. (мол.)</i> Венозна дисциркуляція та когнітивні порушення.....	49
---	----

Contents

Memory

Petro Vlasovych Voloshyn (13.01.1928–27.10.2021)	7
---	---

Original Researches

<i>V.V. Ponomarev, A.V. Boika, M.M. Sialitski, V.A. Bahamaz</i> To search for targets of therapy that changes the course of Parkinson's disease.....	9
--	---

<i>T.S. Mishchenko, V.M. Mishchenko, V.V. Sokolik, A.V. Fisenko, I.V. Zdesenko</i> Neurological disorders in patients who had COVID-19: how to treat during a pandemic.....	14
--	----

<i>A.L. Sidelkovskiy</i> Scale of the severity of extrapyramidal tone	28
---	----

<i>L.A. Ktrakyan, T.S. Havryliv, V.I. Smolanka, A.V. Smolanka, M.M. Oros</i> Cerebrospinal fluid flow impairment in the patients with Chiari malformation: predictors of syringomyelia cysts development and dynamics of postoperative regression	32
---	----

Review

<i>A.V. Makogonchuk, Yu.O. Bezsmertnyi, L.Ye. Atamanchuk</i> Local application of non-steroidal anti-inflammatory drugs: advantages and disadvantages	43
--	----

<i>M.M. Oros, M.M. Oros Jr</i> Venous discirculation and cognitive impairment	49
---	----

Практикуючому неврологу

Мальцев Д.В., Мельник Л.І., Мальцева І.А.
Клінічний випадок природженої
CMV-нейроінфекції в дитини з вибітковим
дефіцитом IgA57

*Ettore Beghi, Heinrich Binder, Codruta Birle,
Natan Bornstein, Karin Diserens, Stanislav Groppa,
Volker Homberg, Vitalie Lisnic, Maura Pugliatti,
Gary Randall, Leopold Saltuari, Stefan Strilciuc,
Johannes Vester, Dafin Muresanu*
Рекомендації з фармакологічної підтримки
ранньої моторної реабілітації після гострого
ішемічного інсульту Європейської академії
неврології і Європейської федерації
нейрореабілітаційних товариств63

*Таряник К.А., Дельва М.Ю.,
Пурденко Т.Й., Самарченко Л.А.*
Хронічний нейробореліоз із синдромом
церебральної псевдопухлини (клінічне
спостереження, обговорення)78

Контраверсійна неврологія

Євтушенко С.К.
Прогресуючі захворювання центральної
і периферичної нервової системи в дітей
і дорослих, що складно діагностуються,
наведені у світовій літературі у вигляді
аббревіатур83

Рецензії

Рецензия на монографию А.Л. Сиделковского
«За шагом шаг» (К.: Пабліш Про, 2021).....85

To Practicing Neurologist

D.V. Maltsev, L.I. Melnik, I.A. Maltseva
Clinical case of congenital CMV
neuroinfection in a child with selective IgA
deficiency57

*Ettore Beghi, Heinrich Binder, Codruta Birle,
Natan Bornstein, Karin Diserens, Stanislav Groppa,
Volker Homberg, Vitalie Lisnic, Maura Pugliatti,
Gary Randall, Leopold Saltuari, Stefan Strilciuc,
Johannes Vester, Dafin Muresanu*
European Academy of Neurology
and European Federation
of Neurorehabilitation Societies guideline
on pharmacological support in early motor
rehabilitation after acute ischemic stroke63

*K.A. Taryanyk, M.Yu. Delva,
T.Y. Purdenko, L.A. Samarchenko*
Chronic neuroborreliosis
with pseudotumor cerebri
(clinical case, discussion).....78

Controversion Neurology

S.K. Yevtushenko
Progressive diseases of the central
and peripheral nervous system in children
and adults, which are difficult to diagnose, are
given in the world literature in the form
of abbreviations83

Reviews

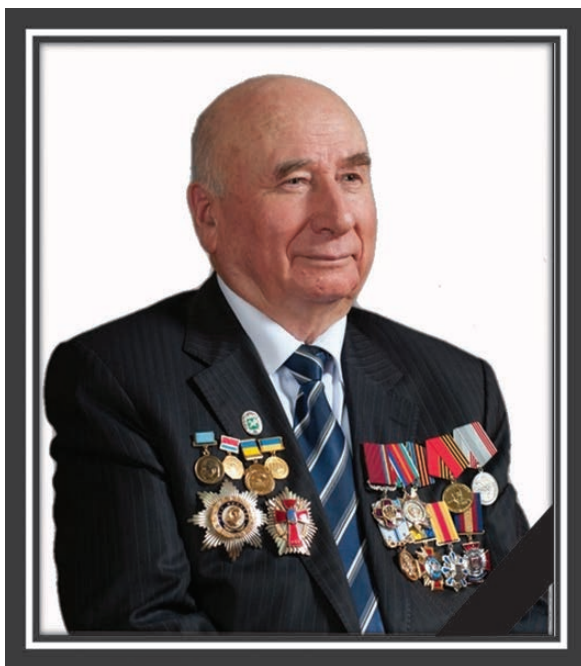
Review of the monograph by A.L. Sidelkovskiy
“Step by step” (Kyiv: Publish Pro, 2021)85

Петро Власович Волошин (13.01.1928–27.10.2021)

З глибоким сумом повідомляємо, що 27 жовтня 2021 р. пішов з життя видатний український вчений-невролог, педагог вищої школи, організатор медичної науки, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України у галузі науки і техніки Волошин Петро Власович.

Петро Власович Волошин був беззмінним директором ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» з 1977 до 2017 р., фактично створив його в сучасному вигляді і зробив провідною психоневрологічною установою нашої країни. Його внесок у вітчизняну психоневрологію і невтомну роботу у цій галузі неможливо переоцінити. Він був головою ГО «Асоціація неврологів, психіатрів та наркологів України», головним редактором журналу «Український вісник психоневрології», головою спеціалізованої ради із захисту кандидатських і докторських дисертацій з неврології, психіатрії та наркології, головою експертної комісії МОЗ та НАМН України з неврології, представляв українську психоневрологічну науку в багатьох міжнародних професійних організаціях.

Петро Власович Волошин зробив значний внесок у розвиток сучасної психоневрології. Він є автором понад 550 наукових праць, у тому числі 13 монографій та 26 навчальних посібників, 32 винаходів і патентів. Петро



Власович заснував велику наукову школу психоневрологів: під його керівництвом виконано 23 докторські й 65 кандидатських дисертацій; його вихованці працюють по всій Україні і за кордоном у провідних профільних наукових, освітніх та практичних закладах і вже багато років готують власних учнів.

Діяльність і здобутки Петра Власовича відзначено численними нагородами: орденом «За заслуги» III ступеня, орденом Дружби народів, орденом «Морський хрест» III ступеня, 6 медалями, медаллю ім. Мілія Федерації космонавтики СРСР, знаком «Відмінник охорони здоров'я», грамотами Верховної Ради України, Міністерства охорони здоров'я України. Петро Власович — почесний громадянин м. Харкова, його ім'я занесене на Алею трудової слави України.

Світла пам'ять про Петра Власовича Волошина — великого вченого, мудрого наставника, талановитого керівника, чудову людину — назавжди залишиться у наших серцях і серцях сотень тих, хто працювали разом з ним протягом його довгого життя, хто мав щастя бути його учнем, у серцях тисяч людей, яким він повсякчасно надавав допомогу та підтримку, і в Харкові, і в усій Україні, і в багатьох країнах світу.

Співробітники ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» ■

Редакція глибоко сумує з приводу того, що пішов із життя видатний учений, організатор науки та професіонал своєї справи професор П.В. Волошин. Неврологи України вдячні Петру Власовичу за створену ним неврологічну школу.

Світла пам'ять про Петра Власовича назавжди збережеться в наших серцях...

МАВРОДІЙ В.М.

ДОВІДНИК ЛІКАРЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ САМОРОЗВИТКУ ДЛЯ КВАЛІФІКОВАНИХ ЛІКАРІВ



Для лікарів усіх спеціальностей, сімейних лікарів (загальної практики) та інтернів, які бажають знати і виконувати сучасні рекомендації, протоколи надання медичної допомоги терапевтичного профілю. Ураховані всесвітні, європейські та національні рекомендації асоціацій, організацій і наукових товариств кардіологів, пульмонологів, ендокринологів, гастроентерологів, алергологів, нефрологів, урологів, гематологів, психоневрологів. У наданих матеріалах висвітлені основні нозологічні форми та патології, що зустрічаються в повсякденній роботі лікарів загальної практики і суміжних спеціальностей. Матеріали для додаткового читання включають джерела медичної літератури і електронних ресурсів. Основна мета видання – забезпечення успішної повсякденної практики і спонукання до саморозвитку кваліфікованого лікаря.

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

БУКВАМЕД
медичинская литература

UDC 616.858-008.6-08-039.73

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.6.2021.242229>V.V. Ponomarev, A.V. Boika, M.M. Sialitski, V.A. Bahamaz
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

To search for targets of therapy that changes the course of Parkinson's disease

Abstract. Background. Parkinson's disease (PD) is a multisystem disease that requires a more comprehensive approach to its study and treatment. The purpose was to give clinical and laboratory characteristics of PD patients, in whom the onset of motor symptoms of the disease is associated with the action of precipitating factors and provide a theoretical justification for the underlying and/or associated electrophysiological phenomena. **Materials and methods.** Two hundred and seven patients with PD were examined. Questionnaire analysis and laboratory research were performed. **Results.** Among patients with a rapidly progressive type of PD, pain during the survey was registered in 49 (42.2 %) cases, and stress in 73 (62.3 %). In cases of a slowly progressive course, 14 (15.4 %) individuals experienced pain syndromes, and 53 (58.2 %) patients — stress. Statistically significant differences between patients with rapidly and slowly progressive PD courses were noted in the number of cases of herpetic diseases, inflammatory diseases of the oral cavity. The results of laboratory tests also showed statistically significant differences between these groups in the blood serum level of IL1 β and cortisol, the level of IL1 β in the cerebrospinal fluid, and the albumin coefficient. The patients with a rapidly progressive type of disease presented with a greater number of precipitating factors for PD development. In patients with rapidly progressive PD, the number of precipitating factors and the serum level of antibodies to α -synuclein ($r = -0.18$), IL10 ($r = 0.31$), and cortisol ($r = 0.18$) correlated. Some objective characteristics of non-motor PD symptoms statistically significantly correlated with a level of laboratory biomarkers in blood serum (Montreal Cognitive Assessment value with cortisol level ($r = -0.4$); Pittsburgh Sleep Quality Index value with antibodies to α -synuclein ($r = 0.31$); Epworth Sleepiness Scale value with IL10 level ($r = -0.21$)). Significant acute psychological stresses and pain syndromes may change the pattern of propagation of depolarization waves in the nervous system with the formation of "autowave penumbra". Possible clinical criteria for the effectiveness of therapy that change the course of PD are presented. **Conclusions.** Pain syndromes and acute significant psychological stresses not only contribute to the onset of motor symptoms of PD but also lead to the rapid progression of the disease. The effect of precipitating factors may manifest itself not only in clinical, morphological, and laboratory changes but also in changes in the excitability of nerve cells. The electrophysiological penumbra ("autowave penumbra") can be considered a possible target for the action of a therapy method that modifies the course of PD.

Keywords: Parkinson's disease; precipitating factors; stress; pain syndrome; autowave penumbra; depolarization wave; therapy criteria

Introduction

Several authors suggest Parkinson's disease (PD) as a multi-system disease, the description of which should be approached more comprehensively than the currently accepted classical neurodegenerative approach, focused on symptomatic, replacement therapy of neurotransmitter deficiency [1]. It is believed that the aggregation of α -synuclein has a central role in the occurrence and progression of PD, but other processes are also involved: abnormal protein clea-

rance, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation [2]. However, the relationship between these factors remains unclear [2]. At the same time, patients with newly developed PD wonder if it is possible to slow down or even stop the progression of the disease [3]. It is considered dubious that all patients with PD will benefit from the same treatment that changes the course of the disease [3]. Studies have shown that the classic motor symptoms of PD in patients begin to manifest after the 50% loss of all dopaminergic neurons and

75–80% of striatum dopamine [4, 5]. Therefore, the study of non-neurodegenerative mechanisms of PD development (including factors leading to accelerated excessive degeneration of neurons in the substantia nigra) is an important task for the development of approaches to therapy that changes its course. Our studies have shown that the impact of significant psychological stress, pain syndromes contributes to the manifestation of motor symptoms of PD [6], which is probably due to the last straw effect: an increase in previously asymptomatic dopamine deficiency in the striatonigral system, followed by a violation of the synaptic transmission of a nerve impulse (action potential). Experimental studies show that exposure to acute and chronic stress modulates the threshold for the occurrence of cortical spreading depression in mice [7]. At the same time, the pathophysiology underlying the symptoms of pain has not yet been clearly defined, but it is already well known that chronic pain conditions are associated with a decrease in the internal supraspinal function of pain modulation, which often manifest itself in a decrease in motor excitability of the cortex [8–10]. Also, in addition to the degeneration of dopaminergic neurons in the compact part of the substantia nigra [11] and the loss of neurons in the ventral tegmental area [12], PD is associated with increased excitability of the cerebral cortex, mainly arising from a decrease in inhibition, which can be partially reduced by dopaminergic therapy [13, 14]. It is known that an imbalance of excitation/inhibition can lead to pathological changes in the excitability of the cerebral cortex and the development of neurological diseases [15, 16].

The purpose was to give clinical and laboratory characteristics of PD patients, in whom the onset of motor symptoms of the disease is associated with the action of precipitating factors (acute psychological stress, pain syndromes) and provide a theoretical justification for the underlying and/or associated electrophysiological phenomena.

Materials and methods

The study was approved by the independent ethics committees of the State Educational Institution “Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education” and healthcare institution “5th City Clinical Hospital”. The basic group (BG) included 207 patients with PD (men and women ratio was 1 : 1.13; mean age 65 [58, 70] years). In BG, 116 (56 %) patients had a rapidly progressive course of the disease with a change in PD stages up to 5 years after the onset of PD motor symptoms. In 91 (44 %) patients, a slow rate was noted with a change in the stages of the disease after 5 or more years. The anamnestic data on the precipitating factors for the development of motor symptoms of PD were collected using an independently developed questionnaire [6]. The control group (CG) consisted of 34 patients (men and women ratio was 1 : 1.3; mean age 62 [57, 66] years). The differences in age and sex between BG and CG were not statistically significant ($p > 0.05$), which indicates the clinical homogeneity of the formed groups by the age-sex principle.

Physical and neurological examination of patients of BG and CG was supplemented by obtaining objective information using the following scales: Montreal Cognitive

Assessment (MOCA), Hamilton Rating Scale for Depression, Non-Motor Symptoms Questionnaire, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and Epworth Sleepiness Scale (ESS). The levels of cytokines (IL10 and IL1 β), antibodies to α -synuclein, and cortisol were determined in blood serum and cerebrospinal fluid (CSF) using appropriate enzyme-linked immunosorbent assay kits.

When processing the data obtained, nonparametric methods of biomedical statistics were used. The results are presented in the form of median, 25th and 75th percentiles (Me, Q25–Q75). Kruskal-Wallis test (H test) was used to assess the differences between three or more samples at the same time in terms of the level of the required trait. The Mann-Whitney test (U test) was used to compare the two groups. The relationship of quantitative and/or ordinal features was assessed using the Spearman’s rank correlation with the determination of the rank correlation coefficient (R). The strength of the correlation was assessed depending on the value of the coefficient R: $|R| \leq 0.25$ — weak correlation; $0.25 < |R| < 0.75$ — moderate correlation; $|R| \geq 0.75$ — strong correlation.

Results and discussion

The results of the anamnestic data analysis demonstrated that 126 (60.9 %) patients with PD in the period from 1 day to 4 years before the development of motor symptoms of the disease experienced severe acute psychological stressful situations. Twenty-two (17.5 %) patients reported several different separate stresses. In 80 (63.5 %) patients, the effect of stress took place against the background of other factors: herpes viral infections, pain syndrome, inflammatory diseases of the ENT (ear, throat, nose) organs. Forty-six (36.5 %) patients noted only psychological stress in their history before the development of PD motor symptoms. Eighty-one (39.1 %) patients did not notice the action of acute stressful situations before the development of PD motor symptoms. Sixty-three (30.4 %) patients reported cases of pain syndromes in the past, before the development of PD motor symptoms. During the survey, 49 (42.2 %) individuals with a rapidly progressive type of PD experienced pain, and 73 (62.3 %) patients — stress. In cases of a slowly progressive course, 14 (15.4 %) patients presented with pain syndromes, and 53 (58.2 %) — stress. The difference between the cases of the onset of motor symptoms of rapidly and slowly progressive forms of PD against the background of the previous pain syndrome was statistically significant ($p < 0.05$) but did not follow the stress ($p > 0.05$).

Statistically significant differences between patients with rapidly and slowly progressive PD courses were also noted in the number of cases of herpetic diseases (50 (43.1 %) cases with a rapidly progressive course and 15 (16.53 %) with a slowly progressive course), inflammatory diseases of the oral cavity (12 (10.3 %) cases with a rapidly progressive course and 2 (2.3 %) with a slowly progressive course). The results of laboratory tests also showed statistically significant ($p < 0.05$) differences between these groups in the serum level of IL1 β and cortisol, the level of IL1 β in the CSF, and the albumin coefficient (laboratory marker of blood-brain barrier permeability). The study of the levels of

albumin coefficient, IL1 β , and cortisol may be informative for determining the likelihood of a rapidly progressive form of PD in a patient.

Analysis of the data obtained showed a greater number of precipitating factors for the development of PD in patients with a rapidly progressive type of disease. So, the precipitating factors in the anamnesis were absent in 21 (18.1 %) cases; 1 factor was revealed in 30 (25.9 %) cases, 2 factors — in 28 (24.1 %) cases, 3 factors — in 26 (22.4 %) cases, 4 factors — in 11 (9.5 %) cases. In patients with a slowly progressive course, the precipitating factors in the anamnesis were absent in 25 (27.5 %) cases; 1 factor was determined in 37 (40.7 %) cases, 2 factors — in 22 (24.2 %) cases, 3 factors — in 6 (6.6 %) cases, 4 factors — in 1 (1.1 %) case. The differences between the groups were statistically significant ($p < 0.05$). In patients with rapidly progressive PD, a correlation was found between the number of precipitating factors and the serum level of antibodies to α -synuclein ($r = -0.18$), IL10 ($r = 0.31$), and cortisol ($r = 0.18$).

Some objective characteristics of non-motor PD symptoms statistically significantly correlated with a level of laboratory parameters: MOCA value with cortisol level ($r = -0.4$) in blood serum; PSQI value with antibodies to α -synuclein ($r = 0.31$) in blood serum; ESS value with serum IL10 level ($r = -0.21$). In the group of rapidly progressive course of PD, only the difference in serum IL10 level among patients with no history of precipitating factors and 4 factors was statistically significant (Z adjusted -2.91 ; $p = 0.004$).

The data obtained suggest that pain syndromes and acute psychological stresses can contribute not only to the onset of motor symptoms of PD but also to the rapid progression of the disease. Precipitating factors can be considered predictors of the rapid progression of PD. Several studies confirm the multifaceted effect of these factors on the body. Thus, in a series of animal experiments, Rocio M. de Pablos et al. have shown that chronic stress increases the activation of microglia and the death of dopaminergic neurons after the previous induction of the inflammatory process in the ventral part of the midbrain [17]. Smith A.D. et al. [18] demonstrated that stress causes excessive neuronal death in some areas of the brain and increases the extracellular availability of dopamine, glucocorticosteroids, and glutamate in the striatum. At pains, neuroimmune interactions are bidirectional [19–22]. Thus, immune cells secrete cytokines, lipids, and growth factors that impact the peripheral nociceptors and neurons of the central nervous system, increasing pain sensitivity, and nociceptors actively release neuropeptides from their peripheral nerve endings that modulate the activity of innate and adaptive immune cells.

In our opinion, the study of the effect of stress and pain should not be limited only to cellular, immune, and hormonal studies but should also include electrophysiological phenomena which affect the intercellular transmission of the action potential. We name it as an electrophysiological target of therapy that changes the course of PD. Such electrophysiological phenomena as striatal spreading depolarization [23], spreading depression or spreading depolarization [24], cortical spreading depression [25] are actively studied in a

number of neurological diseases [26], especially in elderly people [27, 28].

The language of description of the biophysical properties of the action potential (its conduction in different tissues (active media)) was formed in biophysics by the 80s of the XX century. We refer interested readers to the fundamental work on this topic [29]. As an example of using the language of biophysics to describe a possible target for therapy that changes the course of PD, we propose to call pathological variants of depolarization waves an “autowave penumbra”. In our opinion, not only ischemic stroke, subarachnoid hemorrhage, migraine, and brain injury but also inflammatory (infectious and non-infectious) diseases of the nervous system, including significant stress and pain syndromes, can change the pattern of propagation of depolarization waves in the nervous system with the formation of pathological electrophysiological, autowave modes. This “autowave penumbra” will also manifest as a change in immune responses (activation of cytokines, for example), excessive neurodegeneration (activation of neuronal apoptosis, for example), etc. that will eventually form the level of neuronal and dopamine deficiency in the striatonigral system sufficient for the clinical manifestation of PD. The prospects of studying the “autowave penumbra” are confirmed not only by the fact that some authors consider the similarity of the occurrence and propagation of depression waves in different animals as a property of the nervous system that has developed to control complex behavior that requires energy-consuming, fast information processing in a tightly regulated extracellular environment [30], which supports a systematic approach to understanding the electrophysiological basis of human neuropathology associated with migraine, stroke, and traumatic brain injury [30]. The prospects are also confirmed by the discovery of the connection of several electrophysiological phenomena with some clinical symptoms of amyotrophic lateral sclerosis (a fatal neurodegenerative disease) [31] and PD [23].

From our point of view, the study of electrophysiological phenomena in PD, as well as their connection with immune, morphological and other changes, is a very promising direction for the development of methods for controlling the onset and progression of the disease. However, even now we can talk about the need to develop preventive measures to control precipitating factors (pain, stress, etc.). We consider the use of anti-epileptic drugs to be scientifically justified.

In this article, we do not touch on mitochondrial, antioxidant, and synuclein targets for therapy that changes the course of PD. Speaking about this promising type of preventive treatment, we must first, in our opinion, determine the primary, leading and secondary, dependent mechanisms of the pathogenesis of the disease not only in general but also in every patient and person at risk of developing PD. Some authors believe [3] that the absence of primary application points that reflect the progression of PD at the prodromal stages remains a crucial vulnerability in clinical studies at the stage when the black substance is not affected or is only very weakly affected.

Efforts should be undertaken in the methodological field to find new endpoints that are sensitive to therapy and reflect the progression of PD both inside and outside the brain. From our point of view, the possible clinical criteria for the effectiveness of therapy that changes the course of PD can be conditionally divided into A) the nearest, expected shortly after the start of the use and manifest as 1) reducing the dose of dopaminergic replacement therapy, 2) reducing the severity of motor and/or non-motor symptoms (without any changes at dopaminergic replacement therapy), as well as B) long-term criteria in the form of 1) slowing the progression of the disease (motor and non-motor symptoms development) and 2) slowing escalation of the dose of dopaminergic replacement therapy compared to patients who did not receive similar therapy. A change in the pattern of propagation of depolarization waves under the influence of therapy aimed at inhibiting the onset and/or progression of PD can also be considered a possible electrophysiological, autowave marker of the effectiveness of preventive therapy.

Conclusions

Pain syndromes and acute significant psychological stresses not only contribute to the onset of motor symptoms of PD but also lead to the rapid progression of the disease. The effect of these factors on the body may manifest itself not only in clinical, morphological, and laboratory changes but also in changes in the excitability of nerve cells. The electrophysiological penumbra ("autowave penumbra") can be considered a possible target for a therapy method that modifies the course of PD.

References

1. Harms A.S., Ferreira S.A., Romero-Ramos M. *Periphery and brain, innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. Acta Neuropathologica*. 2021. Vol. 141, 4. P. 527-545. doi: 10.1007/s00401-021-02268-5.
2. Kouli A., Torsney K.M., Kuan W.L. *Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. Chapter 1. Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects [Internet]*. In: Stoker T.B., Greenland J.C., editors. Brisbane (AU): Codon Publications, 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/> doi: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1.
3. Oertel W., Schulz J.B. *Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. J. Neurochem*. 2016. Vol. 139, Suppl. 1. P. 325-337. doi: 10.1111/jnc.13750.
4. Dauer W., Przedborski S. *Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron*. 2003. Vol. 39, 6. P. 889-909. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00568-3.
5. Fearnley J.M., Lees A.J. *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain*. 1991. Vol. 114. P. 2283-2301. doi: 10.1093/brain/114.5.2283.
6. Boika A.V. *Provocirujushhie faktory debjuta motornyh simptomov bolezni Parkinsona. Mezhdunarodnyj Nevrologicheskij Zhurnal*. 2017. 5 (91). P. 15-20.
7. Yapici-Eser H., Donmez-Demir B., Kilic K. et al. *Stress modulates cortical excitability via alpha-2 adrenergic and glucocorticoid receptors: As assessed by spreading depression. Exp. Neurol*. 2018. Vol. 307. P. 45-51. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.05.024.
8. Chiu I.M., von Hehn C.A., Woolf C.J. *Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. Nat. Neurosci*. 2012. Vol. 15, 8. P. 1063-1067. doi: 10.1038/nn.3144.
9. Chiu I.M., Pinho-Ribeiro F.A., Woolf C.J. *Pain and infection: pathogen detection by nociceptors. Pain*. 2016. Vol. 157, 6. P. 1192-1193. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000559.
10. Pinho-Ribeiro F.A., Verri W.A. Jr., Chiu I.M. *Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. Trends Immunol*. 2017. Vol. 38, 1. P. 5-19. doi: 10.1016/j.it.2016.10.001.
11. Michel P.P., Hirsch E.C., Hunot S. *Understanding dopaminergic cell death pathways in Parkinson disease. Neuron*. 2016. Vol. 90, 4. P. 675-691. doi: 10.1016/j.neuron.2016.03.038.
12. Alberico S.L., Cassell M.D., Narayanan N.S. *The vulnerable ventral tegmental area in Parkinson's disease. Basal Ganglia*. 2015. Vol. 5, 2-3. P. 51-55. doi: 10.1016/j.baga.2015.06.001.
13. Ridding M.C., Inzelberg R., Rothwell J.C. *Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. Ann. Neurol*. 1995. Vol. 37, 2. P. 181-188. doi: 10.1002/ana.410370208.
14. Vucic S., Kiernan M.C. *Transcranial magnetic stimulation for the assessment of neurodegenerative disease. Neurotherapeutics*. 2017. Vol. 14, 1. P. 91-106. doi: 10.1007/s13311-016-0487-6.
15. Bozzi Y., Provenzano G., Casarosa S. *Neurobiological bases of autism-epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. Eur. J. Neurosci*. 2018. Vol. 47, 6. P. 534-548. doi: 10.1111/ejn.13595.
16. Foss-Feig J.H., Adkinson B.D., Ji J.L. et al. *Searching for Cross-Diagnostic Convergence: Neural Mechanisms Governing Excitation and Inhibition Balance in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. Biol. Psychiatry*. 2017. Vol. 81, 10. P. 848-861. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.03.005.
17. De Pablos R.M., Herrera A.J., Espinosa-Oliva A.M. et al. *Chronic stress enhances microglia activation and exacerbates death of nigral dopaminergic neurons under conditions of inflammation. J. Neuroinflammation*. 2014. Vol. 24, 11. P. 34. doi: 10.1186/1742-2094-11-34.
18. Smith A.D., Castro S.L., Zigmond M.J. *Stress-induced Parkinson's disease: a working hypothesis. Physiol. Behav*. 2002. Vol. 77, 4-5. P. 527-31. doi: 10.1016/s0031-9384(02)00939-3.
19. Schabrun S.M., Burns E., Thapa T., Hodges P. *The response of the primary motor cortex to neuromodulation is altered in chronic low back pain: a preliminary study. Pain Med*. 2018. Vol. 19, 6. P. 1227-1236. doi: 10.1093/pm/pnx168.
20. Thibaut A., Zeng D., Caumo W. et al. *Corticospinal excitability as a biomarker of myofascial pain syndrome. Pain Rep*. 2017. Vol. 2, 3. e594. doi: 10.1097/PR9.0000000000000594.
21. Cosentino G., Fierro B., Vigneri S. et al. *Cyclical changes of cortical excitability and metaplasticity in migraine: evidence from a repetitive transcranial magnetic stimulation study. Pain*. 2014. Vol. 155, 6. P. 1070-1078. doi: 10.1016/j.pain.2014.02.024.
22. Castillo Saavedra L., Mendonca M., Fregni F. *Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. Med. Hypotheses*. 2014. Vol. 83, 3. P. 332-336. doi: 10.1016/j.mehy.2014.06.007.
23. De Iure A., Napolitano F., Beck G. et al. *Striatal spreading depolarization: Possible implication in levodopa-induced dyskinetic-like behavior. Mov. Disord*. 2019. Vol. 34, 6. P. 832-844. doi: 10.1002/mds.27632.

24. Leão A.A.P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1944. doi: 10.1152/jn.1944.7.6.359.
25. Pietrobon D., Moskowitz M.A. Chaos and commotion in the wake of cortical spreading depression and spreading depolarizations. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. Vol. 15, 6. P. 379–93. doi: 10.1038/nrn3770.
26. Taş Y.Ç., Solaroğlu İ., Gürsoy-Özdemir Y. Spreading Depolarization Waves in Neurological Diseases: A Short Review about its Pathophysiology and Clinical Relevance. *Curr. Neuropharmacol.* 2019. Vol. 17, 2. P. 151–164. doi: 10.2174/1570159X15666170915160707.
27. Hertelendy P., Varga D.P., Menyhárt Á. et al. Susceptibility of the cerebral cortex to spreading depolarization in neurological disease states: The impact of aging. *Neurochem. Int.* 2019. Vol. 127. P. 125–136. doi: 10.1016/j.neuint.2018.10.010.
28. Lauritzen M., Dreier J.P., Fabricius M. et al. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011. Vol. 31, 1. P. 17–35. doi: 10.1038/jcbfm.2010.191.
29. Vasiliev V.A., Romanovskii Yu.M., Chernavskii D.S., Yakhno V.G. Autowave Processes in Kinetic Systems. *Spatial and Temporal Self-Organization in Physics, Chemistry, Biology and Medicine.* D. Reidel Publishing Company. Dordrecht/Boston/Lancaster/ Tokyo, 1987. P. 262.
30. Robertson R.M., Dawson-Scully K.D., Andrew R.D. Neural shutdown under stress: an evolutionary perspective on spreading depolarization. *J. Neurophysiol.* 2020. Vol. 123, 3. P. 885–895. doi: 10.1152/jn.00724.2019.
31. Bae J.S., Menon P., Mioshi E. et al. Cortical hyperexcitability and the split-hand plus phenomenon: pathophysiological insights in ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 2014. Vol. 15, 3–4. P. 250–256. doi: 10.3109/21678421.2013.872150. Epub 2014 Feb 20.
- Received 10.07.2021
Revised 28.07.2021
Accepted 09.08.2021 ■

Information about authors

V.V. Ponomarev, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: professor.ponomarev@gmail.com
A.V. Boika, MD, PhD, Assistant professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: aboika@tut.by; https://orcid.org/0000-0002-3466-6981
M.M. Sialitski, MD, PhD, Assistant professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: m_sialitski@tut.by
V.A. Bahamaz, MD, clinical resident, Department of Neurology and Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: ole4ka19-93@mail.ru

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.
Information about funding. The article contains the results of research obtained during the implementation of R&D(T)P on the task “Determining the risk of rapid progression of Parkinson’s disease” of the State Program of Scientific Research for 2016–2020 “Fundamental and Applied Sciences-medicine” (work plan for 2019–2020) state registration No: 20190441. Registration date: 04.04.2019.
Authors’ contribution. Ponomarev V.V. — concept and design of the study, text editing; Boika A.V., Sialitski M.M. — collection and processing of materials; Boika A.V., Bahamaz V.A. — analysis of the obtained data, writing the text; Sialitski M.M. — critical remarks.

Пономарьов В.В., Бойко А.В., Селицкий М.М., Богомаз О.А.
Білоруська медична академія післядипломної освіти, м. Мінськ, Республіка Білорусь

Пошук цілей терапії, що змінює перебіг хвороби Паркінсона

Резюме. Актуальність. Хвороба Паркінсона (ХП) — це багатосистемне захворювання, що вимагає більш комплексного підходу до свого вивчення й лікування. **Мета дослідження:** дати клініко-лабораторну характеристику пацієнтів із ХП, у яких розвиток рухових симптомів пов’язаний із дією провокуючих чинників, і навести теоретичне обґрунтування електрофізіологічних явищ, що лежать в основі захворювання і/або асоціюються з ним. **Матеріали та методи.** Було обстежено 207 пацієнтів із ХП. Проведені аналіз, лабораторні дослідження. **Результати.** Серед пацієнтів із швидко прогресуючим типом ХП біль при обстеженні відзначений у 49 (42,2 %) випадках, стрес — у 73 (62,3 %). При повільно прогресуючому перебігу больові синдроми зареєстровані в 14 (15,4 %) випадках, стресові — у 53 (58,2 %) випадках. Відзначено статистично значущі відмінності між пацієнтами зі швидко й повільно прогресуючим перебігом ХП за кількістю випадків герпетичних захворювань, запальних захворювань порожнини рота. Результати лабораторних тестів також показали статистично значущі відмінності між цими групами за рівнем IL-1β і кортизолу в сироватці крові, рівнем IL-1β в спинномозковій рідині й коефіцієнтом альбуміну. Виявлено більшу кількість провокуючих чинників розвитку ХП у пацієнтів зі швидко прогресуючим перебігом захворювання. У пацієнтів зі швидко

прогресуючою ХП була виявлена кореляція між кількістю провокуючих чинників і рівнем антитіл до α-синуклеїну ($r = -0,18$), IL-10 ($r = 0,31$) і кортизолу ($r = 0,18$) у сироватці крові. Деякі об’єктивні характеристики нерухомих симптомів ХП статистично значущо корелювали з рівнем лабораторних показників у сироватці крові (значення МОСА з рівнем кортизолу ($r = -0,4$); значення PSQI з антитілами до α-синуклеїну ($r = 0,31$); значення ESS з рівнем IL-10 ($r = -0,21$)). Значні гострі психологічні стреси й больові синдроми можуть змінювати характер поширення хвиль деполяризації в нервовій системі з утворенням «автохвильової півтіні». Наведені можливі клінічні критерії ефективності терапії, що змінює перебіг ХП. **Висновки.** Больові синдроми й гострі значні психологічні стреси призводять не тільки до виникнення рухових симптомів ХП, а й до швидкого прогресування захворювання. Дія провокуючих чинників може проявлятися не тільки клінічними, морфологічними й лабораторними змінами, а й змінами збудливості нервових клітин. Електрофізіологічна (автохвильова) півтінь може розглядатися як імовірна мішень для дії терапії, що змінює перебіг ХП.

Ключові слова: хвороба Паркінсона; провокуючі фактори; стрес; больовий синдром; автохвильова півтінь; хвиля деполяризації; критерії терапії

УДК 616.8-06.9-036.21

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.6.2021.242231>

Міщенко Т.С., Міщенко В.М., Соколік В.В., Фисенко А.В., Здесенко І.В.
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України»,
м. Харків, Україна

Неврологічні порушення в пацієнтів, які перенесли COVID-19: як лікувати в умовах пандемії

Резюме. У статті подано огляд даних світової літератури стосовно уражень нервової системи в пацієнтів, які перенесли COVID-19. Також наведені результати власного відкритого порівняльного дослідження ефективності комплексного застосування Ксаврону, Тіворелю й Ксилату в пацієнтів з неврологічними порушеннями в постковідному періоді. Був продемонстрований позитивний вплив вищезазначеного комплексу препаратів на когнітивні функції, що виражалось в збільшенні темпу психічної діяльності, покращанні короткочасної і оперативної пам'яті, підвищенні стійкості психічних процесів і зниженні рівнів реактивної та особистісної тривожності.

Ключові слова: пандемія COVID-19; неврологічні порушення; лікування

Пандемія, викликана COVID-19, — тема, що зараз перебуває в центрі уваги світової медичної спільноти [1–4]. Крім респіраторного синдрому, вірус COVID-19 викликає пошкодження серцево-судинної системи, нирок, суглобів, нервової системи [5–16].

Перші дані щодо неврологічних порушень на фоні COVID-19 з'явилися уже в березні 2020 року. Китайські лікарі Н. Мао, Н. Jin, М. Wang et al. у журналі JAMA Neurol опублікували дані власних досліджень, які свідчили про те, що в 45,5 % пацієнтів з COVID-19 спостерігаються неврологічні порушення у вигляді головокружіння (у 19,3 % хворих), головного болю (у 17,1 %), порушення свідомості (у 14,8 %), гіпогевзії (у 5,5 %), гіпосмії (у 5,1 %), скелетно-м'язових розладів (у 19,3 %), мозкових інсультів (у 6,8 %) [17].

У подальшому клінічні спостереження, проведені в інших країнах світу, показали, що частота зустрічальності неврологічних порушень становить від 40 до 60 % у хворих на COVID-19 [18–36]. Так, мультицентрове дослідження, яке було проведено на півночі Португалії з

березня по червень 2020 року, показало, що серед 1261 госпіталізованого пацієнта з COVID-19 36,2 % мали неврологічні порушення. У 13,4 % був головний біль, у 10,1 % — тривожні розлади, у 9,7 % — порушення свідомості. Гострі ушкодження центральної нервової системи спостерігались у 19,1 % хворих, що становило 217 випадків на 1000 госпіталізованих у цьому регіоні [37].

Клінічна практика показала, що неврологічні розлади є частими у хворих на COVID-19 і підвищують ступінь інвалідизації. Про пошкодження нервової системи повідомляють лікарі з усіх країн світу. При цьому неврологічні розлади розвиваються з боку як центральної, так і периферичної і м'язової систем [6, 7, 10, 38]. Порушення центральної нервової системи у хворих на COVID-19 проявляються у вигляді головокружіння, головного болю, порушень свідомості, запальних захворювань (менінгоенцефаліти, менінгіти, енцефаліти, мієліти), демієлінізуючих захворювань (розсіяний склероз, дисемінований енцефаломієліт), гострої некротичної енцефалопатії, нейродегенеративних захо-

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Міщенко Владислав Миколайович, доктор медичних наук, завідувач відділу судинної патології головного мозку та реабілітації, Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, 61068, Україна; e-mail: 1976mv@ukr.net

For correspondence: Vladyslav Mishchenko, MD, PhD, Head of Department of brain vascular pathology and rehabilitation, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Academician Pavlov st., 46, Kharkiv, 61068, Ukraine; e-mail: 1976mv@ukr.net

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

рювань (хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера), гіпоксичної енцефалопатії, цереброваскулярних захворювань (ішемічний інсульт, внутрішньомозковий кроволив, субарахноїдальний кроволив, венозний тромбоз, транзиторні ішемічні атаки, хронічна ішемія мозку) [14, 39–45].

Ураження периферичної нервової системи хворих на COVID-19 проявляється гіпогевзією, гіпосмією, мононейропатією, краніальною полінейропатією, синдромом Гієна — Барре, синдромом Міллера — Фішера, невралгіями [31, 46, 47].

Часто у хворих на COVID-19 спостерігаються ураження м'язової системи, а саме міалгії, міопатії, скелетно-м'язові болі [48, 49].

Яким же чином вірус потрапляє до нервової системи? Досі точиться дискусія відносно шляхів потрапляння вірусу до центральної нервової системи. На сьогодні є докази, що вірус SARS-CoV-2 проникає в нервові клітини через рецептори ACE2. Можливі й інші шляхи — за рахунок прямої інвазії вірусу в нервову тканину, гіпоксії, сепсису, мультиорганного ураження, цитокінового шторму тощо. Можна виділити 2 основні шляхи потрапляння вірусу до центральної нервової системи — гематогенний і нейрогенний [50–54]. Потрапивши в центральну нервову систему, вірус може інфікувати астроцити, мікроглію, активувати каскад нейрозапалення й нейродегенерацію за рахунок вивільнення цитокінів, фактора некрозу пухлини (TNF) та інших медіаторів запалення [51]. У багатьох випадках відбувається дисемінація SARS-CoV-2 через нюхові цибулини, а від них — до гіпоталамуса. Попадання вірусу до нервової системи призводить до розвитку неврологічних захворювань або загострення уже існуючих хвороб [40, 54].

Гостра необхідність у більш глибокому розумінні неврологічних проблем, пов'язаних з COVID-19, привела до створення за ініціативи Європейської академії неврології (EAN) нейробанку даних COVID-19 (NeuroCOVID) — бази даних, що збирає клінічну інформацію про неврологічні симптоми, ускладнення й наслідки, пов'язані із зараженням SARS-CoV-2, а також про вплив COVID-19 на перебіг уже існуючих неврологічних захворювань.

Динамічні спостереження за хворими показали, що і після гострого періоду захворювання спостерігаються порушення з боку серцево-судинної, нервової систем, нирок тощо, які ще довго зберігаються в частини хворих, або з'являються нові симптоми протягом декількох місяців. Так, було проаналізовано перебіг захворювання у 47 780 хворих на COVID-19 після виписки із стаціонарів. У третини пацієнтів через 140 днів спостерігались порушення з боку нирок, серцево-судинної системи, респіраторні розлади, цукровий діабет, неврологічні розлади. Такі порушення частіше виникають у людей похилого віку [55]. Лікарі стали описувати цей стан як постковідний синдром, тривалий COVID-19, підгострий COVID-19, віддалені ефекти COVID-19 [56].

У грудні 2020 року Національним інститутом здоров'я Великої Британії (NICE) була запропонова-

на класифікація ковідних станів: гострий COVID-19 (симптоми, що тривають до 4 тижнів); тривалий симптоматичний COVID-19 (симптоми, що тривають від 4 до 12 тижнів); постковідний синдром (симптоми, що тривають понад 12 тижнів, вони здатні змінюватися з часом, зникати й знову виникати, зачіпаючи багато систем організму) [57].

Постковідний синдром внесений до Міжнародного класифікатора хвороб (МКХ-10) у формулюванні Post COVID-19 condition.

У цей же час було запропоновано термін Post-COVID long hauler. Ідеться про будь-яку людину, у якої діагностовано коронавірус, що викликав COVID-19, яка не повернулася до свого рівня здоров'я і функціонування через 12 тижнів після перенесеного захворювання. При цьому наявність постковідного синдрому не завжди залежить від ступеня тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19.

Частими проявами постковідного синдрому є неврологічні, психічні порушення, що суттєво впливають на якість життя пацієнтів. У метааналізі S. Loper-Leon et al., що включав 15 досліджень із залученням 47 970 пацієнтів, які перенесли COVID-19, показано, що астенія зустрічалась у 58 % хворих, зниження концентрації уваги — у 27 %, порушення пам'яті — у 16 % [58].

Італійські лікарі провели аналіз 402 пацієнтів (середній вік 58 років) через 1 місяць після стаціонарного лікування. У 56 % хворих був хоча б 1 неврологічний симптом. Часто у хворих виявлялись психічні порушення. Так, депресія була в 31 % хворих, порушення сну — у 40 %, тривога — у 42 %, посттравматичні розлади — у 28 % [59].

Дослідження, проведені через два місяці після лікування, показали, що тільки 13–15 % пацієнтів були повністю безсимптомними. Близько 30 % пацієнтів мали 1 або 2 залишкових симптоми. У 50 % хворих було 3 або більше симптомів. У цілому у 2/3 пацієнтів спостерігались неврологічні порушення [60, 61].

Найбільш частими симптомами після COVID-19 були втомлюваність, порушення пам'яті, уваги, нічного сну, емоційна нестабільність, задишка. До типових симптомів постковідного синдрому також належать біль у м'язах і суглобах, стійка втрата смаку й нюху [62].

Інші автори повідомили, що найбільш частими неврологічними розладами в постковідному періоді є: аносмія/агевзія (у 59 % на початку захворювання, у 28 % — на 30-й і у 23 % — на 60-й день); задишка (у 36,7 % — на 30-й день і в 30 % — на 60-й день); астенія (у 50 % — на 30-й день і в 40 % — на 60-й день). Наявність стійких симптомів на 60-й день частіше спостерігалася в осіб віком від 40 до 60 років, а тяжкий перебіг COVID-19 і задишка на початку захворювання були асоційовані з наявністю стійких симптомів на 30-й день [63].

Аналіз проведених досліджень показав, що залишкова симптоматика значною мірою залежить від віку пацієнта, тривалості перебування в лікарні, тяжкості перебігу й наявності задишки на початку захворювання [63].

Проведення позитронно-емісійної томографії в пацієнтів, які перенесли коронавірус, у яких функціональні скарги зберігалися через 3 тижні після появи перших симптомів інфекції, продемонстрували зниження метаболізму головного мозку в ділянці нюхової звивини, у зонах лімбічної і паралімбічної ділянок, у стовбурі мозку й мозочка [62–64].

Отже, як свідчить клінічна практика, порушення нервової системи, які розвинулись під час COVID-19, не минають безслідно, можуть тривати невизначено довгий час, що обумовлено структурними змінами головного мозку, які виникають внаслідок вірусу SARS-CoV-2.

Продовжують вивчатись причини розвитку неврологічних порушень у постковідному періоді. Експериментальні й клінічні дослідження свідчать про те, що у хворих у постковідному періоді спостерігаються явища «тліючого» системного запалення (наслідки системної гіперімунної відповіді), ендотеліїту (генералізоване запальне ураження судин), пульмоніту (пошкодження легень унаслідок ураження судин та альвеолоцитів вірусом і цитокінами), контрінсулярного ефекту дексаметазону (енергодефіцит та астенізація) та ін. [62–64].

У постковідному періоді розвиток системного «тліючого» запалення виникає внаслідок ушкодження цитокінами й вільними радикалами ендотелію судин при гіперімунній реакції (Varga et al., 2020); у пацієнтів після одужання концентрація цитокінів у сироватці крові (інтерлейкін (IL) -2, -4, -6, -17) була вищою порівняно з контрольною групою, що свідчить про продовження запального процесу після одужання (Nasichaolu et al., 2020).

Цитокіни здатні збільшувати проникність гематоенцефалічного бар'єра, забезпечуючи проникнення вірусу в мозок [65].

Є непрямі механізми залучення мозку, які включають:

- порушення регуляції цитокінів — доведено, що прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлини, пов'язані з розвитком енцефаліту на тлі цитокінового шторму;

- міграцію імунних клітин з периферії за механізмом «троянського коня», що спричинює запалення в нервових клітинах і вірус-індуковану невропатію;

- автоімунну агресію;

- гіпоксичну травму через безпосередній вплив коронавірусу на дихальний і серцево-судинний центри довгастого мозку. Гіпоксія головного мозку спричинює активацію анаеробного метаболізму, через що й виникає набряк мозку, знижується мозковий кровоток, підвищується внутрішньочерепний тиск, розвиваються неврологічні й психіатричні симптоми;

- тромботичну мікроангіопатію, що спричинює продукування антитіл проти кардіоліпіну, ушкодження мозку за участю антифосфоліпідних антитіл [65].

Також коронавірус може спричинити тяжкі ураження мозку (інсульт, енцефаліт тощо) у пацієнтів, які страждають від неврологічних розладів, включно

з параноєю і галюцинаціями [66]. Спостерігаються й численні поведінкові відхилення, що свідчать про ураження головного мозку [67], за аналогією з іншими коронавірусними хворобами (тяжкий гострий респіраторний синдром і близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром) науковці прогнозують довгострокові наслідки запалення головного мозку в деяких хворих [68]. Магнітно-резонансна томографія виявила в низки пацієнтів високий ступінь ураження білої речовини головного мозку, проте питання, чи це ураження спричинює власне SARS-CoV-2, чи гіпоксія через пошкодження судин, достеменно не вивчене. Отримано підтвердження, що SARS-CoV-2 може також провокувати розвиток енцефалопатії, менінгіту, гострого дисемінованого енцефаломієліту, судомних нападів, нейром'язових розладів, таких як синдром Гієна — Барре, полінейропатія, парези, атаксія. Частими неврологічними симптомами, що супроводжують COVID-19, також є запаморочення, головний біль, порушення свідомості [65].

Велике значення має розвиток ендотеліїту при COVID-19 — запального пошкодження судин, що спричинене вірусним ураженням ендотелію, гіперімунною реакцією (пошкодженням ендотелію цитокінами й вільними радикалами). Ендотеліт, що супроводжується «тліючим» запаленням, — одна з основних причин тривалих постковідних ускладнень [69, 70]. Відомо, що дисфункція ендотелію відіграє істотну роль у процесах окисного стресу й апоптозу. Результатом окисного стресу і дисфункції ендотелію стає комплекс циркуляторних, метаболічних і нейротрофічних порушень [69, 70].

На сьогодні розроблено рекомендації щодо реабілітації пацієнтів у постковідному періоді, але в основному вони стосуються фізичної реабілітації, порад щодо зміни способу життя, харчування. Проводяться клінічні дослідження щодо вивчення ефективності лікарських препаратів у лікуванні неврологічних порушень у постковідних пацієнтів [21, 22, 71, 72]. Триває пошук нових лікарських засобів, які впливають на функцію ендотелію і мають протизапальну дію. До таких препаратів можна віднести Ксаврон® (едаравон) [73].

Експериментальні й клінічні дані свідчать про те, що Ксаврон® зменшує системне фонове запалення, пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів, нейтралізує агресивні вільні радикали, зменшує активацію мікроглії, астроцитів, захищає ендотелій від пошкодження, активує eNOS, пригнічує функцію iNOS, nNOS; посилює адгезивні контакти ендотелію [74].

Отже, Ксаврон® може зменшувати «тліюче» системне запалення, ураження церебрального ендотелію, накопичення прозапальних цитокінів — фонове запалення, нейротропність самого вірусу SARS-CoV-2. А відомо, що ураження ендотелію провокує порушення коагуляційного гомеостазу, тромбоемболії, порушення метаболізму міокарда, розвиток інфарктів, міокардитів, інсультів [23, 75–77].

Є дані відносно того, що едаравон, якщо його своєчасно застосувати, зменшує ураження органів, клінічні ускладнення й смертність у випадках тяжкого перебігу COVID-19.

Незважаючи на багаторічний досвід застосування едаравону в неврології в лікуванні бокового аміотрофічного склерозу, ішемічного інсульту й накопичену за цей час доказову базу, що підтверджує його ефективність, інтерес дослідників до вивчення цього препарату не знижується. З огляду на патогенез постковідних порушень новим етапом наукових досліджень може стати вивчення ефективності едаравону у хворих, які перенесли COVID-19.

Додатковий ефект у лікуванні таких хворих може надати й Тіворель®. Препарат сприяє відновленню роботи серцево-судинної системи в постковідному періоді за рахунок L-аргініну та L-карнітину, які входять до його складу. L-аргінін відновлює ендотелій, зменшує спазм судин, запобігає тромбозу. L-карнітин покращує провідність і метаболізм міокарда. Завдяки синергії L-аргініну й L-карнітину покращується функція міокарда, підвищується толерантність до фізичних навантажень [78].

Для зменшення проявів астенії, що присутня в більшості пацієнтів у постковідному періоді, доцільним може бути додавання до вищенаведених лікарських засобів Ксилату. Ксилат® — незалежне від інсуліну джерело енергії. Ксилітол не впливає на рівень глюкози в крові, сприяє секреції ендогенного інсуліну. 3 г ксилітолу продукується 837 кДж енергії. Він сприяє нормалізації водно-електролітного балансу.

Становить інтерес визначення ефективності комплексного застосування цих лікарських засобів у лікуванні постковідних пацієнтів.

Було проведено відкрите порівняльне дослідження ефективності комплексного застосування Ксаврону, Тіворелю й Ксилату в 30 пацієнтів з неврологічними порушеннями в постковідному періоді. Тривалість терапії становила 14 днів. Ксаврон® призначали по 30 мг 1 р/д на 100 мл NaCl 0,9% в/в. Тіворель® використовували в дозі 100 мл 1 р/д в/в, Ксилат® — 5–6 мл/кг 1 р/д в/в. Групу порівняння становили 30 пацієнтів з неврологічними порушеннями в постковідному періоді, які отримували стандартне базове лікування (вітамінотерапія, антигіпертензивна, гіпоглікемічна терапія, статини за показаннями, вазоактивні препарати).

Усі пацієнти завершили дослідження за відсутності побічних дій і змін з боку лабораторних показників.

Поряд з медикаментозною терапією пацієнтам були надані рекомендації щодо режиму роботи й відпочинку, дотримання режиму сну, правильного харчування, обмеження використання стимуляторів.

Дослідження проводилось у відділенні судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України». Воно було виконано відповідно до Гельсінської декларації, прийнятої в червні 1964 року й переглянутої в жовтні 2000 р. (Единбург, Шотландія). Усі пацієнти дали добро-

вільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для визначення ефективності лікування пацієнтам основної групи й групи порівняння проводились наступні дослідження перед початком і після лікування:

- 1) оцінка основних суб'єктивних клінічних проявів;
- 2) дослідження неврологічного статусу;
- 3) оцінка впливу лікування на психоемоційний стан пацієнтів;
- 4) оцінка впливу лікування на когнітивні функції і якість життя;
- 5) оцінка впливу лікування на рівень інтерлейкіну-6 і показник фактора росту ендотелію судин (VEGF).

Оцінка основних суб'єктивних клінічних проявів (головний біль, запаморочення, шум у голові, порушення сну, стомлюваність, забудькуватість, зниження настрою і тривожність, емоційна лабільність) проводилась з використанням 5-бальної рейтингової шкали зі стандартизованими критеріями оцінки вираженості кожного симптому: 0 балів — симптом відсутній, 1 бал — легкі прояви, 2 бали — помірно виражені, 3 бали — значно виражені, 4 бали — різко виражені.

Дослідження неврологічного статусу включало оцінку рухових, вестибуломозочкових, екстрапірамідних, чутливих і псевдобульбарних, вегетативних порушень за 5-бальною рейтинговою шкалою зі стандартизованими критеріями оцінки вираженості кожного симптому: 0 балів — симптом відсутній, 1 бал — легкі прояви, 2 бали — помірно виражені, 3 бали — значно виражені, 4 бали — різко виражені.

Прояви астенії оцінювали за допомогою опитувальника на втомлюваність — MFI-20, який дозволяє кількісно оцінити суб'єктивні відчуття астенії, а також ступінь загальної втоми, фізичної і розумової втомлюваності, редукції, мотивації та активності [79].

Психоемоційний стан оцінювали за допомогою шкали Спілбергера — Ханіна і шкали Гамільтона (HADS) [80].

Для дослідження когнітивних функцій використовували Монреальську шкалу когнітивних функцій (MoCA) [81].

Якість життя оцінювали за допомогою опитувальників SF-36 та EQ-5D [82].

З метою проведення диференціальної діагностики всім пацієнтам до початку лікування виконувалися комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія головного мозку, дуплексне сканування судин.

Концентрації інтерлейкіну-6 і фактора росту ендотелію судин визначали імуноферментним методом за допомогою відповідних наборів реагентів «Інтерлейкін-6-ИФА-БЕСТ» і «VEGF-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», РФ) і виражали в пікограмах на мілілітр (пг/мл). Збір крові для отримання сироватки здійснювали перед початком лікування і через 14 днів лікування. Аліквати сироватки крові заморожували при -80°C і зберігали до вимірювання.

Отримані результати обробляли статистично, середні значення й стандартні відхилення обчислювали.

Статистичний аналіз відмінностей проводили з використанням t-тесту Стьюдента за умови з'ясування нормальності розподілу даних у вибірці. Значення $p < 0,05$ вважали значимим.

Результати

Пацієнти основної групи та групи порівняння до початку лікування були зіставлені за основними клінічними ознаками (табл. 1).

Хворі перенесли COVID-19 за 3–4 місяці до початку дослідження. Тяжкий перебіг захворювання був у 5 пацієнтів основної групи і 4 осіб групи порівняння. В основної кількості хворих перебіг гострого періоду COVID-19 був середнього й легкого ступеня тяжкості. Майже третина пацієнтів до зараження скаржились на головний біль, головокружіння, нестабільність артеріального тиску. Але після перенесеного COVID-19 ці скарги посилились і з'явилися нові симптоми.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика обстежених хворих до початку лікування

Показник	Групи хворих	
	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)
Вік, роки	56,8 ± 6,2	57,1 ± 5,7
Чоловіки, n (%)	14 (47)	13 (43,3)
Жінки, n (%)	16 (53)	17 (56,7)
Артеріальний тиск, мм рт.ст.: — систолічний — діастолічний	133,17 ± 4,50 89,67 ± 2,59	136,33 ± 5,62 92,10 ± 3,32

Таблиця 2. Динаміка суб'єктивних симптомів під час лікування

Суб'єктивні симптоми	Основна група (n = 30)				Група порівняння (n = 30)			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Головний біль	20	66,7	12	40,0	19	63,3	16	53,3
Порушення нічного сну	25	83,3	17	56,7	26	86,7	20	66,7
Зниження пам'яті, уваги	27	90,0	14	46,7	28	93,3	24	80,0
Загальна слабкість, швидка втомлюваність	28	93,3	19	63,3	28	93,3	22	73,3
Дратівливість, зниження настрою	23	76,7	18	60,0	22	73,3	19	63,3
Головокружіння	13	43,3	8	26,7	11	36,7	9	30,0

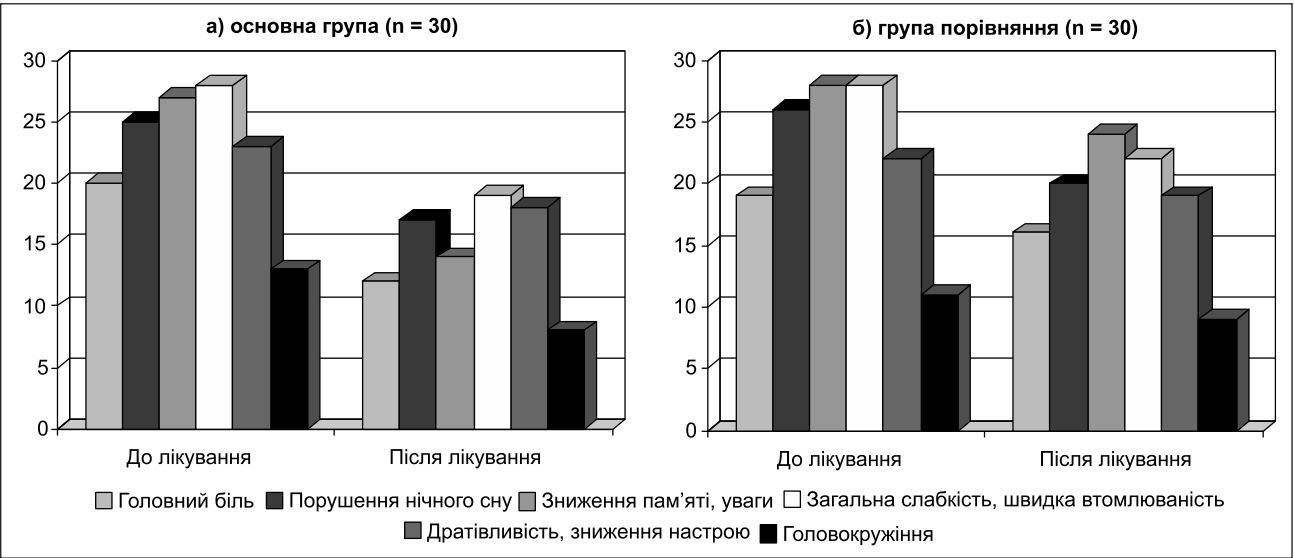


Рисунок 1. Динаміка суб'єктивних симптомів в основній (а) та контрольній (б) групах під час лікування

Найбільш частими скаргами в обстежених пацієнтів були: загальна слабкість, швидка й значна втомлюваність, зниження уваги, пам'яті, задишка, порушення нічного сну, головний біль, головокружіння, тривога, емоційна нестабільність. Скарги з'явилися протягом 2–8 тижнів після гострого періоду захворювання.

Динаміка суб'єктивних порушень подана в табл. 2 та на рис. 1.

Таблиця 3. Оцінка вираженості астенії (MFI-20) до і після лікування

Показник	Групи хворих	
	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)
До лікування	49,38 ± 1,66 [#]	45,57 ± 1,66
Після лікування	30,73 ± 1,13 ^{*,#}	39,67 ± 1,47 [*]

Примітки (тут і в рис. 2): * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) з показниками до початку лікування; [#] — вірогідна різниця ($p < 0,05$) з показниками групи порівняння.

Позитивна клінічна ефективність лікування була відмічена в обох групах хворих, але в основній групі вона була значно більше виражена. Пацієнти відмітили, що в них зменшились втомлюваність, головний біль, головокружіння, тривога, значно покращився нічний сон.

Становило інтерес визначити не тільки частоту зустрічальності скарг хворих, але й оцінити ступінь їх

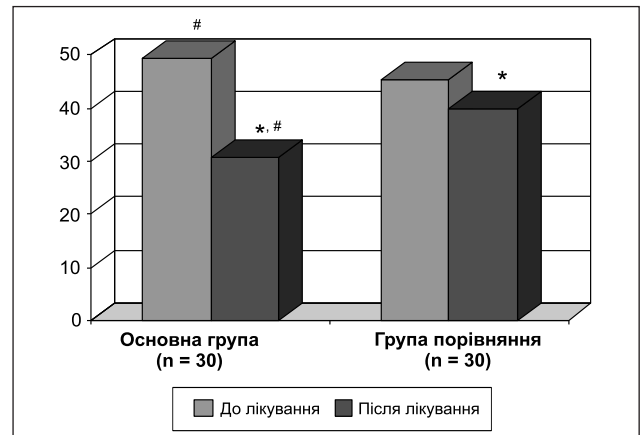


Рисунок 2. Динаміка вираженості астенії до та після лікування

Таблиця 4. Динаміка показників загального бала за шкалою Спілбергера — Ханіна до і після лікування

Показник	Групи хворих	
	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)
<i>Реактивна тривожність</i>		
До лікування	34,0 (7,0; 92,0) [#]	32,0 (6,5; 90,0)
Після лікування	30,0 (10,0; 76,0) [*]	31,0 (10,0; 72,0) [*]
<i>Особистісна тривожність</i>		
До лікування	49,0 (35,0; 58,0) [#]	52,0 (47,0; 57,0)
Після лікування	44,5 (0; 61,0) [*]	49,0 (40,0; 51,0) [*]

Примітки (тут і в рис. 3): * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) з показниками до початку лікування; [#] — вірогідна різниця ($p < 0,05$) з показниками групи порівняння.

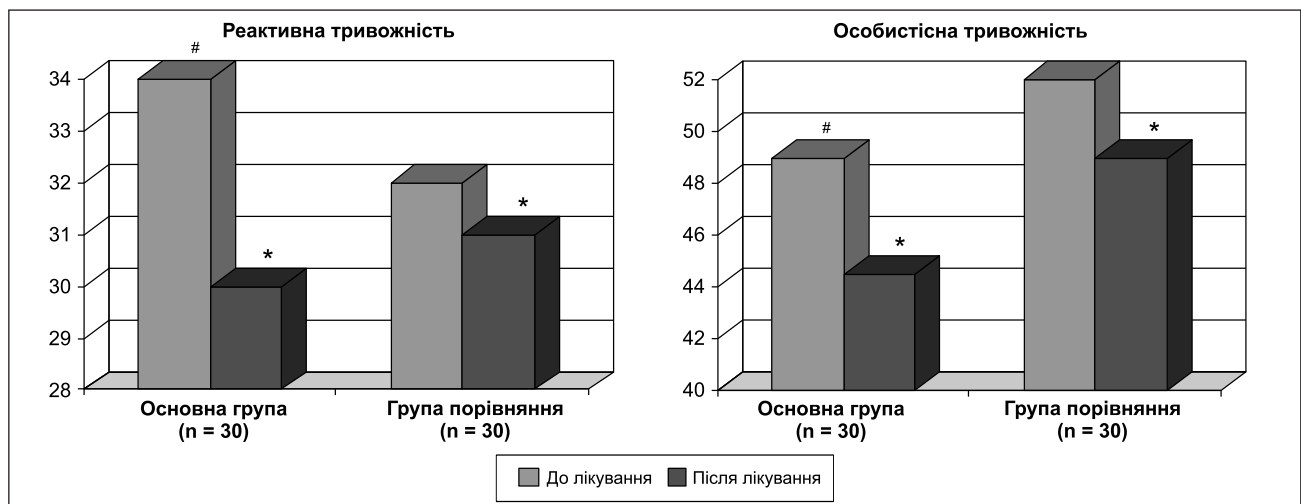


Рисунок 3. Динаміка показників загального бала за шкалою Спілбергера — Ханіна до і після лікування

вираженості після проведеного лікування. Після завершення лікування в більшості пацієнтів основної групи ступінь вираженості скарг знизився від 4 до 1–2 балів, у частини пацієнтів відмічалась повна редукція суб'єктивних проявів захворювання.

При неврологічному огляді у хворих як основної групи, так і групи порівняння спостерігалась розсіяна

мікровогнищева симптоматика. Можна було виділити основні синдроми — цефалгічний, астеничний, вегетосудинної дистонії, тривожний, когнітивних порушень. На момент включення в більшості пацієнтів мала місце виражена вегетативна лабільність, переважали збуджуючі вегетативні реакції. Слід відмітити, що після лікування в основній групі частота зустрічальності й ступінь

Таблиця 5. Динаміка депресивного синдрому за шкалою Гамільтона до і після лікування

Показник	Групи хворих	
	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)
До лікування	11,23 ± 0,52	11,81 ± 0,57
Після лікування	8,40 ± 0,32*.*	10,76 ± 0,59*

Примітки (тут і в рис. 4): * — вірогідна різниця (p < 0,05) з показниками до початку лікування; # — вірогідна різниця (p < 0,05) з показниками групи порівняння.

Таблиця 6. Динаміка когнітивних функцій за шкалою МоСА до і після лікування (загальний бал)

Показник	Групи хворих	
	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)
До лікування	25,8 ± 0,3	25,1 ± 0,1
Після лікування	27,3 ± 0,1	26,7 ± 0,1

Таблиця 7. Оцінка якості життя EQ-5D до і після лікування

Показник	Групи хворих	
	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)
До лікування	70,83 ± 2,87	69,76 ± 2,33
Після лікування	86,27 ± 2,16*.*	79,52 ± 1,65*

Примітки (тут і в рис. 6): * — вірогідна різниця (p < 0,05) з показниками до початку лікування; # — вірогідна різниця (p < 0,05) з показниками групи порівняння.

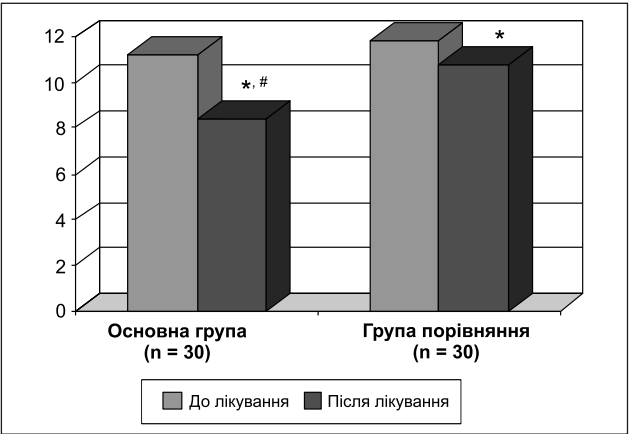


Рисунок 4. Динаміка депресивного синдрому за шкалою Гамільтона до і після лікування

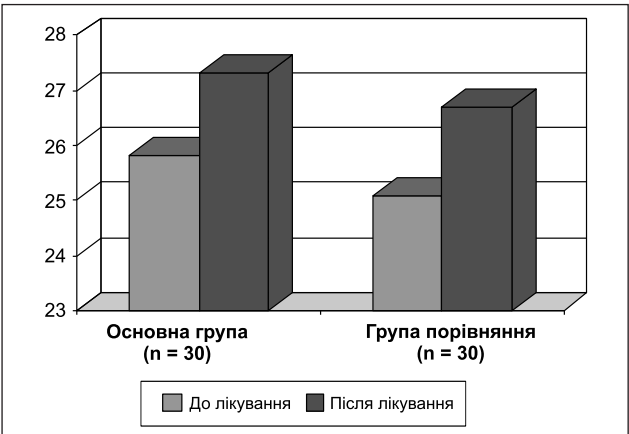


Рисунок 5. Динаміка когнітивних функцій за шкалою МоСА до і після лікування (загальний бал)

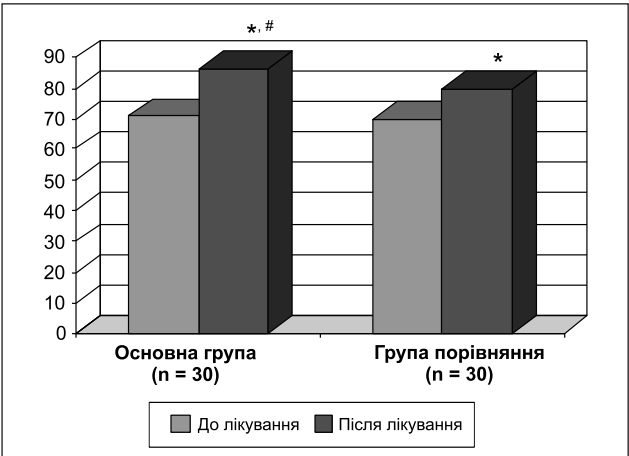


Рисунок 6. Оцінка якості життя EQ-5D до і після лікування

вираженості основних синдромів зменшились в цілому на 40 %, у групі порівняння — на 20 %. Найбільший вплив лікування в основній групі спостерігався щодо астеничного, цефалгічного синдромів, когнітивної дисфункції. Відмічалось зменшення вегетативних порушень, покращання координації.

Найбільш частим серед неврологічних синдромів в обстежених хворих була астенія. Для оцінки її вираженості використовували шкалу MFI-20 (табл. 3).

Проведене лікування зменшило прояви вираженості астениї, значно більше у хворих основної групи.

У більшості пацієнтів були ознаки тривожного розладу. За допомогою шкали Спілбергера — Ханіна визначали рівень реактивної та особистісної тривожності. До лікування у хворих обох груп було виявлено помірний рівень реактивної і високий рівень особистісної тривожності.

Як видно з табл. 4, рис. 3, в обох групах спостерігалось зменшення рівня тривожності, але більш значно — в основній групі. У процесі лікування в обстежених хворих нормалізувався емоційний стан, зменшився рівень реактивної та особистісної тривожності.

Клінічні ознаки депресивного синдрому були в третини обстежених пацієнтів, про що свідчать показники за шкалою Гамільтона (табл. 5, рис. 4).

Після лікування вираженість депресивного синдрому зменшилась у всіх пацієнтів, але більше — в основній групі.

Більшість обстежених хворих скаржились на порушення пам'яті, уваги. Для їх об'єктивізації ми використовували Монреальську шкалу. Наші дослідження показали, що найбільше в обстежених пацієнтів постраждали увага й виконавчі функції. Особливо зміни стосувались уваги, швидкості обробки інформації, короткочасної робочої

Таблиця 8. Динаміка показників якості життя за шкалою SF-36

Показники	Основна група (n = 30)		Група порівняння (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Фізичне благополуччя	6,1 ± 1,3	7,9 ± 0,6	6,2 ± 2,1	7,9 ± 0,4
Психологічне, емоційне благополуччя	7,0 ± 0,7	8,1 ± 1,1	7,1 ± 1,1	7,7 ± 0,9
Самообслуговування й незалежність у діях	8,2 ± 1,2	8,4 ± 0,5	8,1 ± 1,1	8,2 ± 0,4
Працездатність	5,9 ± 0,4	7,2 ± 0,6	5,8 ± 0,3	6,8 ± 0,4
Міжособистісна взаємодія	7,7 ± 0,6	8,3 ± 0,8	7,6 ± 1,1	7,9 ± 0,5
Соціоемоційна підтримка	7,9 ± 1,2	8,5 ± 1,0	7,9 ± 0,7	8,0 ± 1,0
Громадська й службова підтримка	6,8 ± 1,2	7,4 ± 0,8	6,9 ± 1,3	7,2 ± 0,8
Особиста реалізація	7,8 ± 1,1	8,4 ± 0,5	7,7 ± 1,3	8,2 ± 0,4
Духовна реалізація	8,0 ± 1,4	8,5 ± 0,6	8,1 ± 0,9	8,3 ± 0,4
Загальне сприйняття якості життя	7,2 ± 1,3	8,5 ± 0,4	7,3 ± 1,5	8,0 ± 0,6

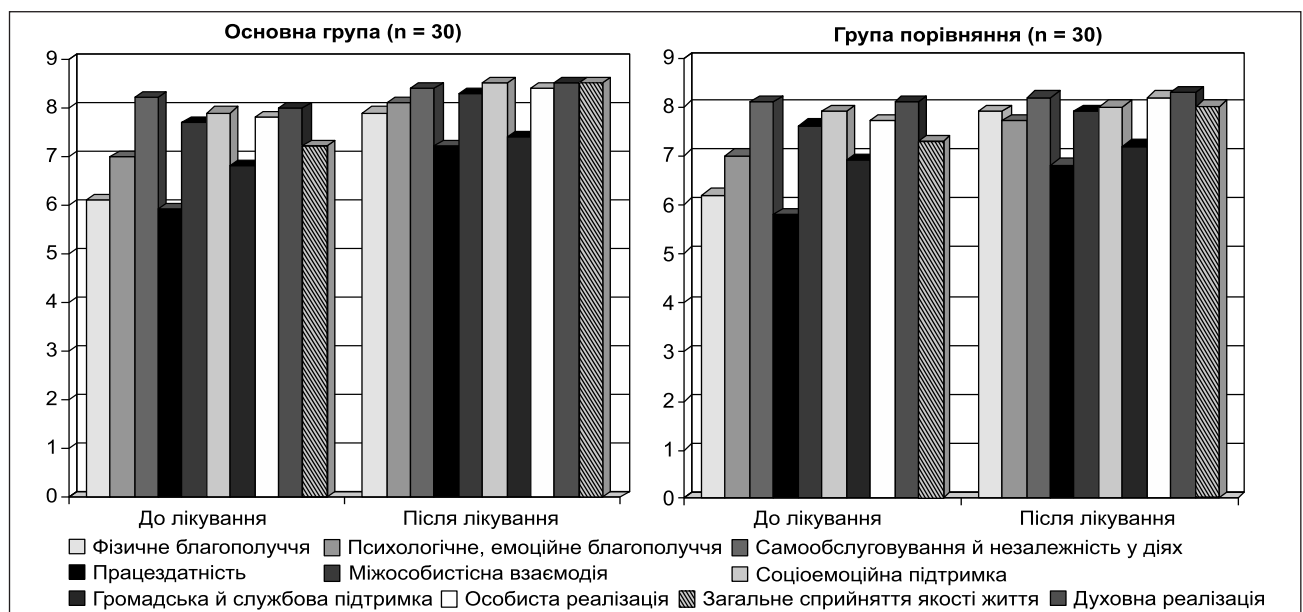


Рисунок 7. Динаміка показників якості життя за шкалою SF-36

Таблиця 9. Динаміка С-реактивного білка до і після лікування (загальне значення), мг/л (норма від 0 до 6)

Показник	Групи хворих	
	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)
До лікування	5,4 ± 0,3	5,6 ± 0,1
Після лікування	4,2 ± 0,1*	5,5 ± 0,3

Примітка (тут і в рис. 8): * — різниця вірогідна (p < 0,05).

пам'яті. При цьому порушення уваги не були суттєво пов'язані з тяжкістю гострого періоду COVID-19, а більше залежали від віку пацієнтів. Результат оцінки значень за шкалою МоСА в основній групі і групі порівняння до початку лікування свідчить про м'які й помірні порушення. В основній групі на тлі лікування виявлено статистично значуще покращання когнітивних функцій.

До кінця курсу лікування було встановлено статистично значуще покращання стану когнітивних функцій: збільшення темпу психічної діяльності, підвищення показників короточасної та оперативної пам'яті (табл. 6, рис. 5).

Становила інтерес оцінка якості життя в обстежених хворих до і після лікування за допомогою шкал EQ-5D і SF-36 (табл. 7, 8, рис. 6, 7).

Для оцінки якості життя пацієнтів застосовувалася анкета-опитувальник SF-36 до і після лікування. Виявлено, що після лікування показники якості життя пацієнтів підвищуються в психічній і фізичній сферах (табл. 8, рис. 7). Динаміка показників якості життя під час лікування показала підвищення рівня психічного й фізичного здоров'я.

Дослідження С-реактивного білка сироватки крові показало, що в пацієнтів основної групи та групи

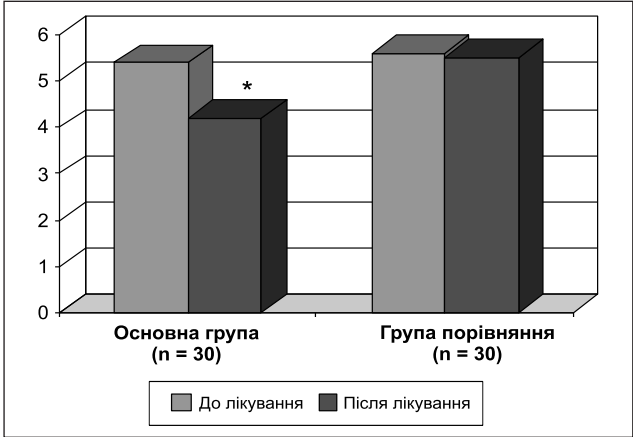


Рисунок 8. Динаміка С-реактивного білка до і після лікування (загальне значення), мг/л (норма від 0 до 6)

порівняння цей показник був у межах норми (табл. 9, рис. 8). Після лікування він знизився в основній групі на 1,2 мг/л, що свідчило про протизапальний вплив комбінованої терапії.

При порівнянні концентрацій ІЛ-6 у сироватці крові в абсолютних одиницях (пг/мл) у досліджених групах до і після відповідної терапії (рис. 9) було відмічено, що зміни середніх значень ІЛ-6 спостерігаються в пацієнтів основної групи, тобто можна припустити, що запропонована нами схема лікування впливає на процеси запалення. Необхідно зауважити, що вірогідні зміни середніх значень показника фактора росту ендотелію судин спостерігаються в пацієнтів основної групи після лікування (рис. 9).

Становило інтерес визначити характер змін ІЛ-6 і VEGF у пацієнтів з різним ступенем тяжкості гострого періоду COVID-19 (рис. 10). Тяжкі хворі мали вірогідно більші значення ІЛ-6 і VEGF перед лікуванням порівняно з пацієнтами середньої тяжкості. При цьому у хворих основної групи, які перенесли COVID-19 у важкій формі, показники ІЛ-6 і VEGF були вищими порівняно з пацієнтами, у яких перебіг гострого періоду був середньої тяжкості. Такі осо-

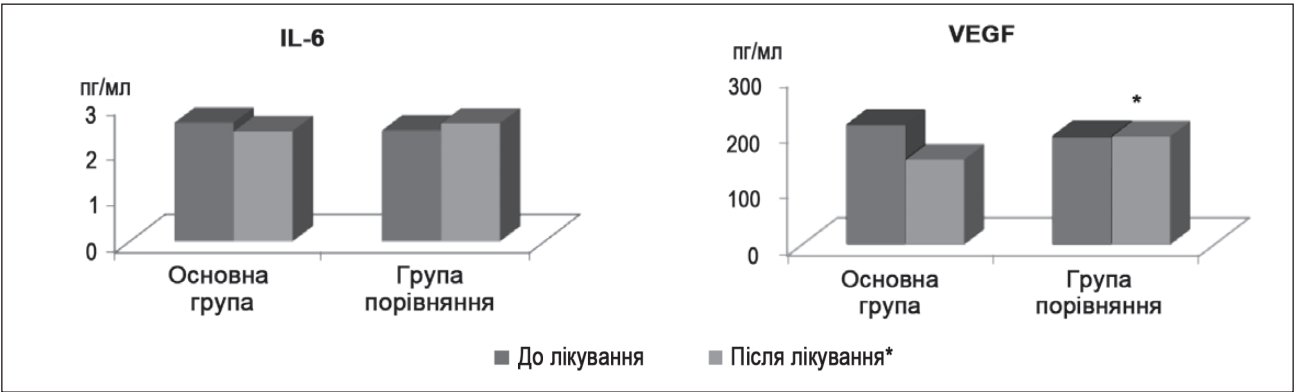


Рисунок 9. Показники рівня ІЛ-6 і VEGF у пацієнтів основної групи та групи порівняння

Примітка: * — p < 0,05 при порівнянні показників до і після лікування.

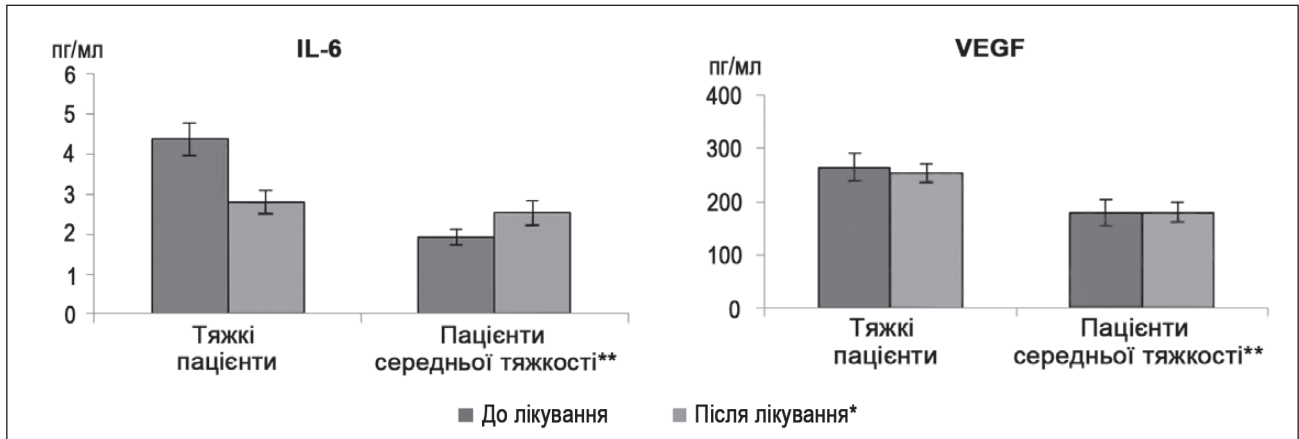


Рисунок 10. Вплив лікування на рівень IL-6 і VEGF залежно від тяжкості перебігу гострого періоду в пацієнтів основної групи

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні показників до і після ексклюзивної терапії; ** — $p < 0,05$ при порівнянні показників тяжких пацієнтів і середньої тяжкості.

бливості, можливо, обумовлені більшою вираженістю протизапального ефекту Ксаврону, Ксилату і Тіворелю саме в пацієнтів з тяжким перебігом гострого періоду COVID-19 з огляду на більший вплив саме на прозапальний цитокін IL-6.

Отже, проведене нами дослідження показало, що наслідки перенесеного COVID-19 у вигляді астеничного, цефалгічного синдромів, когнітивних, психоемоційних порушень ще довго зберігаються в пацієнтів після гострого періоду захворювання. Такі порушення необхідно якомога швидше виявляти й корегувати. Включення до лікування таких пацієнтів препаратів Ксаврон®, Тіворель®, Ксилат® дозволяє зменшити прояви захворювання. Клінічна ефективність підтверджується даними імуноферментного аналізу, що свідчать про позитивний вплив запропонованого комплексу на процеси запалення й ендотеліальну дисфункцію.

Висновки

1. Комплексне застосування препаратів (Ксаврон®, Тіворель®, Ксилат®) чинило позитивний терапевтичний вплив на основні клінічні прояви в пацієнтів з постковідним синдромом.

2. Запропонований комплекс лікування впливав на когнітивні функції, що виражалось у збільшенні темпу психічної діяльності, покращанні короткочасної і оперативної пам'яті, підвищенні стійкості психічних процесів. Лікування за такою схемою призводить до зниження рівня реактивної та особистісної тривожності.

3. Показники якості життя пацієнтів при лікуванні такими препаратами збільшуються за рахунок фізичного й психічного компонентів.

4. У постковідних пацієнтів з неврологічними ускладненнями сироваткові рівні прозапальних маркерних цитокінів IL-6 і VEGF були підвищеними. Додавання до базової терапії Ксаврону, Ксилату і Тіворелю обумовило зниження рівнів IL-6 і VEGF, що дає можливість висловити припущення про протизапальний вплив запропонованої нами схеми лікування.

5. Ефективність і безпека препаратів Ксаврон®, Тіворель®, Ксилат® визначає перспективу їх призначення для лікування пацієнтів з неврологічними постковідними порушеннями.

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

Список літератури

1. Niu J., Shen L., Huang B. et al. Non-invasive bioluminescence imaging of HCoV-OC43 infection and therapy in the central nervous system of live mice. *Antiviral. Res.* 2020. 173. 104646.
2. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020. 191. 9-14.
3. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020. 181(2). 271-280.e8.
4. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
5. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* 2020. 109. 102433.
6. Filatov A., Sharma P., Hindi F. et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020. 12(3). e7352.
7. Ye M., Ren Y., Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav. Immun.* 2020. S0889-1591(20)30465-7.
8. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. 94. 55-58.
9. Duong L., Xu P., Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav. Immun.* 2020. 87. 33.
10. Zhao K., Huang J., Dai D. et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv.* 2020.

11. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020. 87. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
12. Padroni M., Mastrangelo V., Asioli G.M. et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *J. Neurol.* 2020. 1-3.
13. Virani A., Rabold E., Hanson T. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *IDCases.* 2020. 20. e00771.
14. Camdessanche J.P., Morel J., Pozzetto B. et al. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev. Neurol. (Paris).* 2020. 176(6). 516-518.
15. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J. Clin Neurosci.* 2020. 76. 233-235.
16. Nguyen-Huynh M.N., Tang X.N., Vinson D.R. et al. Acute Stroke Presentation, Care, and Outcomes in Community Hospitals in Northern California During the COVID-19 Pandemic. *Stroke (IF 7.190).* Pub Date: 2020-08-07. DOI: 10.1161/strokeaha.120.031099.
17. Li Y. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN Electron. J.* 2020.
18. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020. e201127. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
19. Міщенко Т.С., Міщенко В.М. Неврологічні ускладнення у пацієнтів з COVID-19. Міжнародний науково-практичний журнал «Психіатрія, неврологія та медична психологія» ХНУ ім. В.Н. Каразіна. 2021. № 16. С. 23-33.
20. Espinosa P.S., Rizvi Z., Sharma P., Hindi F., Filatov A. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy, MRI Brain and Cerebrospinal Fluid Findings: Case 2. *Cureus.* 2020. 12. e7930.
21. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. 20. 363-74. doi:10.1038/s41577-020-0311-8 pmid: 32346093. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187672/>
22. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med.* 2020. 54. 949-959.
23. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clinical and Experimental Research.* <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x>.
24. Reznik S.E. et al. Edaravone: A potential treatment for the COVID-19-induced inflammatory syndrome? *Pharmacol. Res.* 2020 Jun 30. 160. 105055.
25. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Accessed at <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
26. Chu H., Chan J.F., Yuen T.T. et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe.* 2020. 1(1). 14-23.
27. Hashimoto S., Sanui M., Egi M. et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J. Intensive Care.* 2017. 5. 50.
28. Saito Y., Fujii Y., Yashiro M. et al. Inhibitory Effects of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on Cytokine-induced Hyperpermeability of Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells: A Comparison with Dexamethasone and Nitric Oxide Synthase Inhibitor. *Acta Med. Okayama.* 2015. 69(5). 279-290.
29. Kanjanaumporn J., Aumjaturapat S., Snidvongs K., Seresirikachorn K., Chusakul S. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020. 38. 69-77.
30. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020. 370. 856-860.
31. Adamczyk-Sowa M., Niedziela N., Kubicka-Baczyk K., Wierzbicki K., Jaroszewicz J., Sowa P. Neurological symptoms as a clinical manifestation of COVID-19: Implications for internists. *Polish Arch. Intern. Med.* 2020.
32. Alquisiras-Burgos I., Peralta-Arrieta I., Alonso-Palmares L.A. et al. Neurological Complications Associated with the Blood-Brain Barrier Damage Induced by the Inflammatory Response During SARS-CoV-2 Infection. *Mol. Neurobiol.* 2021. 58. 520-535. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02134-7>.
33. Al-Sarraj S., Troakes C., Hanley B., Osborn M., Richardson M.P., Hotopf M., Bullmore E., Everall I.P. Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2021 Feb. 47(1). 3-16. doi: 10.1111/nan.12667. Epub 2020 Oct 20. PMID: 32935873.
34. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology.* 2020. 201187.
35. Дзяк Л.А., Цукаленко О.С., Чеха К.В., Сук В.М. Сучасні аспекти нейрогенезу й неврологічних проявів COVID-19. Міжнародний неврологічний журнал. 2021. Т. 17. № 2. С. 6. DOI: <https://doi.org/10.22141/22240713.17.2.2021.229887>.
36. Зозуля І.С., Мардзвік В.М., Мардзвік М.В. Судинні неврологічні ускладнення в пацієнтів з COVID-19. Український медичний часопис. 2021. II/IV. 2(142). DOI: 10.32471/umj.1680-3051.142.204731.
37. Копчак О.О. Особливості когнітивних порушень при COVID-19. Міжнародний неврологічний журнал. 2021. Т. 17. № 3. С. 12. DOI: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.3.2021.231569>.
38. Oliveira V. et al. Neuro-COVID frequency and short-term outcome in the northern Portuguese population. *European Journal of Neurology.* <https://doi.org/10.1111/ene.14874>.
39. Fartushna O.Ye., Palahuta H.V., Yevtushenko S.K. Neurological and neuropsychiatric manifestations and complications of SARS-CoV-2 infection: a narrative review and a case presentation in a previously healthy young white adult. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2021. Т. 17. № 1. С. 36. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.1.2021.226914>.
40. Panariello F., Cellini L., Speciani M., De Ronchi D., Atti A.R. How Does SARS-CoV-2 Affect the Central Nervous System? A Working Hypothesis. *Front Psychiatry.* 2020. 11. 582345. Published 2020 Nov 16. doi: 10.3389/fpsy.2020.582345.
41. Zhou L., Zhang M., Wang J. et al. Sars-CoV-2: Underestimated damage to nervous system [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020. 101642.

42. Pilotto A., Odolini S., Masciocchi S. et al. Steroidresponsive encephalitis in coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 May 17]. *Ann. Neurol.* 2020. 10.1002/ana.25783.
43. Lin Y.Y., Lee K.Y., Ro L.S., Lo Y.S., Huang C.C., Chang K.H. Clinical and cytokine profile of adult acute necrotizing encephalopathy. *Biomed J.* 2019. 42(3). 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.01.008>.
44. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020. 191. 145-7.
45. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19. A systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2020. 413. 116832.
46. Carfi A., Bernabei R., Landi F., Group ftGAC-P-ACS. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 2020. 324(6). 603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
47. Armocida D., Pesce A., Raponi I., Pugliese F., Valentini V., Santoro A., Berra L.V. Anosmia in COVID-19: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 through the nasolary epithelium and a possible spreading way to the central nervous system — A purpose to study. *Neurosurgery.* 2020. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa204>.
48. Mahalaxmi I., Kaavya J., Mohana Devi S., Balachandhar V. COVID-19 and olfactory dysfunction: A possible associative approach towards neurodegenerative diseases. *J. Cell. Physiol.* 2021. 236. 763-770. <https://doi.org/10.1002/jcp.29937>.
49. Parry A.H., Wani A.H., Yaseen M. Neurological Dysfunction in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Acad. Radiol.* 2020. 27. 1329-1330.
50. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. 395. 497-506.
51. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382(23). 2268-2270.
52. Трищинська М.А., Кононов О.Є., Бельська І.В. Патогенетично обґрунтована профілактика цереброваскулярних захворювань у хворих із коронавірусною інфекцією. Міжнародний неврологічний журнал. 2020. Т. 16. № 7. С. 23-31.
53. Луњева И.Е., Полищук Р.В., Чернобаева Л.С., Бормин А.А., Антипьев Н.А., Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А. Острый некротический энцефалит, ассоциированный с вирусом гриппа, у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. 120(4). 101-105. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121100>.
54. Wang X.L., Iwanami J., Min L.J., Tsukuda K., Nakaoka H., Bai H.Y., Shan B.S., Kan-No H., Kukida M., Chisaka T., Yamauchi T., Higaki A., Mogi M., Horiuchi M. Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function. *NPJ Aging Mech. Dis.* 2016. 2. 16024. <https://doi.org/10.1038/npjamd.2016.24>.
55. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Hummerstone B., Diamond I. et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021. 372. n693. doi: 10.1136/bmj.n693
56. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *Br. Med. J.* 2020. 370. m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
57. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. Published date: 18 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/5-Management>.
58. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>.
59. Sharma M., Lioutas V.-A., Madsen T., Clark J., O'Sullivan J., Elkind M.S.V., Willey J.Z., Marshall R.S., Selim M.H., Greer D., Tirschwell D.L., Burton T., Boehme A. Decline in stroke alerts and hospitalisations during the COVID-19 pandemic. *Stroke Vasc Neurol.* 2020 Dec. 5(4). 403-405. Article in English | MEDLINE | ID: covidwho-1318203.
60. Guedj E., Campion J.Y., Dudouet P. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4>.
61. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A., Beaufile E., Bourbao-Tournois C., Laribi S. et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
62. Spinato G., Fabbris C., Polesel J. et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020. 323(20). 2089-2090.
63. Noor-Ul-Huda M., Ain S., Salman Y. The Effects of COVID-19 on Hypothalamus: Is it Another Face of SARS-CoV-2 That May Potentially Control the Level of COVID-19 Severity? DOI: 10.13140/RG.2.2.24482.25289.
64. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
65. Голубовська О.А. Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації. Здоров'я України 21 сторіччя. 2021. № 3(496).
66. Paterson R.W., Brown R.L., Manji H., Zandi M.S. Contributed equally to this work. *Brain.* 2020. Vol. 143. Issue 10. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>.
67. Weir K. COVID-19 attacks the brain. *Monitor on Psychology.* 2020. Vol. 51. № 8. P. 20.
68. Branca M. Early details of brain damage in COVID-19 patients. *The Harvard Gazette.* November 18, 2020.
69. Baird G.S., Montine T.J. Multiplex immunoassay analysis of cytokines in idiopathic inflammatory myopathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008. 132(2). 232-238.
70. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020. 395(2). 1417-1418.
71. Desforges M., Le Coupanec A., Stodola J.K. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014 Dec 19. 194. 145-58.
72. Najjar S., Najjar A., Chong D.J. et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *Journal of Neuroinflammation.* 2020. 17. 231.
73. Zhang W., Zhao Y., Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology.* 2020. 214. 108393.
74. Yang Y. Edaravone Alleviated Propofol-Induced Neurotoxicity in Developing Hippocampus by mBDNF/TrkB/PI3K Pathway. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021. 15. 1409-1422.
75. Негрич Т.І. Застосування препаратів едаравону, цитіколіну й електролітів та L-аргініну в пацієнтів із гострим по-

рушенням мозкового кровообігу. *НейроNEWS*. 2020. 9(120). 12-19.

76. Watanabe K. et al. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2018 Jan. 62(1). 20-38

77. Zhong H. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19- lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020 Jun. 157. 104872.

78. Загайко А.Л., Брюханова Т.О., Шинкарьов А.А., Мельник Н.В. Метаболічні ефекти карнітину, роль у розвитку патологій та перспективи клінічного застосування (огляд). *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 6.

79. Smeis E.M., Garssen B.J., Bonke B., DeHaes J.C. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*. 1995. 39. 315-325.

80. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л.: ЛНИИФК, 1976.

81. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. 53(4). 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.

82. Brazier J., Roberts J., Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J. Health Econ.* 2002. 21(2). 271-292. [https://doi.org/10.1016/s0167-6296\(01\)00130-8](https://doi.org/10.1016/s0167-6296(01)00130-8).

Отримано/Received 16.08.2021

Рецензовано/Revised 02.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.09.2021 ■

Information about authors

T.S. Mishchenko, MD, PhD, Professor, Head of Department of neurology, psychiatry, narcology and medical psychology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mishchenko11@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4086-890X>

V.M. Mishchenko, MD, PhD, Head of Department of brain vascular pathology and rehabilitation, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: 1976mv@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0429-8572>

V.V. Sokolik, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

A.V. Fisenko, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

I.V. Zdesenko, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

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

T.S. Mishchenko, V.M. Mishchenko V.V. Sokolik, A.V. Fisenko, I.V. Zdesenko

V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Neurological disorders in patients who had COVID-19: how to treat during a pandemic

Abstract. The article provides an overview of the world literature data on lesions of the nervous system in patients who had COVID-19. The results of our own open comparative study on the effectiveness of combined use of Xavron, Tivor-L and Xylat in patients with neurological disorders in the post-COVID period are also presented. The positive effect of the above combination of drugs

on cognitive functions was demonstrated, which manifested itself in increasing the rate of mental activity, improving short-term and operative memory, increasing the stability of mental processes and reducing the levels of reactive and personal anxiety.

Keywords: COVID-19 pandemic; neurological disorders; treatment

Trusted advice for a healthier life

Це означає людину, в якій був діагностований COVID-19, але яка не повернулася до вихідного рівня здоров'я та функціонування через 3-6 місяців після перенесеної хвороби (**post-COVID long-hauler**).



блокатор ішемічного каскаду,
зменшує системне запалення

Дозування
по 30 мг 2 р/д

по 30 мг 2 р/д на 100 мл
NaCl 0,9% в/в 30 хв.
Швидкість інфузії – 40 крап/хв
Тривалість терапії 14 днів



відновлення роботи
серцево-судинної системи

1 флакон 1 р/д

100 мл 1 р/д в/в 45 хв.
Швидкість інфузії –
30 крап/хв

Тривалість терапії 14 днів



джерело енергії
у постковідний період

Дозування
по 200 мл 1 р/д

200 мл 1 р/д в/в.
Швидкість інфузії –
90 крап/хв

Тривалість терапії 14 днів

Максимальна доза: дорослим – 2100 мг на добу або 1,5 г кіміпоту/кг маси тіла/добу. Максимальна швидкість інфузії – 210 мг/год (70 крапель на хвилину) = 0,15 г кіміпоту/кг маси тіла/год. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності фахівців у сфері охорони здоров'я. РС МОЗ України. ЦА/1070/01-01. №468 від 27.07.2015. Період застосуванням або призначенням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.



УДК 615.03:615.21

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.6.2021.242232>

Сіделковський О.Л.

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

Шкала вираженості екстрапірамідного тону́су

Резюме. Відомо, що прогресування нейродегенеративних захворювань значно обмежує повсякденну побутову й професійну активність хворих, суттєво впливаючи на функції, пов'язані з пересуванням, самообслуговуванням і когнітивним контролем. Незважаючи на значний прорив науки в галузі нейро-візуалізації і патогенетичної терапії, діагностика й лікування цієї категорії пацієнтів залишається складним, а іноді й важко вирішуваним завданням. Один з базових принципів ідентифікації порушень функції нервової системи реалізується шляхом використання спеціалізованих індексів, тестів і шкал. Ці діагностичні маркери знаходять своє широке застосування в неврологів, лікарів фізичної і реабілітаційної медицини, ортопедів, ерготерапевтів, фізичних терапевтів, допомагаючи експертам визначити не лише факт наявності патології, але й еволюцію розвитку тих чи інших ознак захворювання з можливістю подальшого своєчасного динамічного контролю, що має особливе значення в реабілітології. Серед пацієнтів з руховими порушеннями окрему групу, що потребує реабілітаційної допомоги, становлять хворі з екстрапірамідними розладами. На жаль, питання лапідарної діагностики екстрапірамідних розладів залишаються актуальними і сьогодні. Удоступній спеціалізованій науково-практичній літературі нам не вдалося виявити зручну шкалу для вимірювання вираженості екстрапірамідного тону́су з метою оцінки дієвості медикаментозного й комплексного немедикаментозного відновного лікування. Рекомендована до практичного застосування Шкала вираженості екстрапірамідного тону́су дозволить неврологам оволодіти нескладним, але разом з тим дієвим інструментом, що полегшує ранню ідентифікацію і визначення стадії розвитку дегенеративних захворювань нервової системи, які супроводжуються специфічною зміною м'язового тону́су, а фахівцям у галузі нейрореабілітації дасть надійний орієнтир, що вказує на правильність обраного шляху відновного лікування.

Ключові слова: спеціалізовані індекси; тести; шкали; нейродегенеративні захворювання; екстрапірамідний тону́с; синдром «зубчастого колеса»; хвороба Паркінсона; реабілітація; інсульт; лікар фізичної і реабілітаційної медицини; ерготерапія

Дегенеративні захворювання, що супроводжуються зміною м'язового тону́су за екстрапірамідним типом, є серйозною медико-соціальною проблемою як мінімум для 10 млн осіб у світі.

Під дегенеративними (нейродегенеративними) захворюваннями прийнято розуміти групу повільно прогресуючих, спадково детермінованих або набутих страждань нервової системи, загальним патогенетичним компонентом яких переважно є прогресивна загибель (апоптоз) нейронів центральної нервової системи.

Зазначимо, що прогресування нейродегенеративних захворювань значно обмежує повсякденну побутову й професійну активність хворих, істотно впливаючи на функції, пов'язані з пересуванням, самообслуговуванням і когнітивним контролем.

До нейродегенеративних захворювань з екстрапірамідним синдромом комплексом, що зустрічаються найчастіше, належать: хвороба Паркінсона; мульти-системна атрофія; хвороба Альцгеймера; прогресуючий над'ядерний параліч; хвороба Вільсона; деменція з

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj neurologičeskij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Сіделковський О.Л., кандидат медичних наук, лікар-невролог, директор Клініки сучасної неврології «Аксімед», вул. Туманяна, 3, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: boss@aksimed.ua

For correspondence: Aleksey Sidelkovskiy, PhD, neurologist, director of the Clinic of modern neurology "Aksimed", Clinic of modern neurology "Aksimed", Tumanyan st., 3, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: boss@aksimed.ua

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

тільцями Леві; хвороба Галлервордена — Шпатца; кортикобазальна дегенерація і хвороба Гентінгтона.

На сьогодні, незважаючи на значний прорив науки в галузі нейровізуалізації і патогенетичної терапії, діагностика й лікування цієї категорії пацієнтів залишається складним, а іноді й важко вирішуваним завданням.

Відомо, що один з базових принципів ідентифікації порушень функції нервової системи реалізується шляхом використання спеціалізованих індексів, тестів і шкал.

Ці діагностичні маркери знаходять своє широке застосування серед неврологів, лікарів фізичної і реабілітаційної медицини, ортопедів, ерготерапевтів, фізичних терапевтів, допомагаючи експертам визначити не лише факт наявності патології, але й еволюцію розвитку тих чи інших ознак захворювання з можливістю подальшого своєчасного динамічного контролю, що має особливе значення в реабілітології.

Підкреслимо, що основну групу хворих, які потребують відновного лікування, формують пацієнти з руховими розладами.

Найбільш авторитетні й інформативні показники рухової функції отримують завдяки таким індексам, тестам й шкалам:

- шкала м'язової спастичності Ашворта;
- шкала оцінки рухового дефіциту (Zacharia);
- шкала інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS);
- індекс активності повсякденного життя Бартел;

- шкала Ренкіна;
- індекс мобільності Рівермід;
- шкала Оргогозо;
- Копенгагенська шкала інсульту;
- тест для руки Френчай;
- шкала м'язової слабкості;
- 6-бальна шкала оцінки м'язової сили та ін.

Слід наголосити, що серед пацієнтів з руховими порушеннями окрему групу, яка потребує реабілітаційної допомоги, становлять хворі з екстрапірамідними розладами.

Серед застосовуваних індексів, тестів і шкал ми змогли виділити такі, що характеризують ураження підкіркових структур екстрапірамідної рухової системи:

- уніфікована рейтингова шкала хвороби Паркінсона (Unified Parkinson's disease rating scale — UPDRS);
- оцінка стадії паркінсонізму за Хен — Яром;
- шкала оцінки повсякденної активності Шваба — Ангеланд (ADL);
- шкала бальної оцінки основних клінічних проявів при паркінсонізмі (Papavasiliou, 1982, у модифікації Я.І. Левіна, 1991);
- тест опускання голови;
- тести маятникового хитання рук і ніг;
- тест струшування за плечі;
- тест падіння рук;
- тест штовхання;
- тест фіксації пози та ін.

Таблиця 1. Шкала вираженості екстрапірамідного тону (Сіделковський О.Л., 2021)

Бал	Клінічні прояви захворювання
0	М'язовий тонус не змінений.
1	Незначна зміна м'язового тону за екстрапірамідним типом, що проявляється мінімальними ознаками опору при виконанні дослідником пасивних неритмічних рухів у кінцівках. Характерна позитивна проба Нойка — Ганева. Симптоми зазвичай дебютують з одного боку тіла, відповідаючи першим ознакам нейродегенеративного захворювання.
2	Легке підвищення м'язового тону за екстрапірамідним типом, що відчувається по всій траєкторії виконаного дослідником руху, без явно вираженого феномена «зубчастого колеса»*. Симптоми, як правило, виявляються з одного боку тіла, відображаючи початкові стадії захворювання.
3	Помірне підвищення м'язового тону за екстрапірамідним типом з явними ознаками феномена «зубчастого колеса». Зміни м'язового тону характерні для стадії розгорнутої клінічної картини захворювання, нерідко виявляються з обох боків, дещо порушуючи рухову активність і самообслуговування хворого.
4	Значне підвищення м'язового тону за екстрапірамідним типом з достатньою мірою вираженим феноменом «зубчастого колеса», що супроводжується утрудненням виконання як пасивних, так і активних рухів. Стан характеризується повнотою клінічної картини захворювання, супроводжуючись суттєвим порушенням рухової функції та самообслуговування. Як правило, відзначається зміна м'язового тону з обох боків.
5	Виражене підвищення м'язового тону за екстрапірамідним типом у вигляді «зубчастого колеса», що відповідає фактично повній відсутності активних рухів у всіх кінцівках при мінімально можливому їх пасивному виконанні. Стан супроводжується значною інвалідизацією хворого.

Примітка: * — під феноменом або симптомом «зубчастого колеса» при дослідженні м'язового тону розуміють виникнення відчуття опору, що чиниться досліднику під час виконання неритмічних рухів у кінцівках, при цьому рухи виходять уривчасті або ступінчасті.

NB! Проба Нойка — Ганева: при дослідженні м'язового тону верхньої кінцівки шляхом виконання пасивних рухів в ліктьовому суглобі пацієнта просять повільно підняти контралатеральну нижню кінцівку. Під час проведення проби у хворих з субклінічними проявами нейродегенеративних захворювань виявляється підвищення м'язового тону за екстрапірамідним типом.

Здебільшого запропоновані показники детально (нерідко досить складно) характеризують і оцінюють повсякденну побутову й професійну діяльність хворих, їхню залежність від сторонньої допомоги, ризик маніфестації можливих ускладнень, ступінь порушень когнітивної та емоційної сфер, але водночас формують максимально об'єктивну й повну картину щодо рівня інвалідизації пацієнтів.

У доступній спеціалізованій науково-практичній літературі нам не вдалося виявити зручну шкалу для вимірювання вираженості екстрапірамідного тону з метою оцінки дієвості медикаментозного й комплексного немедикаментозного відновного лікування.

На наш погляд, така шкала була б особливо корисною неврологам, лікарям фізичної і реабілітаційної медицини, а також ерготерапевтам і фізичним терапевтам як маркер ефективності проведеного патогенетичного медикаментозного й немедикаментозного реабілітаційного лікування при оцінці вираженості екстрапірамідного тону у хворих з ознаками нейродегенеративних захворювань.

Також шкала може застосовуватися як оціночний показник у разі проведення комбінованого лікування екстрапірамідних розладів з використанням ботуліно-терапії.

Дослідження вираженості екстрапірамідного тону виконується за такою методикою: вихідні дані дослідник отримує при пасивному, але разом з тим плавному згинанні й подальшому розгинанні спочатку верхньої, а потім нижньої кінцівки неритмічними рухами, у результаті яких відразу або через короткий час виявляється підвищення пластичності м'язового тону з феноменом «зубчастого колеса».

Зауважимо, що дослідження краще проводити в положенні пацієнта лежачи (табл. 1).

Отже, рекомендована до практичного застосування *Шкала вираженості екстрапірамідного тону* дозволить неврологам оволодіти нескладним, але разом з тим дієвим інструментом, що полегшує ранню ідентифікацію і визначення стадії розвитку дегенеративних захворювань нервової системи, що супроводжуються специфічною зміною м'язового тону, а фахівцям у галузі нейрореабілітації дасть надійний орієнтир, який вказує на правильність обраного шляху відновного лікування.

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

Список літератури

1. *Шкалы в общей и детской неврологии: Научно-практическое и методическое пособие* / О.С. Евтушенко, Н.В. Яновская, О.Ю. Сухомосова; Под ред. С.К. Евтушенко. Киев: Издатель Закарпатский А.Ю., 2015. 80 с.
2. Белова А.Н. *Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. 3-е изд., переработанное и дополненное.* Москва: Практическая медицина, 2018. 696 с.
3. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф. *Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга. Новости медицины и фармации. Неврология и психиатрия.* 2009. С. 5-9.
4. Вартенберг Р. *Диагностические тесты в неврологии.* М.: Медгиз, 1961. 196 с.
5. Губа Г.П. *Неврологические симптомы, синдромы, функциональные пробы.* Киев: Здоров'я, 1969. 300 с.
6. *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей.* Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. Москва, 2008. 405 с.
7. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. *Дрожательные гиперкинезы: руководство для врачей.* Москва: Атмосфера, 2011. 354 с.
8. Иллариошкин С.Н. *Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний. Нервы.* 2008. № 1. С. 6-8.
9. Карабань И.Н. *Особенности клинического течения и медикаментозной терапии болезни Паркинсона на поздних стадиях заболевания.* *Нейропепсы.* 2014. № 2/1. С. 9-12.
10. Сиделковский А.Л. *Неврология: атлас-справочник.* Киев: Паблш Про, 2020. 856 с.
11. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. *Нервные болезни.* Москва: МЕДпресс-информ, 2010. 560 с.
12. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. *Топическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей. 8-е издание, перераб. и доп.* СПб.: Политехника, 2012. 623 с.
13. Кушниц Г.М., Могильников В.В., Корсунская Л.Л., Микляев А.А. *Диагностические и экспертные шкалы в неврологической практике: Методические рекомендации.* Симферополь, 2004. 34 с.

Отримано/Received 11.10.2021

Рецензовано/Revised 26.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2021 ■

Information about author

Aleksey Sidelkovskiy, PhD, neurologist, director of the Clinic of modern neurology "Aksimed", Clinic of modern neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine; e-mail: boss@aksimed.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4139-4478>

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

A.L. Sidelkovskiy

Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine

Scale of the severity of extrapyramidal tone

Abstract. It is known that the progression of neurodegenerative diseases significantly limits the daily household and professional activities of patients, greatly affecting the functions associated with movement, self-care and cognitive control. Despite the

significant scientific breakthroughs in the field of neuroimaging and pathogenetic therapy, the diagnosis and treatment of this category of patients remains a difficult and sometimes a challenging task. One of the basic principles in identifying nervous

system diseases is implemented through the use of specialized indices, tests and scales. These diagnostic markers are widely used by neurologists, physical medicine and rehabilitation physician, orthopedists, occupational therapists, physical therapists, helping experts to determine not only the presence of pathology, but also, most importantly in rehabilitation, the evolution of certain signs of the disease with the possibility of further timely dynamic control. Among patients with movement disorders, individuals with extrapyramidal disorders make up a separate group in need of rehabilitation care. Unfortunately, the issues of lapidary diagnosis of extrapyramidal disorders remain relevant today. In the available specialized scientific and practical literature, we failed to find a convenient scale for measuring the severity of extrapyramidal

tone in order to assess the effectiveness of drug and comprehensive non-drug rehabilitation treatment. The scale of the severity of extrapyramidal tone developed by us and recommended for practical use will allow neurologists to master a simple, but at the same time effective tool that facilitates early identification and determination of the stage of development of degenerative diseases of the nervous system accompanied by a specific change in muscle tone, which indicates the accuracy of the chosen ways of rehabilitation treatment.

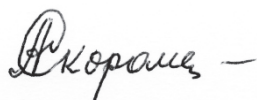
Keywords: specialized indices; tests; scales; neurodegenerative diseases; extrapyramidal tone; cogwheel sign; Parkinson's disease; rehabilitation; stroke; physical medicine and rehabilitation physician; occupational therapy

**Рецензия на оригинальную работу к.м.н. А.Л. Сиделковского
«Шкала выраженности экстрапирамидного тонуса
(Сиделковский А.Л., 2021)»**

Неврология, являясь одной из самых сложных, но вместе с тем интереснейших и интригующих гуманитарных дисциплин, нуждается, как никакая другая наука, в практическом воплощении, направленном на улучшение и оптимизацию лечебных программ, фундаментальное переосмысление основ восстановительной терапии больных после перенесенных заболеваний центральной и периферической нервной системы или, как в представленной оригинальной работе А.Л. Сиделковского, качественное усовершенствование диагностических протоколов идентификации неврологических расстройств на разных стадиях развития патологии.

Проблема диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний занимает особое место в практической деятельности каждого невролога в связи со значительной сложностью идентификации и лечения этой, подчас труднокурабельной, группы пациентов.

Детально изучив предложенную А.Л. Сиделковским *Шкалу выраженности экстрапирамидного тонуса* с подробной и всесторонне научно обоснованной методикой ее использования в практике неврологов и специалистов в области нейрореабилитации как одного из надежных маркеров эффективности проводимого патогенетического медикаментозного и реабилитационного немедикаментозного лечения при оценке выраженности экстрапирамидного тонуса у больных с признаками нейродегенеративных заболеваний, могу признать ее вполне эффективной и рекомендовать к публикации в целях широкого практического применения.



**Скоромец А.А., академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой неврологии
Первого СПбГМУ им. И.П. Павлова ■**

УДК 616.831.71-007.1-053.2-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.6.2021.242233>Ктракян Л.А., Гаврилів Т.С., Смоланка В.І., Смоланка А.В., Орос М.М.
Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Порушення ліквороциркуляції в пацієнтів з мальформацією Кіарі: предиктори розвитку сирингомієлітичних кіст і динаміка післяопераційного регресу

Резюме. Актуальність. Мальформація Кіарі (МК) — це дефект розвитку центральної нервової системи, що проявляється невідповідністю розмірів задньої черепної ямки і розташованих у цій ділянці структур мозку і, як наслідок, опусканням мигдаликів мозочка (МК типу 1), зазвичай з каудальним зміщенням нижніх відділів стовбура мозку, у великий отвір (МК типу 1.5). Унаслідок порушення ліквороциркуляції в 60–90 % пацієнтів із МК спостерігається сирингомієлія. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз клінічних даних 24 пацієнтів із мальформацією Кіарі типу 1 і 1.5, які перенесли оперативні втручання в Ужгородському обласному клінічному центрі нейрохірургії і неврології в період з грудня 2006 р. по грудень 2017 р., під час яких були виконані субокипітальна декомпресивна краніектомія, ламінектомія на рівні С1, пластика твердої мозкової оболонки. Середній період спостереження після операції становив 5 років. **Результати.** У пацієнтів, у яких симптоми тривали понад 3 роки, частота утворення сирингомієлітичних кіст становила 57 %. Динаміка регресу порушень ліквороциркуляції в післяопераційному періоді значно варіює залежно від віку. **Висновки.** Ризик утворення порожнин, заповнених рідиною, у спинному мозку вищий у пацієнтів із МК типу 1 і 1.5, які хворіють понад 3 роки. Хірургічне лікування є ефективним методом, що використовується для корекції порушень ліквороциркуляції. Пункція кісти не є обов'язковою під час хірургічних втручань.

Ключові слова: сирингомієлія; мальформація Кіарі; ліквородинаміка; краніовертебральна декомпресія; лінія Мак-Рея; задня черепна ямка; МРТ в режимі cine-mode

Вступ

Синдром Арнольда — Кіарі, також відомий як мальформація Кіарі (МК), — це група деформацій структур заднього мозку (мозочок, міст і довгастий мозок). Проблеми варіюють від грижі вмісту задньої ямки позачерепної порожнини до відсутності мозочка, можливі супутні внутрішньочерепні або екстракраніальні дефекти, такі як гідроцефалія, сиринкс або дизрафізм хребта.

Історична довідка та патогенез

Синдром уперше описали патолог Г. Кіарі (Австрія) в 1891 році та професор патології Ю. Арнольд (Німеччина) в 1894 році. Частота цього захворювання становить від 3,3 до 8,2 випадку на 100 тис. населення. Патогенез

захворювання остаточно не встановлено. Серед патогенетичних факторів розглядають спадково зумовлені вроджені остеонейропатії, травматичні пошкодження клиноподібно-решітчастої і клиноподібно-потиличної частини схилю внаслідок родової травми, гідродинамічний удар ліквору в стінки центрального каналу спинного мозку. Але більшість науковців вважають, що захворювання має генетичну основу.

Етіологія

Запропоновано кілька теорій, включно з молекулярною, гідродинамічною і механічною. Цілком імовірно, що різні механізми можуть призвести до формування однакової вади Кіарі.

Розрізняють 4 основні типи мальформації (аномалії) Арнольда — Кіарі:

— тип 1 — зсув мигдаликів мозочка в хребтовий канал нижче від рівня великого потиличного отвору з відсутністю спинномозкової грижі; у 15–20 % пацієнтів цей тип поєднується з гідроцефалією, а в 50 % хворих — із сирингомієлією;

— тип 2 — каудальна дислокація нижніх відділів черв'яка мозочка, довгастого мозку й IV шлуночка; характерною ознакою цього типу є поєднання з мєнінгомієлоцеле в поперековому відділі, відзначається прогресуюча гідроцефалія, часто — стеноз водопроводу мозку;

— тип 3 — зміщення стовбура мозку в хребтовий канал з високим цервікальним або субокципітальним енцефаломенінгоцеле, значним лікворно-гіпертензивним синдромом;

— тип 4 — гіпоплазія мозочка без зміщення його вниз з ектопією довгастого мозку.

Найпоширенішими є перший і другий типи мальформації, а третій і четвертий типи зазвичай несумісні із життям. Другий тип аномалії Арнольда — Кіарі пов'язаний із розщепленням хребта, і, за даними автопсії, серед дітей з мєнінгомієлоцеле мальформацію Арнольда — Кіарі типу 2 виявляють з частотою до 90 % випадків. У 1991 році було запропоновано перший варіант синдрому Арнольда — Кіарі поділити на тип А (із сирингомієлією) і тип В (без сирингомієлії).

Клініка

Клінічно синдром Арнольда — Кіарі проявляється такими ознаками:

1) лікворно-гіпертензійним синдромом (біль у потилиці й ділянці шиї, що підсилюється під час чхання, кашлю, напруження тонусу м'язів шиї), можливе блювання, що не залежить від прийому їжі та її характеру;

2) мозочково-бульбарним синдромом (зниження гостроти зору, диплопія, розлад ковтання), зниженням слуху за типом кохлеарного невриту, системним запамороченням з ілюзією обертання навколишніх предметів, вушним шумом, синдромом сонного апное, повторюваною короткочасною втратою свідомості, ортостатичним синдромом, порушенням мовлення (дизартрія), ністагмом, атаксією, осиплістю голосу й утрудненням дихання. Можливий тетрапарез з більшим зниженням м'язової сили у верхніх кінцівках, ніж у нижніх;

3) сирингомієлітичним синдромом (порушення чутливості за дисоційованим типом, оніміння, м'язові гіпотрофії, порушення функції органів таза, нейроартропатії, зникнення черевних рефлексів).

У новонароджених синдром Арнольда — Кіарі супроводжується гучним диханням (вроджений стридор), періодами короткочасної зупинки дихання, двостороннім нейропатичним парезом гортані, порушенням ковтання з потраплянням рідкої їжі в ніс, ністагмом, підвищенням м'язового тонусу у верхніх кінцівках, ціанозом шкірних покривів, що виникають під час годування. Рухові розлади можуть проявлятися різною мірою і прогресувати до тетраплегії.

Симптоми

У багатьох людей з *мальформацією Кіарі типу 1* симптоми відсутні. Однак будь-який з наступних симптомів може проявлятися окремо або в поєднанні з іншими. Деякі симптоми пов'язані з розвитком сиринксу (порожнина, заповнена рідиною в спинному мозку):

- сильний біль у голові й шиї;
- потиличний головний біль, що відчувається біля основи черепа, він посилюється при кашлі, чханні або напруженні;
- втрата больової і температурної чутливості у верхній частині тулуба й руках (унаслідок сирингомієлії);
- втрата м'язової сили в руках і ногах (унаслідок сирингомієлії);
- падіння на землю через слабкість м'язів;
- спастичність;
- запаморочення;
- проблеми з балансом;
- диплопія або розмитий зір;
- підвищена чутливість до яскравого світла;
- апное сну;
- у дітей і немовлят симптоми можуть бути неспецифічними: гіпотонія, значна затримка моторики, труднощі при ковтанні, напади задишки, опістотонус.

Симптоми, пов'язані з *мальформацією Кіарі типу 2*, також можуть бути викликані проблемами, пов'язаними з мєломенінгоцеле й гідроцефалією. До таких симптомів належать:

- зміна структури дихання, включно з періодами апное (короткі періоди припинення дихання);
- пригнічений кашльовий рефлекс;
- мимовільні швидкі рухи очей вниз;
- втрата сили руки.

Мальформація Кіарі типу 3 включає форму дизрафізму з частиною мозочка і/або стовбура мозку, що виштовхується через дефект задньої частини голови або шиї. Ці вади розвитку дуже рідкісні й пов'язані з високим рівнем ранньої смертності або вираженням неврологічним дефіцитом у пацієнтів, які виживають. Якщо проводити лікування, то необхідно раннє оперативне закриття дефекту. Гідроцефалію, яка зазвичай присутня, також слід лікувати шляхом шунтування.

Часто зустрічаються додаткові тяжкі вроджені вади, які можуть потребувати широкого лікування. У немовлят з вадами розвитку Кіарі типу 3 можуть виникнути небезпечні для життя ускладнення.

Мальформація Кіарі типу 4 є найбільш тяжкою і найрідкіснішою формою. Мозочок не розвивається нормально. Можуть бути й інші супутні вади розвитку мозку. Більшість дітей, народжених із цієї вадою, не переживають малюковий вік.

Сирингомієлія/гідромієлія

Коли ЧСФ утворює порожнину або кісту всередині спинного мозку, говорять про сирингомієлію або гідромієлію. Це хронічні порушення, що залучають спинний мозок і можуть із часом розширюватися. При роз-

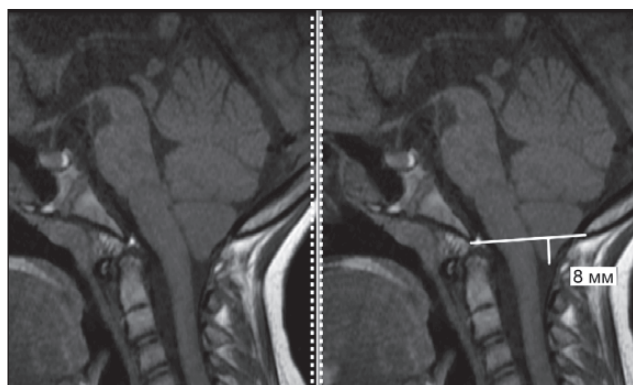


Рисунок 1. МРТ у режимі T1. Мальформація Кіарі типу 1

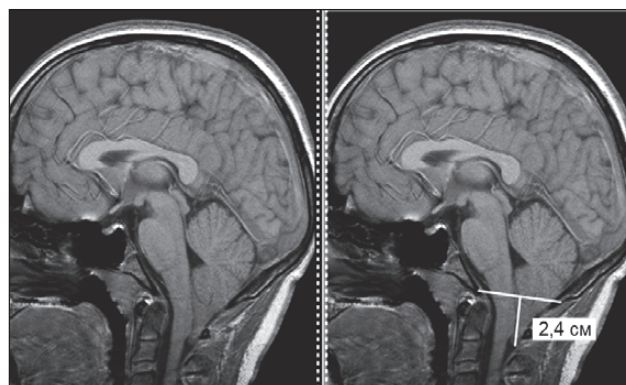


Рисунок 2. МРТ у режимі T1. Мальформація Кіарі типу 1.5

ширенні порожнини рідини вона може зміщувати або травмувати нервові волокна всередині спинного мозку. Залежно від розміру й розташування сириноксу може виникати найрізноманітніша симптоматика.

Ліквородинамічні порушення внаслідок мальформації Кіарі є однією з найпоширеніших причин виникнення сириномієлії.

Згідно з даними досліджень Milhorat, сириномієлія розвивається в 60–90 % пацієнтів з мальформацією Кіарі типу 1 [1–3]. Опущення структур задньої черепної ямки більше ніж на 5 мм (мальформація Кіарі типу 1 (рис. 1)) є патологічним для дорослих [4].

МК типу 1 може бути вродженою — порушення мезодерми, що проявляється недостатніми розмірами задньої черепної ямки [5, 6], і набутою — унаслідок тривалого функціонування люмбоперитонеальних шунтів [7], пухлин задньої черепної ямки [8], родової травми [9]. Мальформація Кіарі типу 1.5 визначається як ектопія мигдаликів мозочка з додатковим каудальним опущенням стовбура головного мозку через великий потиличний отвір [10] (рис. 2).

Захворювання може перебігати безсимптомно при значному опущенні мигдаликів, і навпаки, пацієнти можуть мати виражені симптоми при мінімальній дислокації мозкових структур. Домінуючим симптомом у більшості пацієнтів є потиличний головний біль, що посилюється при фізичних навантаженнях [3], біль у шії, порушення координації, запаморочення [11]. За даними літератури, порушення дихання, центральні апное, синкопи, кашльові синкопи мають місце в 4–20 % пацієнтів із МК [15].

Сириномієлія, як правило, є причиною таких симптомів, як порушення чутливості й зниження м'язової сили в кінцівках, дисфагія, загальна слабкість. Дані симптоми при прогресуванні захворювання й відсутності лікування можуть значно вплинути на якість життя [3, 12, 13].

Існують декілька теорій, що пояснюють виникнення сириномієлії при МК типу 1. Згідно з даними досліджень Williams, центральний канал розширюється через різницю тисків всередині спинного мозку й навколо нього, в субарахноїдальному просторі [24, 25]. Gardner пояснює появу сириномієлітичної кіс-

ти гідродинамічною гіпотезою: прогресуюча кістозна дилатація спинного мозку є наслідком артеріальної пульсації ліквору, що у випадку перешкоджання току ліквору з IV шлуночка у велику потиличну цистерну створює тиск на стінки центрального каналу спинного мозку [24, 26]. У нормі коли кожен гідродинамічний удар лікворної хвилі нівелюється у великій потиличній цистерні, центральний канал облітерується ще в дитинстві. Однак Milhorat і співавт., вивчаючи гістологічні препарати спинного мозку із сириномієлітичними кістами, виявили, що більшість кіст, пов'язаних із МК, не були безпосередньо сполучені з IV шлуночком — центральний канал був стенозований, мала місце ізольована кіста в спинному мозку. Детальніше вивчення показало, що існує незначний зв'язок між субарахноїдальним простором навколо спинного мозку і центральним каналом, через який відбувається доцентровий рух рідини внаслідок пульсації артерій, що призводить до появи сириномієлітичних порожнин у спинному мозку.

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) для діагностики МК уперше було використано Aboulezz у 1985 році. У 1992 році Mikulis на основі результатів МРТ-досліджень клінічно здорових людей різних вікових груп (від 5 місяців до 89 років) виявив, що положення мигдаликів у нормі істотно варіює залежно від віку. Для діагностики дистопії невральних структур задньої черепної ямки використовують такі краніометричні показники, як лінія Чемберлена, лінія Мак-Рея (пряма, що з'єднує basion и opisthion) (рис. 3). Встановлено, що ізольоване зміщення мигдаликів мозочка при МК 1-го типу не визначає прогноз, має значення тільки вираженість ліквородинамічних порушень, до яких призводить їх дистопія в поєднанні з іншими клінічними і МРТ-ознаками. У 1985 році Bergstand і співавтори вперше дослідили діагностику ліквородинамічних порушень методом МРТ з кардіосинхронізацією. Надалі нормальна ліквородинаміка вивчалась за допомогою фазово-контрастної МРТ.

Дослідження ліквородинаміки в пацієнтів з МК типу 1 за допомогою МРТ у режимі cine-mode було запропоновано в 1991 році Tominaga і співавт. Cine-mode — режим МРТ, який дозволяє оцінити рух рідини

в будь-який момент серцевого циклу. Низка зображень зв'язуються і створюють коротке відео, що дає змогу оцінити ліквородинаміку. Oldfield у 1994 році за допомогою даної методики обстежив пацієнтів з МК типу 1 із супутньою синрингомієлією.

Для пацієнтів без симптомів захворювання або із симптомами, що не прогресують, виправдані очікувальна тактика й консервативне лікування. Консервативне лікування направлене на зняття суб'єктивних симптомів: біль голови й головокружіння за відсутності прогресування об'єктивної симптоматики. Неврологи нашого університету активно використовують у симптоматичному лікуванні препарат L-лізину есцинат. Згідно з даними клінічних досліджень, у пацієнтів із травматичним набряком мозку L-лізину есцинат ліквідує або значно зменшує явища набряку й набрякання головного мозку й мозкових оболонок, усуває стискання і зсув структур мозку, прискорює розсмоктування вогнищ контузії мозку, включно з їх геморагічним компонентом, ліквідує внутрішньочерепну гіпертензію. Препарат не тільки усуває всі ці явища, але й запобігає їх розвитку. Через виражену протинабрякову й вентонізуючу дію L-лізину есцинат дає можливість уникнути травматичного оперативного втручання, провести консервативне лікування й запобігти можливому розвитку різних ускладнень. Є дані, що підтверджують ефективність застосування L-лізину есцинату при лікуванні набряку мозку в пацієнтів з ішемічними порушеннями й пухлинним ураженням мозку. Препарат проявляє також аналгетичну дію при больовому синдромі травматичного генезу, включно з головними болями, сприяє швидкій резорбції травматичного набряку м'яких тканин голови, обличчя, кінцівок, тулуба. При лікуванні L-лізину есцинатом у посттравматичному періоді не було відмічено розвитку ускладнень запального характеру. Це дуже вигідно відрізняє препарат від кортикостероїдів. Для запобігання набряку спинного мозку або його зменшенню рекомендується застосовувати розчин L-лізину есцинату в пацієнтів з ускладненою травмою хребта в ранньому післяопераційному періоді. Досвід використання L-лізину есцинату свідчить про те, що препарат має високу ефективність у купіруванні проявів набряково-больового синдрому у хворих після операцій з приводу травм і захворювань опорно-рухового апарату, а також у пацієнтів з нейродистрофічним синдромом. Поряд із цим препарат властива добра переносимість, він не впливає на загальногеміостатичні функції організму. Рекомендується призначення L-лізину есцинату по 2 ампули на добу протягом 6–10 днів залежно від тяжкості захворювання й ефективності терапії. У цілому препарат значно розширює арсенал медикamentозного впливу на вираженість набряково-больового синдрому. Розчин L-лізину есцинату рекомендується вводити по 5–10 мл на добу строго внутрішньовенно (внутрішньоартеріальне введення не допускається). Максимальна добова доза — 25 мл. Курс лікування триває до досягнення стійкого клінічного ефекту, зазвичай він становить 6–10 діб. Наші спостереження

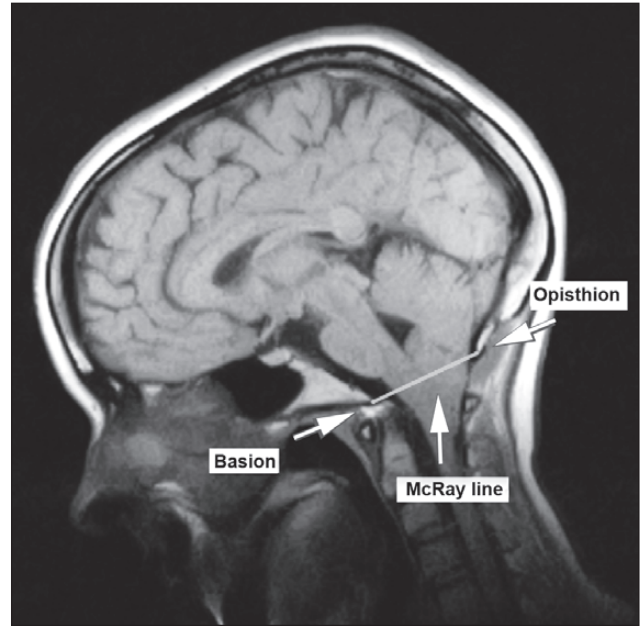


Рисунок 3. МРТ у режимі T1. Мальформація Кіарі типу 1.5. Схематичне зображення лінії Мак-Рей. Мигдалики мозочка й стовбур мозку значно ектоповані

показали його добрий ефект у пацієнтів із симптоматичною мальформацією Арнольда — Кіарі, але без синрингомієлії. Хірургічне лікування для них показане у випадку появи симптомів [14]. За наявності синрингомієлії і прогресування клінічної симптоматики основним методом лікування є оперативне втручання [22].

Особлива роль у становленні хірургії мальформації Кіарі типу 1 належить Gardner. В основі операції, запропонованої ним, лежить краніовертебральна декомпресія з відновленням шляху відтоку спинномозкової рідини з четвертого шлуночка. Серія наступних досліджень етіології, патогенезу й хірургічного лікування мальформації Кіарі типу 1 і «поєднаної синрингомієлії» проведена англійським нейрохірургом Bernard Williams. Основу його теоретичних поглядів становили роботи з вивчення циркуляції спинномозкової рідини на рівні цервікомедулярного переходу, які дозволили констатувати, що при МК типу 1 має місце клапанний механізм порушень ліквородинаміки, що обумовлює «виштовхування» флокнодулярного комплексу в шийно-потиличну воронку [23].

Декомпресія задньої черепної ямки (субокципітальна краніектомія) є найбільш поширеною операцією при МК типу 1. Для запобігання післяопераційній дислокації мозочка й довгастого мозку Batzdorf запропонував обмежити резекцію луски потиличної кістки до 3 × 3 см [16]. Розтин твердої мозкової оболонки виконується У- або Т-подібним розрізом [17, 18], однак з метою профілактики пролапсу мозку в кістково-дуральний дефект найбільш доцільним є виконання вертикального розрізу по середній лінії [19]. Виконують пластику твердої мозкової оболонки окістям або фрагментом широкої фасції [14]. Субокципітальну краніектомію зазвичай комбінують із

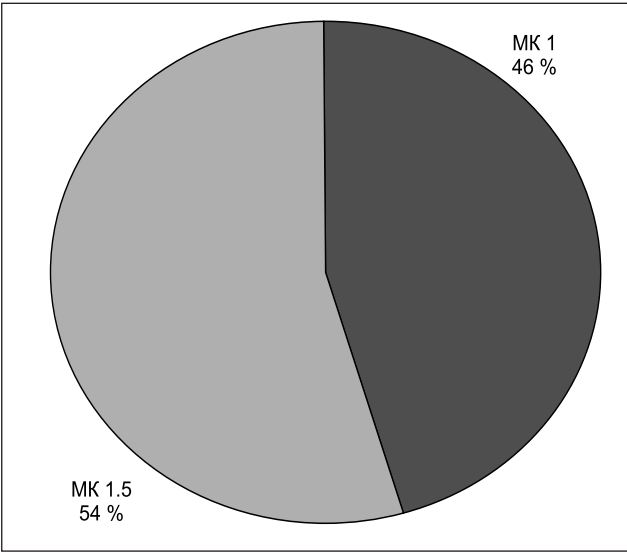


Рисунок 4. Розподіл пацієнтів залежно від типу мальформації Кіарі

пластикою твердої мозкової оболонки і ламінектомією на рівні C1, C1-C2 хребців [14]. При використанні методик, що обмежуються кістковою декомпресією, доцільно проводити поетапну оцінку ефективності виконуваної операції за допомогою інтраопераційного ультразвукового моніторингу [35]. За наявності в пацієнтів із МК синингомієлії в низці випадків виконується дренування синингомієлітичних кіст [20].

Матеріали та методи

Ретроспективно досліджені 24 пацієнти з мальформацією Кіарі типів 1 і 1.5, яким проведено оперативне лікування в умовах Обласного клінічного центру ней-

рохірургії і неврології (ОКЦНН) м. Ужгорода у період з грудня 2006 року до грудня 2017 року. Пацієнти з МК типу 1.5 становили 54 %. Середній вік прояву захворювання — 36 років (8–65 років). Переважали особи жіночої статі — 62,5 %. Найбільш поширеною скаргою серед пацієнтів був потиличний головний біль, який зустрічався в 60 % випадків, головокружіння — в 40 %. Відмічалися скарги на нічні апное, порушення температурної і больової чутливості, порушення рівноваги, утруднене ковтання, слабкість у кінцівках (рис. 4).

Середня тривалість клінічних проявів становила 3,2 року (від 1 міс. до 10 років). За даними МРТ розміри ектопії мозкових структур сягали від 5,2 до 19 мм нижче від рівня великого потиличного отвору.

Оперативне втручання включало виконання декомпресійної краніектомії, у деяких випадках виконувалась ламінектомія на рівні C1 або C1-C2 хребців, пластика твердої мозкової оболонки (табл. 1).

Таблиця 1. Обсяг хірургічного лікування пацієнтів ОКЦНН м. Ужгорода

Обсяг виконаного оперативного лікування		Кількість пацієнтів, %
Декомпресійна краніектомія задньої черепної ямки		100
Пластика твердої мозкової оболонки		60
Ламінектомія на рівні	C1	70
	C1-C2	25

За допомогою МРТ-обстеження шийного й грудного відділів спинного мозку в 10 з 24 хворих були виявлені супутні синингомієлітичні кісти, що локалізувалися в шийному (40 %), шийно-грудному (40 %) й грудному (20 %) відділах спинного мозку (рис. 5).

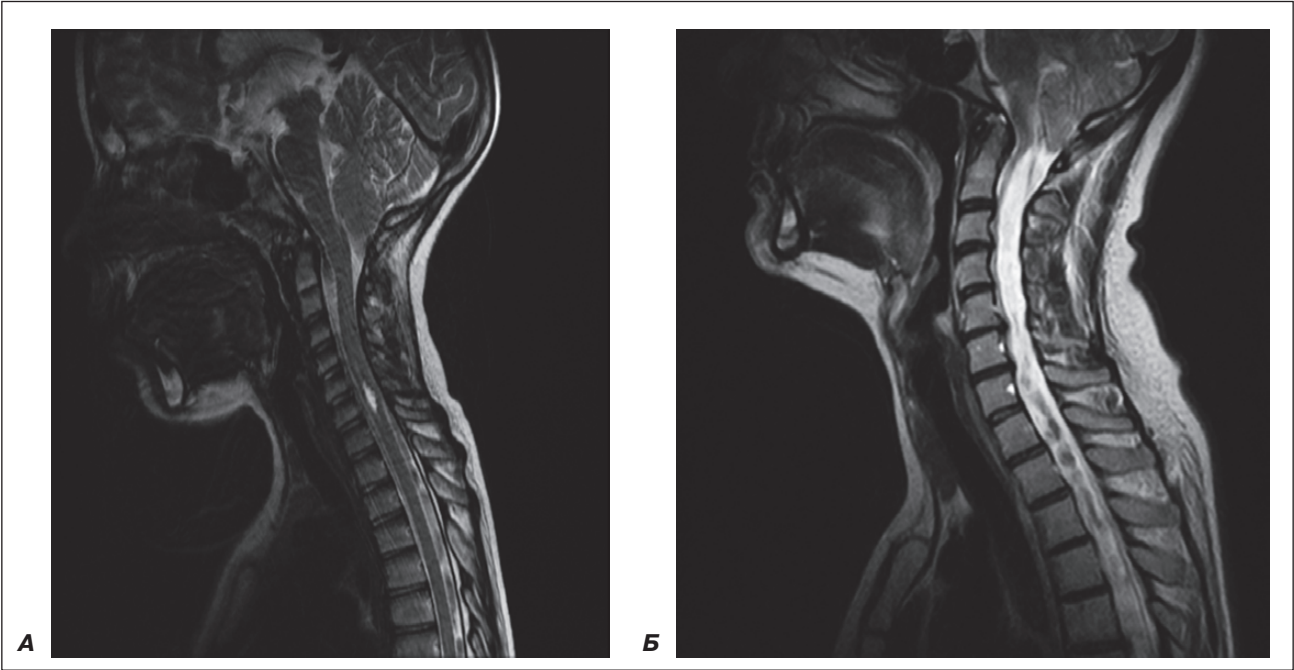


Рисунок 5. Синингомієлітична кіста в шийному (А), шийно-грудному (Б) відділах хребта



Рисунок 6. МРТ шийного відділу хребта пацієнта П. з мальформацією Кіарі типу 1 до (А) і після (Б) декомпресійної кранієктомії

Під час дослідження всіх хворих із МК було розподілено на 2 групи залежно від тривалості симптомів захворювання. І групу становили пацієнти з наявністю симптомів понад 3 роки. До цієї групи було віднесено 14 хворих, серед яких сирингомієлітичні кісти зустрічалися у 8 осіб (57 %). Тривалість симптомів у пацієнтів ІІ групи не перевищувала трьох років. ІІ групу становили 10 хворих, серед яких лише у 3 осіб (30 %) були виявлені сирингомієлітичні кісти.

Проаналізувавши скарги хворих із супутньою сирингомієлією в післяопераційному періоді із середнім терміном спостереження 5 років, встановили, що в усіх хворих відзначалося повне зникнення попередніх симптомів, пов'язаних із сирингомієлітичною кістою, або значне зниження їх інтенсивності. Така клінічна картина зумовлена регресом сирингомієлітичних кіст, що підтверджується даними післяопераційних МРТ-обстежень (рис. 6).

Пункційна евакуація вмісту сирингомієлітичної кісти додатково була виконана в 50 % пацієнтів. У всіх інших випадках регрес сирингомієлітичної кісти обумовлений адекватним хірургічним лікуванням мальформації Кіарі за рахунок усунення причини порушення ліквороциркуляції на рівні вертебромедулярного переходу.

Під час дослідження стан пацієнтів у післяопераційному періоді було оцінено за допомогою Chicago Chiari Outcome Scale (CCOS) (табл. 2), яка була розроблена й запропонована групою вчених Чиказького університету для стандартної оцінки результатів хірургічного лікування пацієнтів з мальформацією Кіарі у віддаленому періоді [36]. CCOS дозволяє оцінити 4 категорії (біль, невеликі симптоми, функціональ-

ність і післяопераційні ускладнення). Для кожної категорії максимальний бал — 4, що свідчить про повний регрес болю й відсутність неврологічного дефіциту. Найвищий можливий сумарний бал — 16. За сумою отриманих результатів кожен пацієнт зараховується до групи improved (з покращенням), unchanged (без змін) або worse (з погіршенням) (I/U/W). Пацієнти, які досягли показників 13–16, належать до групи «I». Якщо сумарний показник пацієнтів варіює від 9 до 12, їх слід віднести до групи «U», при показниках CCOS від 4 до 8 — до групи «W».

Пацієнти були розподілені на чотири групи (А, В, С, D) за віком. Група А — пацієнти віком до 18 років, група В — від 19 до 30 років, група С — 31–50 років, група D — старші від 50 років. Пацієнти були протестовані у віддаленому післяопераційному періоді за допомогою CCOS (табл. 3). Середній термін спостереження становив 5 років.

Результати

Оцінивши групи А, В, С, D за CCOS, виявили, що пацієнти, які отримали оперативне лікування у віці до 18 років (група А), мають найвищий сумарний показник, що свідчить про значно кращі хірургічні результати пацієнтів молодого віку порівняно з іншими групами.

Прогностично при МК велике значення має не ізольоване зміщення мигдаликів, а вираженість ліквородинамічних порушень, до яких призводить дистопія невральних структур. Встановлено, що в пацієнтів із тривалістю симптомів захворювання понад 3 роки ризик утворення супутніх сирингомієлітичних кіст значно зростає і становить 57 %. У досліджених випадках останні були наявні в 10 пацієнтів.

Таблиця 2. Chicago Chiari Outcome Scale

Бали	Больові симптоми	Бали	Небольові симптоми	Бали	Функціональність	Бали	Післяопераційні ускладнення	Результат
1	Посилення болю в післяопераційному періоді	1	Наростання неврологічного дефіциту в післяопераційному періоді	1	Відсутність функціонального покращання	1	Сталі ускладнення	4–8 балів Погіршення
2	Без змін	2	Без змін	2	< 50 % від рівня активності в доопераційному періоді	2	Сталі ускладнення, що контролюються	9–12 балів Без змін
3	Частковий регрес болю в післяопераційному періоді або біль, що корегується консервативно	3	Неврологічні порушення корегуються консервативно або відбувається їх частковий регрес	3	> 50 % від рівня активності в доопераційному періоді	3	Тимчасові ускладнення	13–16 балів Покращення
4	Відсутні	4	Відсутні	4	100% активність	4	Відсутні	

Таблиця 3. Оцінка результатів оперативного лікування за CCOS

Вікові групи, роки	Стать	Кількість пацієнтів	Бал за CCOS
< 18	Ч	1	15,25
	Ж	3	
19–30	Ч	2	13,75
	Ж	3	
31–50	Ч	3	12,8
	Ж	7	
> 50	Ч	3	13
	Ж	2	

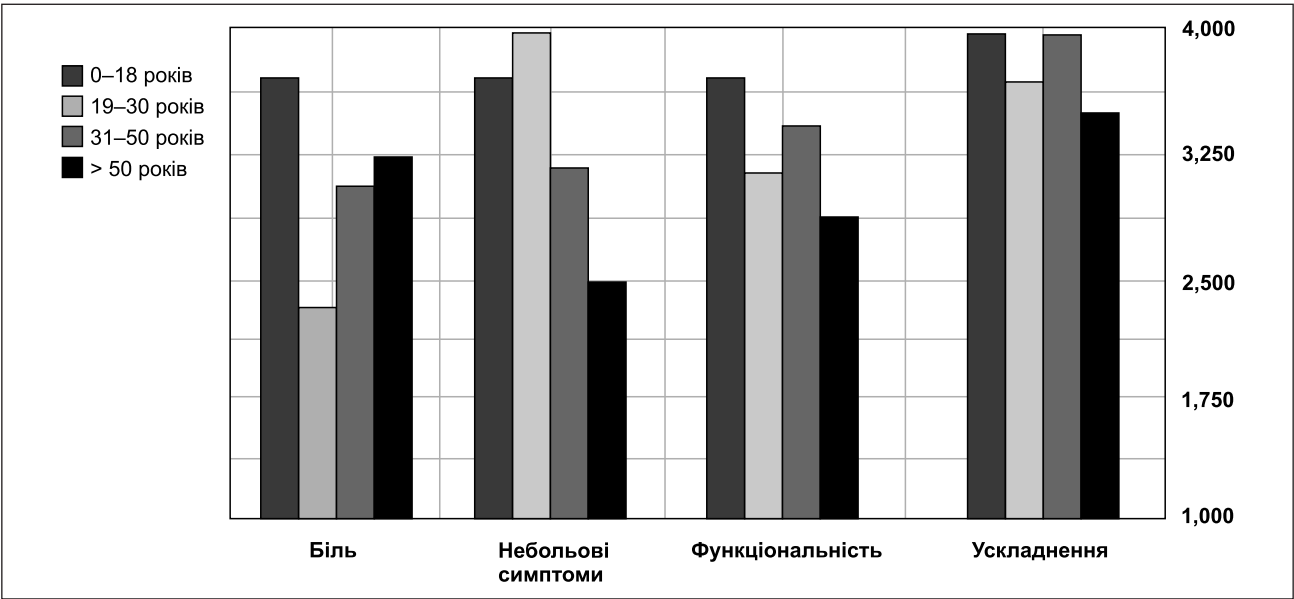


Рисунок 7. Результати аналізу пацієнтів із МК різних вікових груп за CCOS

При оперативних втручаннях у 50 % випадків пункція кісти не проводилась. Клінічно і за допомогою магнітно-резонансної томографії встановлено, що в післяопераційному періоді регрес сириномієлітичних кіст спостерігався в усіх пацієнтів.

Важливе значення має доопераційне ведення пацієнта й встановлення правильного часу оперативного лікування до настання морфологічного дефекту головного мозку. В доопераційному періоді ми використовували L-лізину есцинат для зняття набряку та інколи — больового синдрому. Відповідно до схеми перед-, інтра- і післяопераційної терапії набряку мозку L-лізину есцинат застосовують по 10 мл за дві доби до операції, у день операції 10 мл — до видалення пухлини й 10 мл — після закінчення операції і початку самостійного дихання у хворого. Необхідно відзначити, що неврологічний дефіцит у пацієнтів, що перебувають у середньотяжкому стані, має тенденцію до регресу вже перед оперативним втручанням. Застосування L-лізину есцилату в цих хворих у передопераційному періоді та під час операції створює сприятливі умови для роботи нейрохірургів. Інтраопераційно набряк мозку не розвивається, що дозволяє уникнути введення осмотичних і петльових діуретиків, кортикостероїдів, не застосовувати режим гіпервентиляції. У ранньому післяопераційному періоді протягом 2 діб хворим вводять 20 мл препарату, на 3-тю добу — 10 мл. Згідно з даними клінічних та інструментальних досліджень, проведених протягом 2 років, застосування L-лізину есцилату привело до зниження загальної летальності в пацієнтів з пухлинами головного мозку на 2,4 %, а післяопераційної летальності — на 3,9 %. L-лізину есцинат не тільки зменшує виражені явища набряку й набрякання головного мозку (за площею і ступенем), але й запобігає розвитку пасивного набряку мозку, збільшенню вогнища забитого місця, виникненню компресії, зсуву цистерн, шлуночкової системи і структури мозку, виникненню внутрішньочерепної гіпертензії [40].

Обговорення

Незважаючи на те, що проблема мальформації Кіарі є предметом вивчення й обговорення вже тривалий час, єдиного алгоритму діагностики, визначення показань, вибору методів і обсягу хірургічного лікування, оцінки його результатів не існує і до цього дня [35].

Клінічна значимість ліквородинамічних порушень при МК типу I обговорювалась у великій кількості робіт. На їх підставі було зроблено висновок, що вираженість клінічних проявів більшою мірою корелює зі ступенем порушення ліквородинаміки, ніж безпосередньо з дистопією мигдаликів мозочка. При цьому порушення ліквородинаміки може варіювати при однаковому ступені дистопії мигдаликів мозочка.

Отже, основним завданням при лікуванні МК і пов'язаної з ним сириномієлії є відновлення нормальної ліквороциркуляції на рівні краніоверте-

брального переходу [21]. У дослідженнях Ventureyra та співавт. було встановлено, що всі хворі з мальформацією Кіарі з порушенням ліквородинаміки на рівні краніовертебрального переходу, засвідченим за допомогою МРТ у режимі cine-mode, мають кращі післяопераційні результати при виконанні субокципітальної декомпресії і дулопластики. Пацієнти, у яких ліквородинамічні порушення були відсутні, відчували значне покращення після декомпресії задньої черепної ямки [39]. Реконструкція анатомічної співмірності між кістковими й невральними структурами краніоцервікального зчленування й відновлення циркуляції спинномозкової рідини крізь отвори IV шлуночка в 90 % випадків дають позитивні результати лікування.

Під час нашого дослідження було виявлено, що в пацієнтів, яким не проводилось хірургічне втручання протягом трьох років і пізніше від початку проявів клінічної симптоматики, імовірність розвитку сириномієлітичних кіст зростає. Проаналізувавши отримані дані, ми вважаємо, що раннє оперативне лікування є виправданим.

Шкала CCOS — сучасна шкала, яка створена з метою зниження суб'єктивності оцінки післяопераційних результатів пацієнтів із МК. Оцінка стану пацієнтів за даною шкалою у віддаленому післяопераційному періоді дала змогу встановити, що відновлення пацієнтів молодого віку є більш швидким.

Висновки

1. У пацієнтів з МК типів I і I.5 і тривалістю захворювання понад 3 роки значно зростає імовірність розвитку лікворних порожнин у спинному мозку.
2. Оперативне лікування є ефективним методом корекції ліквородинамічних порушень, пункційна евакуація сириномієлітичної кісти не є обов'язковою при хірургічних втручаннях.
3. Динаміка післяопераційного регресу ліквородинамічних порушень має вікову залежність і є більш сприятливою в осіб молодого віку.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Klekamp J., Batzdorf U., Samii M., Bothe H.W. The surgical treatment of Chiari I malformation. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1996. 138. 788-801.
2. Menezes A.H. Chiari I malformations and hydromyelia: Complications. *Pediatr. Neurosurg.* 1991. 17. 146-154.
3. Milhorat T.H., Chou M.W., Trinidad E.M., Kula R.W., Mandell M., Wolpert C., Speer M.C. Chiari I malformation redefined: Clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery*. 1999. 44. 1005-1017.
4. Castillo M., Wilson J.D. Spontaneous resolution of a Chiari I malformation: MR demonstration. *Am. J. Neuroradiol.* 1995 May. 16(5). 1158-60.
5. Badie B., Mendoza D., Batzdorf U. Posterior fossa volume and response to suboccipital decompression in patients with Chiari I malformation. *Neurosurgery*. 1995. 37. 214-218.

6. Marin-Padilla M., Marin-Padilla T.M. Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J. Neurol. Sci.* 1981. 50. 29-55.
7. Chumas P.D., Armstrong D.C., Drake J.M., Kulkarni A.V., Hoffman H.J., Humphreys R.P., Rutka J.T., Hendrick E.B. Tonsillar herniation: The rule rather than the exception after lumboperitoneal shunting in the pediatric population. *J. Neurosurg.* 1993. 78. 568-573.
8. Klekamp J., Samii M., Tatagiba M., Sepehrnia A. Syringomyelia in association with tumours of the posterior fossa: Pathophysiological considerations, based on observations on three related cases. *Acta Neurochir. (Wien).* 1995. 137. 38-43.
9. Williams B. Difficult labour as a cause of communicating syringomyelia. *Lancet.* 1977. 2. 51-53.
10. Kim I.-K., Wang K.-C., Kim I.-O., Cho B.-K. Chiari 1.5 Malformation: An Advanced Form of Chiari I Malformation. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2010 Oct. 48(4). 375-9.
11. Schanker B.D., Walcott B.P., Nahed B.V., Kahle K.R.T., Li Y.M., Coutmans A.-V.C.E. Familial Chiari malformation: case series. *Neurosurg. Focus.* 2011. 31(3). E1.
12. Nohria V., Oakes W.J. Chiari I malformation: a review of 43 patients. *Pediatr. Neurosurg.* 1990. 16 (4-5). 222-227.
13. Strayer A. Chiari I malformation: clinical presentation and management. *J. Neurosci. Nurs.* 2001. 33(2). 90-96, 104.
14. Гринберг М.С. Нейрохирургия. 5-е изд. Москва, 2010. С. 165-166.
15. Vadelu S., Bolognese P., Milhorat T., Mogilne A. Occipital neuromodulation for refractory headache in the Chiari malformation population. *Prog. Neurol. Surg.* 2011. Vol. 24. P. 118-25.
16. Holly L.T., Batzdorf U. Management of cerebellar ptosis following craniocervical decompression for Chiari I malformation. *J. Neurosurg.* 2001. Vol. 94. P. 21-26.
17. Batzdorf U., McArthur D.L., Bentson J.R. Surgical treatment of Chiari malformation with and without syringomyelia: experience with 177 adult patients. *J. Neurosurg.* 2013. Vol. 118. P. 232-242.
18. Williams B. Pathogenesis of syringomyelia. Batzdorf (ed.) *Syringomyelia. Current concepts in diagnosis and treatment.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. P. 59-90.
19. Blagodatsky M.D., Larionov S.N., Alexandrov Y.A., Velm A.I. Surgical treatment of Chiari Malformation with or without syringomyelia. *Acta Neurochir. (Wien).* 1999. Vol. 141. P. 963-968.
20. Кузбеков А.Р., Магжанов Р.В., Сафин Ш.М. Современные представления о мальформации Киари. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2011. № 6 С. 118-125.
21. Sahuquillo J., Rubio E., Poca M.-A., Rovira A., Rodriguez-Baeza A., Cervera C. Posterior Fossa Reconstruction: A Surgical Technique for the Treatment of Chiari I Malformation and Chiari I/Syringomyelia Complex — Preliminary Results and Magnetic Resonance Imaging Quantitative Assessment of Hindbrain Migration. *Clinical Study. Neurosurgery.* Nov 1994. Vol. 35. № 5874.
22. Каххаров Р.А., Флегонтов А.Н., Мохов Н.В. Опыт использования различных вариантов пластики твердой мозговой оболочки в лечении больных с аномалией (мальформацией) Киари I типа. *Вестник РГМУ.* 2016. № 4.
23. Ларионов С.Н., Сороковиков В.А., Потапов В.Э. Мальформация Киари и современные аспекты диагностики и лечения. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2013. № 5(93).
24. Caban L., Bentson J. Considerations in the diagnosis and treatment of syringomyelia and the Chiari malformation. *J. Neurosurg.* 1982. Vol. 57. P. 24-31.
25. Levy W.J., Mason L., Hahn J. Chiari malformation presenting in adults: a surgical experience of 127 cases. *J. Neurosurg.* 1983. V. 12(2). P. 377-390.
26. Sakamoto H., Nishikawa M., Nakanishi N. et al. Surgical treatment of syringomyelia associated with Chiari malformation. *Spinal Surg. (Jpn)* 1994. Vol. 8. P. 1-6.
27. Макаров А.Ю., Холин А.В., Крицкая Л.А. Метод магнитно-резонансной томографии в диагностике синдромов Киари. *Вопр. нейрохирургии.* 1991. № 6. С. 18-21.
28. Парамонов Л.В. Кистогрфия спинного мозга в определении тактики хирургического лечения синдромов Киари. *Вопр. нейрохирургии.* 1983. № 5. С. 8-12.
29. Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Шантуров В.А. Результаты лечения прогрессирующих форм синдромов Киари. *Вопр. нейрохир.* 1993. № 2. С. 8-10.
30. Благодатский М.Д., Суфианов А.А., Ларионов С.Н. и др. Трансплантация эмбриональной нервной ткани при синдроме Киари: первый клинический опыт. *Вопр. нейрохир.* 1994. № 3. С. 27-29.
31. Dyste G.N., Menezes A.H., VanGilder J.C. Symptomatic Chiari malformations. *J. Neurosurg.* 1989. Vol. 71. P. 159-168.
32. Klekamp J. Neurological deterioration after foramen magnum decompression for Chiari malformation Type I: old or new pathology? *J. Neurosurg. Pediatrics.* 2012. Vol. 10. P. 538-547.
33. Menezes A.H. Primary craniovertebral anomalies and the hindbrain herniation syndrome (Chiari I): data base analysis. *Pediatr. Neurosurg.* 1995. Vol. 23. P. 260-269.
34. Sgouros S., Kountouri M., Natarajan K. Posterior fossa volume in children with Chiari malformation type I. *J. Neurosurg.* (2 Suppl. Pediatrics). 2006. Vol. 105. P. 101-106.
35. Реутов А.А. Принципы диагностики и тактика хирургического лечения больных с мальформацией Киари I типа: дис... канд. мед. наук. Москва, 2012.
36. Yarbrough C.K., Greenberg J.K., Smyth M.D., Leonard J.R., Tae S.P., Limbrick D.D. External Validation of the Chicago Chiari Outcome Scale. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2014 June. 13(6). 679-684. doi:10.3171/2014.3.
37. Иванов А.А. Клиника, диагностика и оперативное лечение мальформации Киари I типа в разных возрастных группах: дис... канд. мед. наук. СПб., 2016.
38. Gilmer H.S., Xi M., Young S.H. Surgical Decompression for Chiari Malformation Type I: An Age-Based Outcomes Study Based on the Chicago Chiari Outcome Scale. *World Neurosurg.* 2017 Nov. 107. 285-290.
39. Ventureyra E.C., Aziz H.A., Vassilyadi M. The role of cine flow MRI in children with Chiari I malformation. *Childs Nerv. Syst.* 2003 Feb. 19(2). 109-13. Epub 2003 Jan 30. DOI: 10.1007/s00381-002-0701-1.
40. Сапон М.А., Спасіченко П.В. Застосування препарату L-лізину есцинат у нейрохірургії, неврології, травматології і ортопедії. *Здоров'я України.* 2015. № 3. С. 23-27.

Отримано/Received 12.10.2021

Рецензовано/Revised 28.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.11.2021 ■

L.A. Ktrakyan, T.S. Havryliv, V.I. Smolanka, A.V. Smolanka, M.M. Oros
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Cerebrospinal fluid flow impairment in the patients with Chiari malformation: predictors of syringomyelia cysts development and dynamics of postoperative regression

Abstract. Background. Chiari malformation (CM) is a defect in the development of the central nervous system, manifested by the mismatch between the size of the posterior cranial fossa and the brain structures located in this area, and, as a consequence, by the descent of the cerebellar tonsils (CM type 1), usually with a caudal dislocation of the lower parts of the brainstem into the foramen magnum (CM type 1.5). As a result of cerebrospinal fluid (CSF) flow disorders, 60–90 % of patients with CM have syringomyelia.

Materials and methods. A retrospective analysis was performed of clinical records of 24 patients with Chiari malformation types 1 and 1.5, who had undergone surgeries at the Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology from December 2006 to December 2017, during which suboccipital decompressive cra-

niectomy, C1 laminectomy, duraplasty were performed. The average follow-up period after the surgery was 5 years. **Results.** In patients whose symptoms lasted for more than 3 years, the frequency of formation of the associated syrinxes was 57 %. The dynamics of the regression of CSF flow disorders in the postoperative period varies considerably depending on age. **Conclusions.** The risk of syrinx formation within the spinal cord is higher in patients with CM types 1 and 1.5 who have been ill for more than 3 years. Surgical treatment is an effective method used to correct CSF circulation disturbances. The cyst puncture is not obligatory during surgical interventions.

Keywords: syringomyelia; Chiari malformation; cerebrospinal fluid circulation; craniovertebral decompression; McRae line; posterior cranial fossa; cine magnetic resonance imaging

Топікальна форма

СЕРТОФЕН

Нестероїдний протизапальний та протиревматичний засіб

Єдиний в Україні¹

Гель

Запалення та біль
у суглобах, сухожиллях,
зв'язках та м'язах,
зумовлені травмами
і дегенеративними
захворюваннями²



**УСПІХ –
може бути безболісним**

СЕРТОФЕН, Показання. Запалення та біль у суглобах, сухожиллях, зв'язках та м'язах, зумовлені травмами і дегенеративними захворюваннями. **Протипоказання.** Відомі реакції гіперчутливості, наприклад симптоми бронхіальної астми, алергичний риніт, що виникли при застосуванні диклофенаку, метопрололу, фенотрофу, ітапрафенової кислоти, ацетилсалicyлової кислоти, нітрату НТ33 або інших компонентів препарату. Будьяка реакція фотосенсибілізації в анамнезі. Наявність в анамнезі хронічних проявів алергії при застосуванні диклофенаку, метопрололу, ітапрафенової кислоти, фенотрофу, блокуваль ультрафіолетових (UВ) променів або парфюмерних продуктів. Наявність в анамнезі або УО-опромінення в області місця застосування препарату протягом 2 тижнів після закінчення його застосування. Не наслідати препарат на відкриті рани, інфекційну шкіру, слізові оболонки, екзему, вульву, статеві органи, в оці на періорбітальній області. **Побічні реакції.** 3 року німуні системи дуже рідко – системні реакції гіперчутливості (кривізна, крокозяки, крокозяки). 3 року шкіри та підшкірні клітковини: нечасто – дерматит ідіо – серйозні шкірні реакції, такі як бульбозний дерматит (включаючи екземафіформний), що може розповсюджуватися та набувати генералізованого характеру, **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРІД МЕДИЦИН ПЛАН САН. БЕ ТДЖ. АШ, Туреччина. **Завантаж.** УОРІД МЕДИЦИН ПЛАН САН. БЕ ТДЖ. АШ, Туреччина. **ЗАБЕРІДЖЕНО.** Наказ МОЗ України №2488 від 17.12.2019 р. РІ ПМ/ІА/17608/02/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для громадськості в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармакологів зв'язати за тел.: +380 693 7118 / pharmaconad@biktina.ua

¹ Morion Data, Total M02A A27, Market analysis 08.2021. ² Інструкція для медичного застосування препарату Сертофен гель.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Tel.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

УДК 616.728.3-007.233:615.276.454.1.

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.6.2021.242234>Макогончук А.В.¹, Безсмертний Ю.О.², Атаманчук Л.Є.²¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна²Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю (ННАК ВНМУ ім. М.І. Пирогова), м. Вінниця, Україна

Місцеве застосування нестероїдних протизапальних засобів: переваги та недоліки

Резюме. У статті наведені дані літератури щодо ефективності та безпеки декскетпрофену трометамолу у вигляді гелю при місцевому застосуванні та порівняльна характеристика даного фармакологічного засобу з іншими трансдермальними формами нестероїдних протизапальних препаратів. В процесі досліджень було встановлено, що декскетпрофен при місцевому застосуванні у вигляді гелю має високу здатність до накопичення у шкірі, м'язовій і нервовій (нейрони, мієлін та гіпоталамус) тканинах, що обумовлює хороший протизапальний, протинабряковий та анагезуючий ефект даного лікарського засобу. Декскетпрофен продемонстрував низький рівень накопичення у хрящовій тканині, що не стимулює дегенеративні зміни тканини хряща, оскільки не пригнічує синтез протеогліканів хондроцитами. Разом з тим декскетпрофен показав невисоку здатність до накопичення у клітинах крові та у внутрішніх органах, демонструючи низьку ймовірність системних побічних ефектів.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби; гель; декскетпрофен трометамол; лікування; огляд

Місцеві, або трансдермальні, форми нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) широко застосовуються при травмах і захворюваннях опорно-рухового апарату. Звісно, монотерапія місцевими формами НПЗП не дозволяє ефективно боротися з інтенсивним больовим синдромом, проте численні клінічні дослідження демонструють їх ефективність у лікуванні больового синдрому середньої та легкої інтенсивності. Американський коледж лікарів (The American College of Physicians, ACP) та Американська академія сімейних лікарів (American Academy of Family Physicians, AAFP) розробили настанову для надання клінічних рекомендацій щодо немедикаментозного та медикаментозного лікування гострого болю, спричиненого травмами та запальними захворюваннями опорно-рухового апарату в дорослих в амбулаторних умовах. Дана настанова базується на систематичному огляді доказів щодо порівняльної ефективності та безпеки нефармакологічного та фармакологічного лікування гострого болю в поперек, травм опорно-рухового апарату в дорослих в ам-

булаторних умовах та систематичного огляду передвісників тривалого застосування опіоїдів. Дослідниками була проведена оцінка за допомогою системи GRADE (оцінювання, розвиток та оцінка рекомендацій) таких клінічних результатів: біль, фізична функція, полегшення симптомів, задоволеність лікуванням і побічні ефекти.

За результатами проведеного аналізу фахівці ACP та AAFP рекомендують клініцистам лікувати пацієнтів із гострим болем у поперек і травмами опорно-рухового апарату місцевими нестероїдними протизапальними препаратами з ментоловим гелем або без нього як засобами першої лінії для зменшення або полегшення симптомів, включаючи біль; поліпшення функціональної спроможності та покращення задоволення пацієнта лікуванням (оцінка: сильна рекомендація; докази помірної впевненості). І лише за умови неефективності монотерапії місцевими формами НПЗП додавати до схеми лікування перорально ацетамінофен і пероральні НПЗП [6].

Перевагою місцевих форм НПЗП є їх здатність створювати високу концентрацію діючого засобу у вогнищі запалення. При цьому вдається уникнути значної кількості побічних ефектів, що є невід'ємним наслідком системного застосування НПЗП (ульцерогенного, гепатотоксичного, кардіотоксичного тощо) [17]. Сьогодні серед розмаїття даних лікарських засобів у вигляді гелів, пластирів, мазей досить складно виділити якийсь один засіб, оскільки порівняльних досліджень, присвячених вивченню клінічної ефективності та безпечності діючих речовин, що входять до трансдермальних форм НПЗП, практично немає. А серед існуючих нечисленних досліджень переважна більшість представлена порівнянням того чи іншого препарату з плацебо, що робить результати наперед прогнозованими. Більшість досліджень ефективності локальних форм НПЗП присвячені диклофенаку і кетопрофену [16]. Підвищена увага до них обумовлена тим, що диклофенак є єдиним НПЗП, топічні форми випуску якого схвалені американським Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA), а кетопрофен — препарат, дозволений у більшості країн світу [4]. Водночас варто зазначити, що крім основної діючої речовини до складу більшості локальних форм НПЗП входять і так звані допоміжні речовини (ментол, диметилсульфоксид та ін.), які суттєво впливають як на клінічну ефективність засобу в цілому, так і на розвиток місцевих та системних побічних ефектів [9, 11]. Тому для отримання вірогідних результатів порівняльного дослідження слід використовувати максимально стандартизовані форми НПЗП як за діючою речовиною, так і за допоміжними компонентами, що з технічної точки зору є досить проблематичним.

Гелева форма є найбільш поширеною — 65,0 % від загальної кількості місцевих форм протизапальних засобів. Креми, мазі та спреї становлять 17,3; 19,5 та 19,6 % відповідно. 3,2 % припадає на решту продуктів (лініменти, розчини тощо) [13]. В доступних джерелах ми знайшли лише одне дослідження, в якому був проведений порівняльний аналіз ефективності гелевих форм НПЗП з дотриманням принципу максимально можливої стандартизації [4]. Авторами використовувалася хемореактомний аналіз із використанням систем штучного інтелекту в галузі постгеномної фармакології. Суть даної методики полягає в аналізі фармакологічних можливостей молекул шляхом порівняння хімічної структури досліджуваної молекули із структурою інших молекул, молекулярно-фармакологічні властивості яких вже були вивчені в експериментальних та клінічних дослідженнях [2, 8]. Це дозволило отримати профілі властивостей досліджуваних НПЗП, що є надзвичайно важливими для оцінки відмінностей фармакологічної дії трансдермальних форм даних лікарських засобів.

Після застосування даної методики І.Ю. Торшин із співавт. [4] провели порівняльний аналіз фармакологічної дії гелевих форм на основі мелоксикаму, декскетопрофену, диклофенаку, кетопрофену, ібупрофену та німесулід. Отримані результати дали змогу провести

порівняльний аналіз рівнів накопичення даних НПЗП у різних тканинах організму людини, дозозалежних характеристик протинабрякового ефекту й оцінити системні ефекти трансдермальних форм.

В результаті дослідження було встановлено, що найбільшу здатність до накопичення у шкірі має декскетопрофен. У м'язовій тканині першу трійку лідерів за рівнем накопичення становлять мелоксикам, диклофенак і декскетопрофен. Максимальний рівень щодо накопичення у хрящовій тканині продемонстрували кетопрофен та ібупрофен. В нервовій тканині декскетопрофен показав високий рівень накопичення в нейронах, мієліні та гіпоталамусі. Разом з тим декскетопрофен продемонстрував помірну здатність до накопичення у клітинах крові та у внутрішніх органах (серці, підшлунковій залозі, гонадах) (рис. 1).

Проведений хемореактомний аналіз показав, що серед досліджуваних НПЗП декскетопрофен відрізнявся досить високими значеннями ймовірності накопичення в нейронах, що може сприяти підвищенню протибольового ефекту при нейрозапаленні. Треба відзначити, що декскетопрофен відрізняється досить низьким рівнем накопичення у хрящовій тканині та в тканинах серця, що свідчить про мінімальний вплив на морфологію сполучної тканини хряща і серця.

В цілому досліджені НПЗП відрізнялись накопиченням у підшлунковій залозі, гонадах, кератиноцитах, тромбоцитах і лімфоцитах, що може впливати на фармакологічні ефекти, які розвиваються в цих тканинах і клітинах (вплив на гемостаз, імунітет, секрецію інсуліну тощо) (рис. 1).

Аналіз профілів належності НПЗП до різних класів анатоμο-терапевтично-хімічної класифікації показав, що декскетопрофен разом із мелоксикамом і диклофенаком входить до трійки лідерів щодо оцінки приналежності до класів препаратів для місцевого застосування в лікуванні суглобового та м'язового болю.

При захворюваннях, асоційованих з хронічним запаленням, стан мікробіому шкіри зсувається в бік патогенної флори (зокрема, грибів *Candida albicans*). Заселення шкіри патогенною грибковою флорою сприяє погіршенню стану шкіри й ускладнює загоєння ран. Певні фармацевтичні препарати, зокрема глюкокортикоїди, сприяють посиленню грибкової інвазії шкіри та слизових оболонок [6]. Фармакоінформаційні профілі дозволяють припустити, що при місцевому застосуванні декскетопрофену можна очікувати на слабку фунгіцидну дію, що, без сумніву, є корисним при місцевому застосуванні даного препарату в таких пацієнтів.

Результати хемореактомного аналізу продемонстрували селективність топічного застосування досліджуваних НПЗП в експерименті. Найбільшою селективністю трансдермальної дії відрізнялись декскетопрофен, мелоксикам і кетопрофен (рис. 2).

Найголовнішим завданням трансдермального застосування НПЗП є ліквідація локального набряку, спричиненого запаленням. Хемореактомний аналіз дозволив отримати оцінку селективності топічного застосування різних НПЗП у щурів.

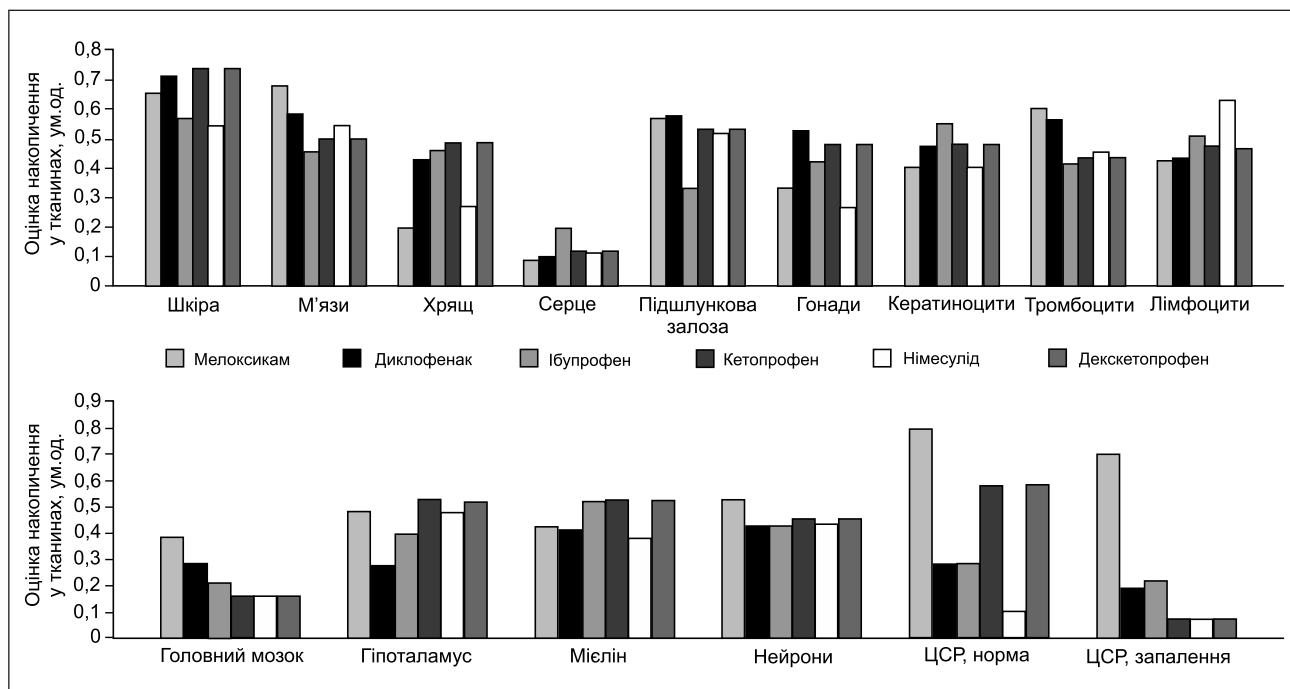


Рисунок 1. Оцінка накопичення НПЗП у різних клітинах і тканинах людини за результатами хемореактивного аналізу (Торшин І.Ю. із співавт., 2020)

Примітка: ЦСР — цереброспінальна рідина.

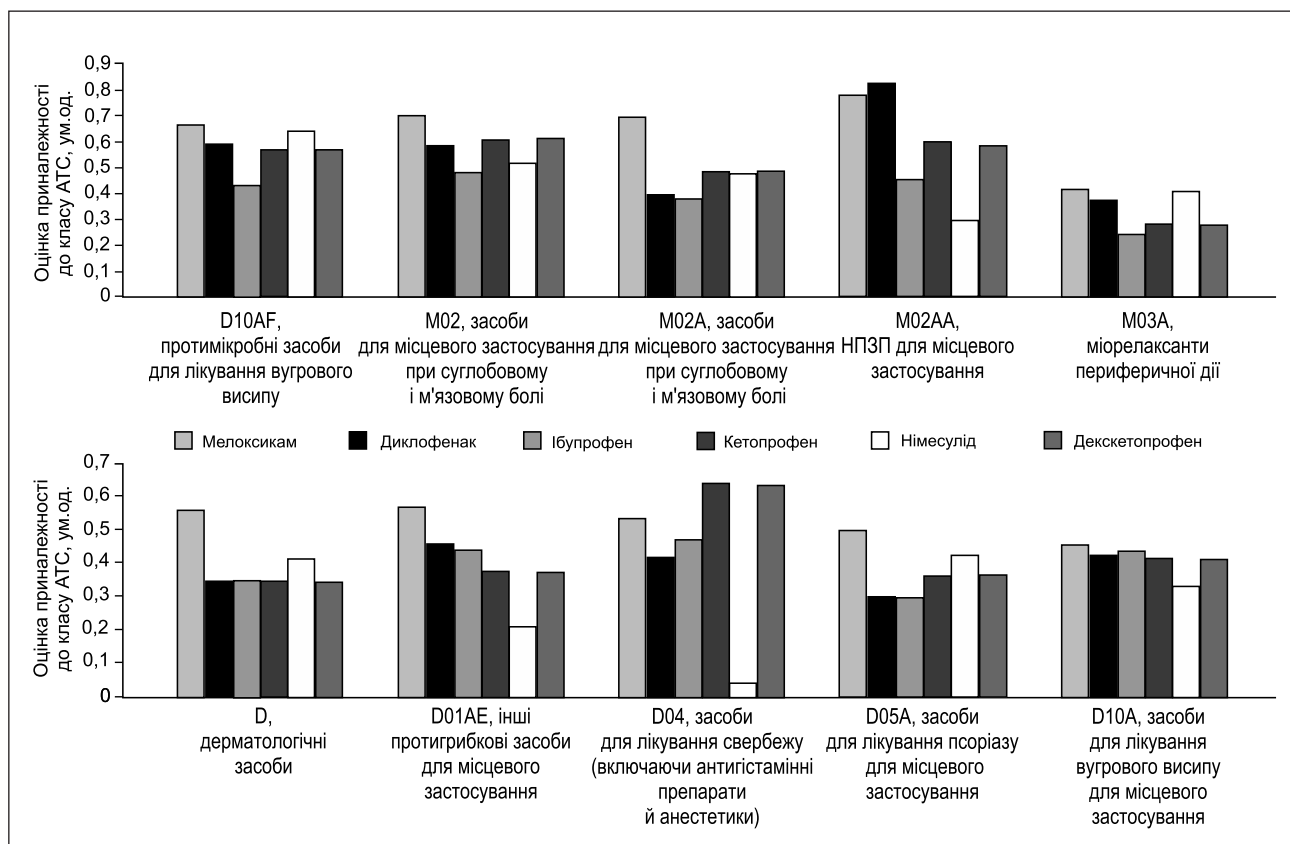


Рисунок 2. Фармакоінформаційні профілі приналежності НПЗП до різних класів АТС (групи препаратів для місцевого застосування) (Торшин І.Ю. із співавт., 2020)

Примітка: АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) — анатомо-терапевтично-хімічна класифікація лікарських засобів.

Декскетопрофен відрізнявся високою селективністю трансдермальної дії порівняно з системною дією та вираженим протинабряковим ефектом при трансдермальному застосуванні (рис. 3).

При трансдермальному застосуванні НПЗП системні ефекти можуть виникати у зв'язку з підвищенням всмоктування НПЗП через шкіру внаслідок підвищення температури, пошкодження шкіри, високих доз, збільшення рекомендованої частоти нанесення мазі на шкіру та ін. Гелі відрізняються від мазей тим, що містять етанол, що збільшує всмоктування НПЗП через шкіру. Тому під час хемореактомного аналізу була проведена оцінка системних ефектів вивчених НПЗП, в тому числі ступеня взаємодії кожного з НПЗП із ферментною системою цитохромів P450, а також із ферментами метаболізму ліпідів, вітамінів і нейротрансмітерів [15]. Декскетопрофен продемонстрував низький рівень взаємодії з ферментними системами цитохромів, ліпідів і вітамінів, що є показником низької ймовірності виникнення небажаних системних ефектів даного фармакологічного засобу.

Трансдермальне використання НПЗП вирішує важливе завдання — ліквідацію локального запалення, що

має надзвичайно велике значення для терапії больового синдрому. Досліджувані І.Ю. Торшиним із співавт. трансдермальні форми гелів із НПЗП (мелоксикам, диклофенак, ібупрофен, кетопрофен, німесулід, декскетопрофен) характеризуються різними можливостями щодо накопичення у шкірі, м'язах і нервовій тканині. Так, декскетопрофен з великою вірогідністю накопичувався у шкірі, м'язах, нервовій тканині та мав виражений протинабряковий ефект. Водночас, проникаючи в подальшому у кровотік, декскетопрофен навіть при тривалому застосуванні зовнішньо суттєво менше накопичувався у тканинах серця, лімфоцитах, гонадах і хрящі. Тобто декскетопрофен є одним із небагатьох НПЗП, що не стимулює дегенеративні зміни тканини хряща, оскільки не пригнічує синтез протеогліканів хондроцитами [7].

Декскетопрофену трометамол — трометамінова сіль (S)-(+)-2-(3-бензоїлфеніл) пропіонової кислоти й активний енантіомер НПЗП кетопрофену. Механізм його дії заснований на зменшенні синтезу простагландинів за рахунок пригнічення циклооксигенази (ЦОГ). Зокрема, гальмується перетворення арахідонової кислоти в циклічні ендоперокси PGG₂

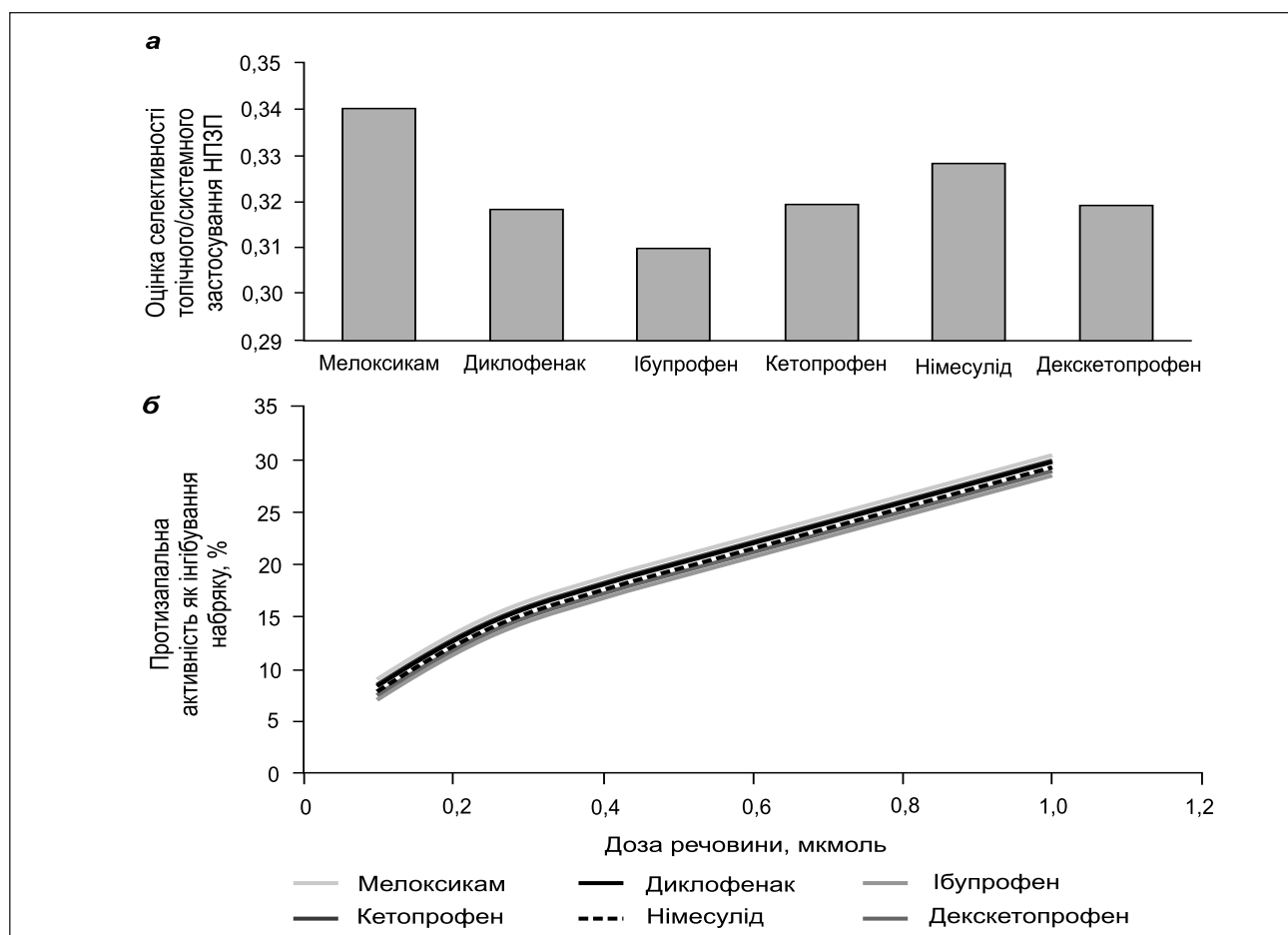


Рисунок 3. Результати хемореактомного аналізу оцінки трансдермальних ефектів застосування різних НПЗП у щурів: а — оцінка селективності топічного застосування порівняно з системним; б — оцінка протинабрякової дії НПЗП при трансдермальному застосуванні в моделі набряку, викликаного кротоновою олією, у щурів (Торшин І.Ю. із співавт., 2020)

і PGH₂, з яких утворюються простагландини PGE₁, PGE₂, PGF_{2a}, PGD₂, а також простагліцин PGI₂ і тромбосани TxA₂ і TxB₂. Крім того, пригнічення синтезу простагліцинів може впливати на інші медіатори запалення, такі як кініни, що також справляє побічний вплив на основну дію декскетопрофену. Доведено, що кетопрофен є ефективним анальгетичним, протизапальним і жарознижувачим засобом виключно у вигляді енантіомера. Під час досліджень інгібування ЦОГ встановлено, що R(–)-енантіомер фармакологічно неактивний, а за фармакологічну активність рацемату відповідає S(+)-енантіомер, або декскетопрофен. Дослідження *in vivo* на тваринах і за участю людей підтверджують ці дані.

При місцевому застосуванні гелю досягається висока місцева концентрація декскетопрофену, тоді як концентрація у плазмі крові є дуже низькою. Клінічні дослідження фармакокінетики показують, що після застосування і підшкірного всмоктування C_{max} декскетопрофену у плазмі крові досягається протягом 4 год. Активна терапевтична концентрація виявлена в синовіальній рідині. Відзначається, що рівень декскетопрофену (при застосуванні в концентрації 12,5 мг/г) у синовіальній рідині еквівалентний або вище від рівня рацемічного кетопрофену (при застосуванні в концентрації 25 мг/г). Інверсія активного (S)-енантіомера в неактивний (R)-енантіомер не відбувається.

Препарат призначений для зовнішнього застосування. В цілому його рекомендується застосовувати 2–3 рази на добу. Кількість гелю залежить від розміру ураженої ділянки. Добова доза не повинна перевищувати 7,5 г, що відповідає близько 14 см гелю. Гель наноситься легким втиранням для полегшення всмоктування. Тривалість лікування не повинна перевищувати 7 днів.

Системні реакції гіперчутливості (кропив'янка, бронхоспазм) та місцеві реакції з боку шкіри та підшкірної клітковини (дерматит, еритема, свербіж, запалення, печіння) зустрічаються досить нечасто [1].

Опосередкованим підтвердженням високої клінічної ефективності декскетопрофену у вигляді гелю є той факт, що в країнах Західної Європи, зокрема в Іспанії, серед усіх місцевих форм декскетопрофену (Enangel Menarini) входить до трійки лідерів з призначення/застосування/продажів поряд з Voltaren Emulgel (діюча речовина — вольтарен) та Calmatel від Almirall Prodesfarma (діюча речовина — кетопрофен) [13].

Таким чином, серед досліджуваних НПЗП у вигляді гелів декскетопрофен (Сертофен гель) відрізняється хорошим профілем ефективності та безпечності, що обумовлює можливість тривалого використання даного препарату для місцевого застосування при травмах і захворюваннях опорно-рухового апарату [12, 14, 16].

Безпека довготривалого застосування препарату на основі декскетопрофену триметамолу є особливо актуальною для терапії хронічних захворювань опорно-

но-рухового апарату, що супроводжуються тривалим запаленням і стійким хронічним больовим синдромом.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Компендиум. Лекарственные препараты. Сертофен гель. Инструкция по применению. <https://compendium.com.ua/info/355269/sertofen-gel/>
2. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемотрепактный анализ мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. 117(1–2). 75–83.
3. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Дифференциальный хемотрепактный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. 11(2). 78–85. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85.
4. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гришина Т.Р., Семенов В.А. Положительные и отрицательные эффекты применения трансдермальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов. Хемотрепактный анализ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. 12(5). 123–129.
5. Qaseem A., McLean R.M., O'Gurek D., Batur P., Lin K., Kansagara D.L., Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians; Cooney T.G., Forciea M.A., Crandall C.J., Fitterman N., Hicks L.A., Horwitch C., Maroto M., McLean R.M., Mustafa R.A., Tufte J., Vijan S., Williams J.W. Jr. Nonpharmacologic and Pharmacologic Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries in Adults: A Clinical Guideline From the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. Ann. Intern. Med. 2020 Nov 3. 173(9). 739–748. doi: 10.7326/M19-3602. Epub 2020 Aug 18.
6. Arian A.A., Omay O., Kanko M. et al. Treatment of Candida sternal infection following cardiac surgery — a review of literature. Infect. Dis. (Lond). 2019 Jan. 51(1). 1–11. doi: 10.1080/23744235.2018.1518583. Epub 2018 Sep 28.
7. Beltrán J., Figueroa M., Granados M., Sanmartí R., Artigas R., Torres F., Fornis M., Mauleón D. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. J. Clin. Pharmacol. 1998 Dec. 38(S1). 74S–80S.
8. Bolton E., Wang Y., Thiessen P.A., Bryant S.H. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. Chapter 12. In: Annual Reports in Computational Chemistry. Vol. 4. American Chemical Society, Washington, DC, 2008 Apr. (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).
9. Grahame R. Transdermal non-steroidal antiinflammatory agents. Br. J. Clin. Pract. 1995 Jan-Feb. 49(1). 33–5.
10. Honvo G., Leclercq V., Geerinck A. et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs Aging. 2019 Apr. 36(suppl. 1). 45–64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0. Información De Mercado. Vol. 20. Núm. 2. Febrero 2006. P. 42–46.
11. Kumar L., Verma S., Singh M. et al. Advanced Drug Delivery Systems for Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. Curr. Drug Deliv. 2018. 15(8). 1087–99. doi: 10.2174/1567201815666180605114131.

12. Hanna M., Moon J.Y. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019 Feb. 35(2).189-202.
13. Divins M.-J. Antiinflamatorios tópicos. *Farmacía Profesional.*
14. Mauleón D., Artigas R., García M.L., Carganico G. Pre-clinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs.* 1996. 52 (suppl. 5). 24-45.
15. Mering C., Jensen L., Snel B. et al. STRING: known and predicted protein – protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucl. Acids Res.* 2005. 33(Database issue). D433-7. doi: 10.1093/nar/gki005.
16. Serinken M., Eken C., Tunay K., Golcuk Y. Ketoprofen gel improves low back pain in addition to IV dexketoprofen: a randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Emerg. Med.* 2016 Aug. 34(8). 1458-61.
17. Zeng C., Wei J., Persson M.S.M. et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br. J. Sports Med.* 2018 May. 52(10). 642-50. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
- Отримано/Received 20.08.2021
Рецензовано/Revised 06.09.2021
Прийнято до друку/Accepted 10.09.2021 ■

A.V. Makogonchuk¹, Yu.O. Bezsmertny², L.Ye. Atamanchuk²

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²Research Institute for the Rehabilitation of Disabled People (Educational and Scientific Medical Center at the National Pirogov Memorial Medical University), Vinnytsia, Ukraine

Local application of non-steroidal anti-inflammatory drugs: advantages and disadvantages

Abstract. The article presents literature data on the efficacy and safety of dexketoprofen trometamol gel when applied locally and comparative characteristics of this pharmacological agent with other transdermal forms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. It was found that dexketoprofen when applied topically in the form of a gel has a high ability to accumulate in the skin, muscle and nervous (neurons, myelin and hypothalamus) tissues which causes a good anti-inflammatory, anti-edema and analgesic effect of this

drug. Dexketoprofen showed a low level of accumulation in the cartilage without stimulating degenerative changes in cartilage tissue, as it does not inhibit the synthesis of proteoglycans by chondrocytes. At the same time, dexketoprofen had a low capacity for accumulation in blood cells and in internal organs demonstrating a low probability of systemic side effects.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; gel; dexketoprofen trometamol; treatment; review

УДК 616.831-005:616.145.13:616-071

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.6.2021.242235>

Орос М.М., Орос М.М. (мол.)

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Венозна дисциркуляція та когнітивні порушення

Резюме. У цій статті розглянутий вплив старіння на функціональну та структурну цілісність венозного кровообігу мозку з точки зору потенційних механізмів, що беруть участь у патогенезі нейродегенерації та когнітивного спаду. Повідомлялося про збільшення венозного колагенозу в мозку з явним лейкоареозом, що свідчить про те, що патологічна перебудова венозної стінки може сприяти ураженню білої речовини як при нормальному старінні, так і при хворобі Альцгеймера. Імовірно, що через вікове зниження розтяжності внутрішня яремна вена втрачає компенсаторну здатність збільшувати трансмуральний тиск і тим самим спричинює у венозній системі мозку венозну гіпертензію. Діосмін підвищує тонус венозних і лімфатичних судин, зменшує венозний і лімфатичний застої, зміцнює стінки капілярів і знижує їх проникність, виявляє протизапальний, протинабряковий і анальгезивний ефекти, покращує мікроциркуляцію і трофіку тканин, перешкоджає тромбоутворенню. Гесперидин сприяє зменшенню стінок дрібних судин, завдяки чому знижується їх проникність, що зумовлює зменшення набряків.

Ключові слова: венозна дисциркуляція; венозний тиск; діосмін; Флего

Останні досягнення в дослідженнях патофізіології та старіння судин головного мозку підкреслюють важливість судинного внеску в різні типи судинних когнітивних порушень та деменції, найбільш поширеним із яких є церебральна хвороба дрібних судин. Судинні когнітивні порушення та деменція в даний час визнаються другою за поширеністю причиною зниження когнітивних функцій у літніх людей, вони часто збігаються з хворобою Альцгеймера. Усе частіше визнається, що судинні механізми, які сприяють когнітивним порушенням, потенційно оборотні й лікування та втручання, які зберігають цереброваскулярне здоров'я, можуть допомогти запобігти когнітивному спаду та навіть певним типам хвороби Альцгеймера.

Поширеність судинних когнітивних порушень та деменції сильно залежить від віку [63]. Відповідно, усе більше доказів того, що вікові структурні та функціональні зміни великих артерій, артеріол та капілярів призводять до порушення регуляції мозкового кровотоку та ішемії, порушення гематоенцефалічного бар'єра,

кліренсу метаболічних побічних продуктів, посилення нейрозапалення та порушення паракринної регуляції функції сусідніх клітин (наприклад, нейрональних стовбурових клітин), усі вони діють синергетично, погіршуючи роботу мозку. Існують також вагомі докази, що свідчать про внесок вікових змін артеріолярних мікросудин та капілярів у хворобу Альцгеймера [64].

Венозна циркуляція мозку з низьким тиском, низькою швидкістю й великим об'ємом відіграє вирішальну роль у підтримці гомеостазу в центральній нервовій системі. Незважаючи на своє велике фізіологічне значення, роль вікових змін венозного кровообігу мозку в патогенезі судинних когнітивних порушень і деменції та хвороби Альцгеймера вивчена набагато менше. У цій статті розглянутий вплив старіння на функціональну та структурну цілісність венозного кровообігу мозку з точки зору потенційних механізмів, що беруть участь у патогенезі нейродегенерації та когнітивного спаду.

Відомо, що старіння змінює структуру мозкових капілярів, сприяючи структурним аномаліям базальної

мембрани, збільшуючи периваскулярні відкладення колагену і призводячи до потовщення базальної мембрани [69]. Підвищений колагеноз, пов'язаний із віком, також зустрічається у венах та венулах мозку [34, 103], що пояснюється збільшенням експресії генів, які кодують колаген, та відкладенням колагену I та III підтипів у судинній стінці. Вважається, що ця вікова реконструкція венозної стінки підтримує міцність вени, її опір розриву у відповідь на патологічне проникнення збільшеної артеріальної пульсової хвилі (виникає через підвищену жорсткість великих провідних артерій) через капілярну мережу у венозну систему при старінні. Повідомлялося про збільшення венозного колагенозу в мозку з явним лейкоареозом [34], що свідчить про те, що патологічна перебудова венозної стінки може спричиняти ураження білої речовини як при нормальному старінні, так і при хворобі Альцгеймера [104].

Артеріюлярна звивистість — це часта вікова судинна патологія білої речовини, що нерідко асоціюється з лейкоареозом [34]. Звивисті судини часто оточені збільшеними периваскулярними просторами, що відповідають стану *tat cribr* (також відомий як *status cribrosum*) [34]. Гістопатологічне дослідження післясмертного мозку літніх людей та вдосконалені методи візуалізації *in vivo* (наприклад, ультрависока польова TOF МР-ангіографія та візуалізація з урахуванням сприйнятливості) показують, що у венулах також часто виявляють підвищену звивистість, викликану віком [100] (рис. 1А).

Останні дослідження надають попередні докази того, що звивистість вен може бути раннім нейровізуалізаційним маркером захворювання дрібних судин і може корелювати з гіперінтенсивністю білої речовини та/або мікрогеморагіями мозку [105]. Недавнє дослідження, у якому порівнювали глибокі медулярні вени, візуалізовані на 7 Тл МРТ, показало, що в пацієнтів із ранньою хворобою Альцгеймера також виявляють підвищену звивистість вен [32]. Слід зауважити, що існуючі дослідження з використанням методів візуалізації, у яких повідомляють про звивистість вен у літніх пацієнтів та/або в пацієнтів із хворобою Альцгеймера, є поперечними (cross-sectional) за своїм типом. Отже, залишається з'ясувати тільки, чи є насправді венулярна звивистість прогресивною умовою виникнення патологічних вікових змін у головному мозку.

Механізми, що лежать в основі підвищеної звивистості вен головного мозку, дуже багатогранні, і на основі аналогічних механізмів, що проявляються в периферичному кровообігу, можна припустити, що вони включають підвищення мозкового тиску у венулах (подібно до гемодинамічного середовища, що сприяє утворенню варикозного розширення вен на нижніх кінцівках), зміну еластичності судинної стінки, дегенеративні зміни гладких м'язів та ендотеліальних клітин та патологічне ремоделювання позаклітинного матриксу та базальної мембрани [100]. Вікові механізми, що сприяють ремоделюванню стінки вени, це порушення експресії ангіогенних факторів та факторів росту (наприклад, VEGF), старіння клітин, окиснювальний стрес та порушення регуляції матричних металопротеїназ [100]. Цікаво, що

фармакологічне виснаження клітин стінок венул унаслідок постійного стимулювання антагоніста рецептора тромбоцитарного фактора росту збільшує звивистість вен, що досліджувалося на моделях тварин з імітацією фенотипу старіння. Імовірно, звивистість мозкових вен корелює з наявністю звивистих вен сітківки, що пояснюється спільною етіологією [83]. У зв'язку з цим цікаво, що підвищена звивистість вен сітківки передбачає підвищений ризик виникнення хвороби Альцгеймера [39]. Важливу роль підвищення венозного тиску в розвитку венозної звивистості підтверджує й те, що в пацієнтів із венозними застоями, пов'язаними з внутрішньочерепною дуральною артеріовенозною фістулою, також виявляються звивисті, роздуті піальні вени, добре помітні на ангіограмах. Приклади вогнищевої та дифузної звивистості у мозкових венах, що відносяться до внутрішньочерепних артеріовенозних фістул, наведені на рис. 1В–D.

Вікові зміни мостоподібних вен, які з'єднують поверхневу венозну мережу з твердими пазухами, відіграють центральну роль у субдуральних кровотечах, пов'язаних із травмами мозку, у літніх людей [84]. Через атрофію мозку та подальше розширення субдурального простору з'являється підвищений механічний тиск на мостоподібні вени в літніх людей [84]. Це збільшене механічне навантаження в поєднанні з віковим зниженням еластичності венозної стінки спричиняє розриви вен у відповідь навіть на незначну черепно-мозкову травму, що призводить до збільшення частоти кровотеч у субдуральний простір у літніх людей [84].

Венозна стінка значно більше може розтягуватися порівняно зі стінкою артерії, що має важливе фізіологічне значення. Розтяжність внутрішньої яремної вени є головним фактором специфічного венозного дренажу мозку й підтримує тиск у венах головного мозку в межах норми. Існують вагомі докази того, що старіння зменшує розтяжність венозної системи верхніх кінцівок на 38 % при визначенні за допомогою плетизмографії [75]. Старіння також зменшує розтяжність яремних вен на 68 % (виміряно ультрасонографією) у положенні лежачи (хоча цей ефект може мати постуральну залежність) [27].

Імовірно, що через вікове зниження розтяжності внутрішня яремна вена втрачає компенсаторну здатність збільшувати трансмуральний тиск і тим самим спричиняє у венозній системі мозку венозну гіпертензію. Імовірно, що вплив старіння на біомеханіку венозної стінки багатогранний і включає вікову патологічну перебудову венозної стінки, включаючи зміни в позаклітинному матриксі та медіальному шарі. Вікові зміни біомеханічних властивостей стінок яремної вени також визначаються змінами венозного тону та внутрішньо- та позалуменального тиску. Вікові зміни в багаторівневому контролі венозної біомеханіки, імовірно, включають зміни як у внутрішніх локальних міогенних та гуморальних механізмах, так і в зовнішніх системних гормональних та нервових впливах.

Гемодинамічні фактори (зміна тиску та потоку) разом із запальними процесами спричиняють вікові зміни біомеханічних властивостей яремної вени, що ще

більше сприяє віковому прогресуванню венозної дисфункції. Кілька вікових патологічних станів, включаючи хронічну серцеву недостатність, легеневу гіпертензію та хронічну обструктивну хворобу легенів, можуть підвищити центральний венозний тиск у літніх людей і тим самим змінити біомеханічні властивості вен. Крім того, секс, ожиріння та малорухливий спосіб життя

можуть сильно модулювати вплив старіння на біомеханічні властивості венозної системи мозку [8, 9] подібно до їх впливу на систему периферичних вен [71]. Дослідження на 70 дорослих кавказьких близнюках з італійського реєстру близнюків показують, що спадкові чинники відповідають за 30–70 % біомеханічних властивостей внутрішніх яремних вен.

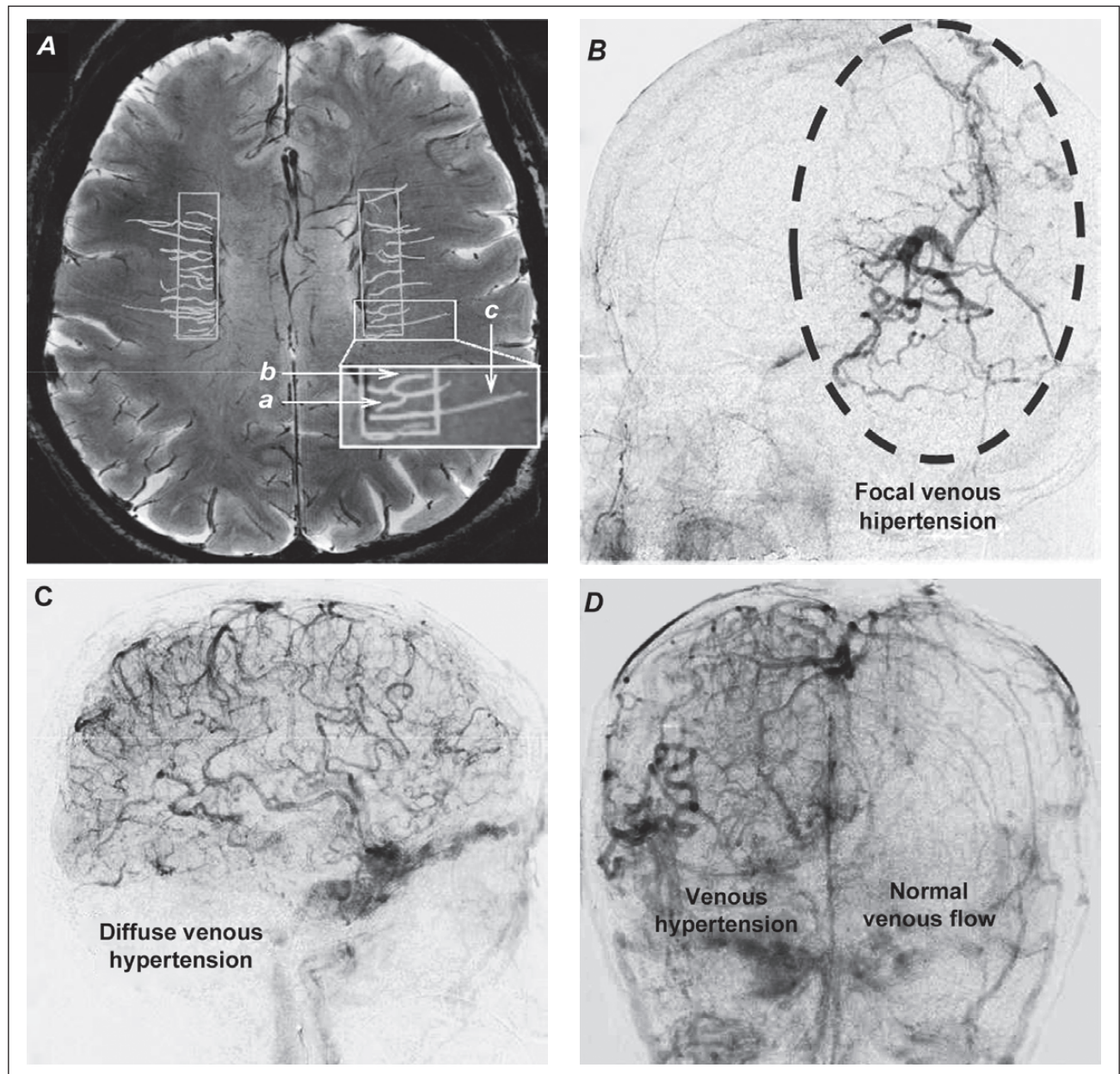


Рисунок 1. Звивистість мозкових вен — потенційна радіологічна ознака підвищення венозного тиску: А — виявлення звивистості в малих внутрішньомозкових венулах на зображенні із врахованою сприйнятливістю (SWI; MPT була зроблена без використання будь-яких контрастних речовин при 7 Тл) (а — це приклад венули, яка не буде включена до статистичної оцінки звивистості вен, оскільки вона була виявлена лише одним із трьох спеціалістів; b — звивиста венула; c — пряма (опубліковано з дозволу Американського товариства нейрорадіології, за [105]; дозвіл надісланий за допомогою Copy-right Clearance Center, Inc.). В–D: приклади осередкової (В) та дифузної (С) звивистості у кортикальних венах на зображеннях бічної проєкції венозної фази церебральних ангіограм у пацієнтів із венозним застоєм, пов'язаним із внутрішньочерепними артеріовенозними фістулами. D — лобова проєкція на церебральній ангіограмі, яка показує венозну звивистість, що відноситься до дуральної артеріовенозної фістули (Department of Neuroradiology, Northwestern University)

Численні вади розвитку також можуть впливати на венозний кровообіг шийної ділянки в літніх людей, що призводить до порушення венозного дренажу в мозку [36]. Причини звуження або оклюзії можуть бути внутрішньопросвітними, такими як перегородки, стулки або аномальні клапани, або позапросвітними, такими як будь-яка анатомічна або патологічна маса, що здавлює судину.

Аномальна ремодуляція та підвищена жорсткість венозної стінки та/або збільшення венозного тиску можуть погіршити ефект в'янення венозного кровообігу [19]. Оскільки венозний кровообіг відіграє велику роль в ефекті в'янення та послабленні артеріальної пульсації при старінні, будь-які вікові зміни, які впливають на венозну систему, справлятимуть значний вплив на проникнення хвилі артеріального тиску в мозок [19]. Підвищений пульсовий тиск може досягати венозної сторони через артеріальне дерево внаслідок відсутності належного міогенного авторегуляторного захисту в проксимальних артеріях мозку [74]. Крім того, посилена артеріальна пульсація може передаватися до вен і додаватися до венозної пульсації опосередковано через ліквор. За наявності вікових змін циркуляції ліквору, коли зменшується густина ліквору, менш гальмовані пульсові хвилі можуть досягати венул і вен. Вікове збільшення пульсового тиску, зумовлене жорсткістю артерій, та відсутність міогенного захисту артерій разом зі зниженням ефекту в'янення спричиняють механічний стрес на венозну стінку в літніх людей.

Попередні доклінічні дослідження виявили вікові дегенеративні зміни та патологічні вікові перебудови у венозних клапанах [87], які, імовірно, спричиняють недостатність венозних клапанів. Відповідно до нашого розуміння патогенезу хронічної венозної недостатності в периферичному кровообігу, вікові зміни у венозних клапанах мозку сприяють виникненню їх недостатності, що призводить до венозного рефлюксу та гіпертензії церебральних вен.

Таким чином, чітко зрозуміло, що є низка причин, які призводять до порушення венозного кровотоку в ділянці головного мозку та/або до венозної внутрішньочерепної гіпертензії, проте зв'язки між змінами у венозному кровообігу мозку та нейродегенеративними захворюваннями чи когнітивними порушеннями недостатньо вивчені. У статті ми подаємо огляд наявних даних, що підтверджують потенційно важливу роль венозної дисфункції при різних патологіях мозку. Також висловлені деякі припущення щодо механізмів, за допомогою яких зміни венозного кровообігу мозку можуть спричинювати вікові церебральні захворювання та когнітивне зниження, з огляду на це використання препаратів, які покращують венозну циркуляцію, особливо у старшому віці, є важливим методом профілактики виникнення когнітивної дисфункції. Одним із таких препаратів, що з'явився в Україні, є Флего. Це дієтична добавка до раціону харчування, що містить діосмін, гесперидин, антоціанідин та азіатикозид, які підтримують нормальне функціонування венозно-лімфатичної системи та

сприяють поліпшенню мікроциркуляції в тканинах організму, венозному відтоку та лімфатичному дренажу, у тому числі при варикозному розширенні вен та геморої. Діосмін і гесперидин є біофлавоноїдами рослинного походження. Діосмін підвищує тонус венозних і лімфатичних судин, зменшує венозний і лімфатичний застій, зміцнює стінки капілярів і знижує їх проникність, виявляє протизапальний, протинабряковий і анальгезивний ефект, покращує мікроциркуляцію і трофіку тканин, перешкоджає тромбоутворенню. Гесперидин сприяє зміцненню стінок дрібних судин, завдяки чому знижується їх проникність, що зумовлює зменшення набряків. Гесперидин — це флаван-глікозид, виявлений у цитрусових. Він є природним глюкозидом, що міститься в більшості цитрусових, найбільше його в альбедо — внутрішньому білому пухкому шарі шкірки цитрусових. Його аглікон-форма — це гесперетин. Назва походить від слова *Hesperidium* (гесперидій) — плід рослин під родини помаранчеві. Гесперидин був уперше виділений у 1828 році французьким хіміком Лебретоном із білого внутрішнього шару цитрусової шкірки (мезокарпа, альбедо). Уважається, що гесперидин відіграє певну роль у захисті рослин. У медицині гесперидин використовується як венопротекторний, антиоксидантний засіб. У лікувальних цілях часто застосовується в поєднанні з діосміном. Входить до складу препаратів для лікування венозної недостатності, геморою, при лімфемії. Існують дослідження, які доводять позитивний вплив гесперидину при лікуванні ревматоїдного артрити й на зниження діастолічного кров'яного тиску, а також його здатність пригнічувати поширення і зростання ракових клітин при онкозахворюваннях [106]. Екстракт чорниці містить антоціанідини, які укріплюють стінки кровоносних судин, знижують ризик утворення тромбів, нормалізують проникність капілярів, знижують ламкість капілярів, проявляють протизапальну та протинабрякову дію. Центела азіатська містить азіатикозиди, які поліпшують периферичний кровообіг, зміцнюють стінки вен, стимулюють біосинтез колагену, підвищують пластичність судинної стінки, знижують проникність судин, перешкоджають утворенню тромбів, виявляють легкий седативний ефект, прискорюють процеси загоєння, зміцнюють гладкі й скелетні м'язи, виявляють легкий сечогінний ефект.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Aiello A.E., Chiu Y.L., Frasca D. How does cytomegalovirus factor into diseases of aging and vaccine responses, and by what mechanisms? *Geroscience*. 2017. 39. 261-271. doi: 10.1007/s11357-017-9983-9.
2. Akkawi N.M., Agosti C., Borroni B., Rozzini L., Magoni M., Vignolo L.A., Padovani A. Jugular valve incompetence: a study using air contrast ultrasonography on a general population. *J. Ultrasound. Med.* 2002. 21. 747-751. doi: 10.7863/jum.2002.21.7.747.
3. Al-Mujaini A.S., Montana C.C. Valsalva retinopathy in pregnancy: a case report. *J. Med. Case Reports*. 2008. 2. 101. doi: 10.1186/1752-1947-2-101.

4. Albano B., Gandolfo C., Del Sette M. Post-coital intra-cerebral venous hemorrhage in a 78-year-old man with jugular valve incompetence: a case report. *J. Med. Case Reports*. 2010. 4. 225. doi: 10.1186/1752-1947-4-225.
5. Alosco M.L., Brickman A.M., Spitznagel M.B. et al. Independent and interactive effects of blood pressure and cardiac function on brain volume and white matter hyperintensities in heart failure. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2013. 7. 336-343. doi: 10.1016/j.jash.2013.04.011.
6. Altamura C., Scarscia F., Quattrocchi C.C. et al. Regional MRI diffusion, white-matter hyperintensities, and cognitive function in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J. Clin. Neurol.* 2016. 12. 201-208. doi: 10.3988/jcn.2016.12.2.201.
7. An J.Y., Quarles E.K., Mekvanich S. et al. Rapamycin treatment attenuates age-associated periodontitis in mice. *Geroscience*. 2017. 39. 457-463. doi: 10.1007/s11357-017-9994-6.
8. Arbeille P., Fomina G., Roumy J., Alferova I., Tobal N., He-rault S. Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins during short- and long-term head-down tilt and spaceflights. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2001. 86. 157-168. doi: 10.1007/s004210100473.
9. Armstrong P.J., Sutherland R., Scott D.H. The effect of position and different manoeuvres on internal jugular vein diameter size. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1994. 38. 229-231. doi: 10.1111/j.1399-6576.1994.tb03879.x.
10. Arvanitakis Z., Capuano A.W., Leurgans S.E. et al. The relationship of cerebral vessel pathology to brain microinfarcts. *Brain Pathol.* 2017. 27. 77-85. doi: 10.1111/bpa.12365.
11. Arvanitakis Z., Leurgans S.E., Barnes L.L. et al. Microin-farct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke*. 2011. 42. 722-727. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595082; Fulop G.A., Tarantini S., Yabluchanskiy A. et al. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment. *AJP-Heart Circ. Physiol.* doi: 10.1152/ajp-heart.00776.2018. Downloaded from journals.physiology.org/journal/ajpheart (195.016.078.094) on July 27, 2021.
12. Ashpole N.M., Logan S., Yabluchanskiy A. et al. IGF-1 has sexually dimorphic, pleiotropic, and time-dependent effects on health-span, pathology, and lifespan. *Geroscience*. 2017. 39. 129-145. doi: 10.1007/s11357-017-9971-0.
13. Atwood C.S., Hayashi K., Meethal S.V., Gonzales T., Bowen R.L. Does the degree of endocrine dyscrasia post-reproduction dictate post-reproductive lifespan? Lessons from semelparous and iteroparous species. *Geroscience*. 2017. 39. 103-116. doi: 10.1007/s11357-016-9955-5.
14. Auletta L., Greco A., Albanese S., Meomartino L., Salvatore M., Mancini M. Original research: feasibility and safety of two surgical techniques for the development of an animal model of jugular vein occlusion. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2017. 242. 22-28. doi: 10.1177/1535370216657446.
15. Bailey-Downs L.C., Mitschelen M., Sosnowska D. et al. Liver-specific knockdown of IGF-1 decreases vascular oxidative stress resistance by impairing the Nrf2-dependent antioxidant response: a novel model of vascular aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012. 67A. 313-329. doi: 10.1093/gerona/glr164.
16. Banki E., Sosnowska D., Tucsek Z. et al. Age-related decline of autocrine pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide impairs angiogenic capacity of rat cerebrovascular endothelial cells. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015. 70. 665-674. doi: 10.1093/gerona/glu116.
17. Bateman G.A. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics? *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008. 29. 198-203. doi: 10.3174/ajnr.A0739.
18. Bateman G.A. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology*. 2002. 44. 740-748. doi: 10.1007/s00234-002-0812-0.
19. Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P., Wang Y., Lovett E.C. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology*. 2008. 50. 491-497. doi: 10.1007/s00234-008-0374-x.
20. Beer C., Ebenezer E., Fenner S., Lautenschlager N.T., Arnolda L., Flicker L., Almeida O.P. Contributors to cognitive impairment in congestive heart failure: a pilot case-control study. *Intern. Med. J.* 2009. 39. 600-605. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01790.x.
21. Beggs C.B. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis. *BMC Med.* 2013. 11. 142. doi: 10.1186/1741-7015-11-142.
22. Beggs C., Chung C.P., Bergsland N. et al. Jugular venous reflux and brain parenchyma volumes in elderly patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol.* 2013. 13. 157. doi: 10.1186/1471-377-13-157.
23. Belghali M., Chastan N., Cignetti F., Davenne D., Decker L.M. Loss of gait control assessed by cognitive-motor dual-tasks: pros and cons in detecting people at risk of developing Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Geroscience*. 2017. 39. 305-329. doi: 10.1007/s11357-017-9977-7.
24. Belov P., Magnano C., Krawiecki J. et al. Age-related brain atrophy may be mitigated by internal jugular vein enlargement in male individuals without neurologic disease. *Phlebology*. 2017. 32. 125-134. doi: 10.1177/0268355516633610.
25. Bennis M.T., Schneider A., Victoria B. et al. The role of transplanted visceral fat from the long-lived growth hormone receptor knockout mice on insulin signaling. *Geroscience*. 2017. 39. 51-59. doi: 10.1007/s11357-017-9957-y.
26. Benveniste H., Lee H., Volkow N.D. The glymphatic pathway: waste removal from the CNS via cerebrospinal fluid transport. *Neuroscientist*. 2017. 23. 454-465. doi: 10.1177/1073858417691030.
27. Bérczi V., Molnár A.A., Apor A. et al. Non-invasive assessment of human large vein diameter, capacity, distensibility and ellipticity in situ: dependence on anatomical location, age, body position and pressure. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005. 95. 283-289. doi: 10.1007/s00421-005-0002-y.
28. Bernier M., Wahl D., Ali A. et al. Resveratrol supplementation confers neuroprotection in cortical brain tissue of non-human primates fed a high-fat/sucrose diet. *Aging (Albany NY)*. 2016. 8. 899-916. doi: 10.18632/aging.100942.
29. Bilston L.E., Fletcher D.F., Brodbelt A.R., Stoodley M.A. Arterial pulsation-driven cerebrospinal fluid flow in the perivascular space: a computational model. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 2003. 6. 235-241. doi: 10.1080/10255840310001606116.
30. Ble A., Ranzini M., Zurlo A. et al. Leukoaraiosis is associated with functional impairment in older patients with Alzheimer's disease but not vascular dementia. *J. Nutr. Health Aging*. 2006. 10. 31-35.
31. Blodgett J.M., Theou O., Howlett S.E., Rockwood K. A frailty index from common clinical and laboratory tests predicts increased risk of death across the life course. *Geroscience*. 2017. 39. 447-455. doi: 10.1007/s11357-017-9993-7.

32. Bouvy W.H., Kuijff H.J., Zwanenburg J.J. et al.; Utrecht Vascular Cognitive Impairment (VCI) Study group. Abnormalities of cerebral deep medullary veins on 7 Tesla MRI in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a pilot study. *J. Alzheimers Dis.* 2017. 57. 705-710. doi: 10.3233/JAD-160952.
33. Brinker T., Stopa E., Morrison J., Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS.* 2014. 11. 10. doi: 10.1186/2045-8118-11-10.
34. Brown W.R., Moody D.M., Challa V.R., Thore C.R., Anstrom J.A. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis. *J. Neurol. Sci.* 2002. 203-204. 159-163. doi: 10.1016/S0022-510X(02)00283-6.
35. Brundel M., de Bresser J., van Dillen J.J., Kappelle L.J., Biesseles G.J. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012. 32. 425-436. doi: 10.1038/jcbfm.2011.200.
36. Caldas J.R., Panerai R.B., Haunton V.J. et al. Cerebral blood flow autoregulation in ischemic heart failure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017. 312. R108-R113. doi: 10.1152/ajp-regu.00361.2016.
37. Chai C., Wang Z., Fan L. et al. Increased number and distribution of cerebral microbleeds is a risk factor for cognitive dysfunction in hemodialysis patients: a longitudinal study. *Medicine (Baltimore).* 2016. 95. e2974. doi: 10.1097/MD.0000000000002974.
38. Chapman-Davies A., Lazarevic A. Valsalva maculopathy. *Clin. Exp. Optom.* 2002. 85. 42-45. doi: 10.1111/j.1444-0938.2002.tb03071.x.
39. Cheung C.Y., Ong Y.T., Ikram M.K. et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014. 10. 135-142. doi: 10.1016/j.jalz.2013.06.009.
40. Childs B.G., Baker D.J., Wijshake T. et al. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science.* 2016. 354. 472-477. doi: 10.1126/science.aaf6659.
41. Choi B.R., Kim J.S., Yang Y.J. et al. Factors associated with decreased cerebral blood flow in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2006. 97. 13651369. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.059.
42. Chung C.P., Beggs C., Wang P.N. et al. Jugular venous reflux and white matter abnormalities in Alzheimer's disease: a pilot study. *J. Alzheimers Dis.* 2014. 39. 601-609. doi: 10.3233/JAD-131112.
43. Chung C.P., Cheng C.Y., Zivadinov R. et al. Jugular venous reflux and plasma endothelin-1 are associated with cough syncope: a case control pilot study. *BMC Neurol.* 2013. 13. 9. doi: 10.1186/1471-2377-13-9.
44. Chung C.P., Hu H.H. Pathogenesis of leukoaraiosis: role of jugular venous reflux. *Med. Hypotheses.* 2010. 75. 85-90. doi: 10.1016/j.mehy.2010.01.042.
45. Chung C.P., Lin Y.J., Chao A.C. et al. Jugular venous hemodynamic changes with aging. *Ultrasound Med. Biol.* 2010. 36. 1776-1782. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.006.
46. Coffman J.A., Torello M.W., Bornstein R.A. et al. Leukoaraiosis in asymptomatic adult offspring of individuals with Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry.* 1990. 27. 1244-1248. doi: 10.1016/0006-3223(90)90422-X.
47. Comi G., Battaglia M.A., Bertolotto A. et al. Italian multicentre observational study of the prevalence of CCSVI in multiple sclerosis (CoSMo study): rationale, design, and methodology. *Neurol. Sci.* 2013. 34. 1297-1307. doi: 10.1007/s10072-012-1269-5.
48. Cornwell W.K. 3rd, Levine B.D. Patients with heart failure with reduced ejection fraction have exaggerated reductions in cerebral blood flow during upright posture. *JACC Heart Fail.* 2015. 3. 176-179. doi: 10.1016/j.jchf.2014.10.006.
49. Coutinho E., Silva A.M., Freitas C., Santos E. Graves disease presenting as pseudotumor cerebri: a case report. *J. Med. Case Reports.* 2011. 5. 68. doi: 10.1186/1752-1947-5-68.
50. Crawford P.M., West C.R., Chadwick D.W., Shaw M.D. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1986. 49. 1-10. doi: 10.1136/jnnp.49.1.1.
51. Csiszar A., Gautam T., Sosnowska D. et al. Caloric restriction confers persistent antioxidative, pro-angiogenic, and anti-inflammatory effects and promotes anti-aging miRNA expression profile in cerebrovascular endothelial cells of aged rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014. 307. H292-H306. doi: 10.1152/ajp-heart.00307.2014.
52. Csiszar A., Labinskyy N., Jimenez R. et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory vasoprotective effects of caloric restriction in aging: role of circulating factors and SIRT1. *Mech. Ageing Dev.* 2009. 130. 518-527. doi: 10.1016/j.mad.2009.06.004.
53. Csiszar A., Labinskyy N., Smith K., Rivera A., Orosz Z., Ungvari Z. Vasculoprotective effects of anti-tumor necrosis factor- β treatment in aging. *Am. J. Pathol.* 2007. 170. 388-698. doi: 10.2353/ajpath.2007.060708.
54. Csiszar A., Sosnowska D., Wang M. et al. Age-associated proinflammatory secretory phenotype in vascular smooth muscle cells from the non-human primate *Macaca mulatta*: reversal by resveratrol treatment. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012. 67. 811-820. doi: 10.1093/gerona/glr228.
55. Csiszar A., Tarantini S., Fülöp G.A. et al. Hypertension impairs neurovascular coupling and promotes microvascular injury: role in exacerbation of Alzheimer's disease. *Geroscience.* 2017. 39. 359-372. doi: 10.1007/s11357-017-9991-9.
56. Csiszar A., Ungvari Z., Edwards J.G. et al. Aging-induced phenotypic changes and oxidative stress impair coronary arteriolar function. *Circ. Res.* 2002. 90. 1159-1166. doi: 10.1161/01.RES.0000020401.61826.EA.
57. Csiszar A., Ungvari Z., Koller A., Edwards J.G., Kaley G. Aging-induced proinflammatory shift in cytokine expression profile in coronary arteries. *FASEB J.* 2003. 17. 1183-1185. doi: 10.1096/fj.02-1049jfe.
58. Csiszar A., Ungvari Z., Koller A., Edwards J.G., Kaley G. Proinflammatory phenotype of coronary arteries promotes endothelial apoptosis in aging. *Physiol. Genomics.* 2004. 17. 21-30. doi: 10.1152/physiolgenomics.00136.2003.
59. Dawson J.W. XVIII. The histology of disseminated sclerosis. *Trans. R. Soc. Edinb.* 1916. 50. 517-740. doi: 10.1017/S0080456800027174.
60. Deepa S.S., Bhaskaran S., Espinoza S. et al. A new mouse model of frailty: the Cu/Zn superoxide dismutase knockout mouse. *Geroscience.* 2017. 39. 187-198. doi: 10.1007/s11357-017-9975-9.
61. dela Paz N.G., D'Amore P.A. Arterial versus venous endothelial cells. *Cell Tissue Res.* 2009. 335. 5-16. doi: 10.1007/s00441-008-0706-5.
62. Dhanger S., Vaidyanathan B., Tripathy D.K. Internal jugular venous valve: Well-known but mostly neglected. *Indian J. Anaesth.* 2016. 60. 602-603. doi: 10.4103/0019-5049.187813.
63. Dichgans M., Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circ. Res.* 2017. 120. 573-591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.

64. Doepp F., Schreiber S.J., von Münster T. et al. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns. *Neuroradiology*. 2004. 46. 565-570. doi: 10.1007/s00234-004-1213-3.
65. Egemen E., Solaroglu I. Anatomy of Cerebral Veins and Dural Sinuses. In: *Primer on Cerebrovascular Diseases*, 2nd ed., edited by Caplan L.R., Leary M.C., Thomas A.J., Zhang J.H., Biller J., Lo E.H., and Yenari M. London: Academic, 2017.
66. Eide P.K., Pripp A.H. Increased prevalence of cardiovascular disease in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients compared to a population-based cohort from the HUNT3 survey. *Fluids Barriers CNS*. 2014. 11. 19. doi: 10.1186/2045-8118-11-19.
67. Espay A.J., Da Prat G.A. et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Ann. Neurol*. 2017. 82. 503-513. doi: 10.1002/ana.25046.
68. Fang Y., McFadden S., Darcy J. et al. Differential effects of early-life nutrient restriction in long-lived GHR-KO and normal mice. *Geroscience*. 2017. 39. 347-356. doi: 10.1007/s11357-017-9978-6.
69. Farkas E., Luiten P.G. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog. Neurobiol*. 2001. 64. 575-611. doi: 10.1016/S0301-0082(00)00068-X.
70. Fisher J., Vaghaiwalla F., Tsitlik J. et al. Determinants and clinical significance of jugular venous valve competence. *Circulation*. 1982. 65. 188-196. doi: 10.1161/01.CIR.65.1.188.
71. Fronek A., Criqui M.H., Denenberg J., Langer R.D. Common femoral vein dimensions and hemodynamics including Valsalva response as a function of sex, age, and ethnicity in a population study. *J. Vasc. Surg*. 2001. 33. 1050-1056. doi: 10.1067/mva.2001.113496.
72. Fukazawa K., Aguina L., Pretto E.A. Jr. Internal jugular valve and central catheter placement. *Anesthesiology*. 2010. 112. 979. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d436de.
73. Fulop G.A., Kiss T., Tarantini S. et al. Nrf2 deficiency in aged mice exacerbates cellular senescence promoting cerebrovascular inflammation. *Geroscience*. 2018. 40. 513-521. doi: 10.1007/s11357-018-0047-6.
74. Fulop G.A., Ramirez-Perez F.I., Kiss T. et al. IGF-1 deficiency promotes pathological remodeling of cerebral arteries: a potential mechanism contributing to the pathogenesis of intracerebral hemorrhages in aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2019. 74. 446-454. doi: 10.1093/gerona/gly144.
75. Gascho J.A., Fanelli C., Zelis R. Aging reduces venous distensibility and the venodilatory response to nitroglycerin in normal subjects. *Am. J. Cardiol*. 1989. 63. 1267-1270. doi: 10.1016/0002-9149(89)90188-4.
76. Georgiadis D., Sievert M., Cencetti S. et al. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. *Eur. Heart J*. 2000. 21. 407-413. doi: 10.1053/euhj.1999.1742.
77. Gold G., Giannakopoulos P., Herrmann F.R., Bouras C., Kövari E. Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia. *Brain* 2007. 130. 2830-2836. doi: 10.1093/brain/awm228.
78. Gopinath B., Flood V.M., Wang J.J., Rochtchina E., Wong T.Y., Mitchell P. Is quality of diet associated with the microvasculature? An analysis of diet quality and retinal vascular calibre in older adults. *Br. J. Nutr*. 2013. 110. 739-746. doi: 10.1017/S0007114512005491.
79. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011. 42. 2672-2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
80. Grant C.D., Jafari N., Hou L. et al. A longitudinal study of DNA methylation as a potential mediator of age-related diabetes risk. *Geroscience*. 2017. 39. 475-489. doi: 10.1007/s11357-017-0001-z.
81. Grimmig B., Kim S.H., Nash K., Bickford P.C., Douglas Shytle R. Neuroprotective mechanisms of astaxanthin: a potential therapeutic role in preserving cognitive function in age and neurodegeneration. *Geroscience*. 2017. 39. 19-32. doi: 10.1007/s11357-017-9958-x.
82. Gruhn N., Larsen F.S., Boesgaard S. et al. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke*. 2001. 32. 2530-2533. doi: 10.1161/hs1101.098360.
83. Han H.C. Twisted blood vessels: symptoms, etiology and biomechanical mechanisms. *J. Vasc. Res*. 2012. 49. 185-197. doi: 10.1159/000335123.
84. Hanif S., Abodunde O., Ali Z., Pidgeon C. Age related outcome in acute subdural haematoma following traumatic head injury. *Ir. Med. J*. 2009. 102. 255-257.
85. Hartmann D.A., Hyacinth H.I., Liao F.F., Shih A.Y. Does pathology of small venules contribute to cerebral microinfarcts and dementia? *J. Neurochem*. 2018. 144. 517-526. doi: 10.1111/jnc.14228.
86. He L., Vanlandewijck M., Mäe M.A. et al. Single-cell RNA sequencing of mouse brain and lung vascular and vessel-associated cell types. *Sci. Data*. 2018. 5. 180160. doi: 10.1038/sdata.2018.160.
87. Hemmerlyckx B., Emmerechts J., Bovill E.G., Hoylaerts M.F., Lijnen H.R. Effect of ageing on the murine venous circulation. *Histochem. Cell Biol*. 2012. 137. 537-546. doi: 10.1007/s00418-012-0913-8.
88. Hernandez J.P., Franke W.D. Effects of a 6-mo endurance-training program on venous compliance and maximal lower body negative pressure in older men and women. *J. Appl. Physiol*. 2005. 99. 1070-1077. doi: 10.1152/jappphysiol.01169.2004.
89. Hilal S., Saini M., Tan C.S. et al. Cerebral microbleeds and cognition: the epidemiology of dementia in Singapore study. *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord*. 2014. 28. 106-112. doi: 10.1097/WAD.0000000000000015.
90. Hooghiemstra A.M., Bertens A.S., Leeuwis A.E. et al.; Heart-Brain Connection Consortium. The missing link in the pathophysiology of vascular cognitive impairment: design of the Heart-Brain Study. *Cerebrovasc. Dis. Extra*. 2017. 7. 140-152. doi: 10.1159/000480738.
91. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid. *Sci. Transl. Med*. 2012. 4. 147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.
92. Inano S., Itoh D., Takao H. et al. High signal intensity in the dural sinuses on 3D-TOF MR angiography at 3.0 T. *Clin. Imaging*. 2010. 34. 332-336. doi: 10.1016/j.clinimag.2009.06.028.
93. Jackson S.E., Redeker A., Arens R. et al. CMV immune evasion and manipulation of the immune system with aging. *Geroscience*. 2017. 39. 273-291.
94. Jacobs H.I., Clerx L., Gronenschild E.H., Aalten P., Verhey F.R. White matter hyperintensities are positively associated with cortical thickness in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 2014. 39. 409-422. doi: 10.3233/JAD-131232.
95. Jahrling J.B., Lin A.L., DeRosa N. et al. mTOR drives cerebral blood flow and memory deficits in LDLR^{-/-} mice modeling atherosclerosis and vascular cognitive impairment. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2018. 38. 58-74. doi: 10.1177/0271678X17705973.

96. Jang J., Kim B.S., Kim B.Y. et al. Reflux venous flow in dural sinus and internal jugular vein on 3D time-of-flight MR angiography. *Neuroradiology*. 2013. 55. 1205-1211. doi: 10.1007/s00234-013-1239-5.
97. Jefferson A.L., Himali J.J., Beiser A.S. et al. Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010. 122. 690-697. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.905091.
98. Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem. Res.* 2015. 40. 2583-2599. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6.
99. Jin B.J., Smith A.J., Verkman A.S. Spatial model of convective solute transport in brain extracellular space does not support a "glymphatic" mechanism. *J. Gen. Physiol.* 2016. 148. 489-501. doi: 10.1085/jgp.201611684.
100. Jorgensen D.R., Shaaban C.E., Wiley C.A. et al. A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: an invited review. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018. 314. H1117-H1136. doi: 10.1152/ajp-heart.00535.2017.
101. Juurlink B.H. Is there a pulse wave encephalopathy component to multiple sclerosis? *Curr. Neurovasc. Res.* 2015. 12. 199-209. doi: 10.2174/1567202612666150311113205.
102. Kandel B.M., Avants B.B., Gee J.C. et al. White matter hyperintensities are more highly associated with preclinical Alzheimer's disease than imaging and cognitive markers of neurodegeneration. *Alzheimers Dement. (Amst)*. 2016. 4. 18-27. doi: 10.1016/j.dadm.2016.03.001.
103. Kang Y., Kim E., Kim J.H. et al. Time of flight MR angiography assessment casts doubt on the association between transient global amnesia and intracranial jugular venous reflux. *Eur. Radiol.* 2015. 25. 703-709. doi: 10.1007/s00330-014-3448-7.
104. Keith J., Gao F.Q., Noor R. et al. Collagenosis of the deep medullary veins: an underrecognized pathologic correlate of white matter hyperintensities and periventricular infarction? *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2017. 76. 299-312. doi: 10.1093/jnen/nlx009.
105. Shaaban C.E., Aizenstein H.J., Jorgensen D.R. et al.; LIFE Study Group. In vivo imaging of venous side cerebral small-vessel disease in older adults: an MRI method at 7T. *AJNR: Am. J. Neuroradiol.* 2017. 38. 1923-1928. doi: 10.3174/ajnr.A5327.
106. <https://biopax.ru/articles/gesperidin/>

Отримано/Received 15.09.2021

Рецензовано/Revised 02.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 06.10.2021 ■

M.M. Oros, M.M. Oros Jr
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Venous discirculation and cognitive impairment

Abstract. This article considers the aging impact on the functional and structural integrity of venous cerebral circulation from the standpoint of potential mechanisms involved in the pathogenesis of neurodegeneration and cognitive decline. It was reported about venous collagenosis in the brain with apparent leukoaraiosis that demonstrates the participation of pathological re-structure of the venous wall in impairment of white matter both in natural aging and in Alzheimer's disease. It is likely that due to an age-related decrease in elasticity, the internal jugular vein loses its compensatory ability to increase transmural pressure and there-

fore results in venous hypertension in the cerebral venous system. Diosminum increases the tone of venous and lymphatic vessels, decreases venous and lymphatic stasis, strengthens the capillary walls and reduces their permeability, has anti-inflammatory, antiedemic, and analgesic effects, improves microcirculation and tissue trophicity, prevents thrombosis. Hesperidin strengthens the walls of small vessels that reduces their permeability and therefore decreases the edemas.

Keywords: venous discirculation; venous tension; diosminum; Flego

УДК 612.017.1:616-008.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.6.2021.242236>

Мальцев Д.В., Мельник Л.І., Мальцева І.А.

Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, клініка «Vivere», м. Київ, Україна

Клінічний випадок природженої CMV-нейроінфекції в дитини з вибіркоvim дефіцитом IgA

Резюме. Вважають, що природжена CMV-інфекція має місце щонайменше у 1 % немовлят, хоча результати останніх клінічних досліджень вказують на питому вагу зазначених уражень на рівні 8 % випадків серед усіх новонароджених. Тяжкість клінічних симптомів ураження нервової системи CMV-етіології залежить від терміну внутрішньоутробного інфікування. При ранньому інфікуванні, протягом першого триместру внутрішньоутробного періоду, коли відбувається закладка головного мозку, розвиваються тяжкі вади центральної нервової системи, включаючи аненцефалію, поренцефалію, шизенцефалію, лісенцефалію, мікрополігірію та пахігірію. При більш пізньому зараженні, протягом 2–3-го триместру вагітності, відзначають більш легкі прояви: вентрикуломегалію, порушення мієлінізації білої речовини мозку, кісти в полюсах скроневих часток, гіпогенезію мозолистого тіла, перивентрикулярні кальцифікати та ураження кохлеовестибулярних нервів. В статті наведено історію хвороби хлопчика віком 5 років з типовими клініко-інструментальними ознаками природженої CMV-інфекції. У дитини відзначались глибокий спастичний тетрапарез, тяжка затримка психомовленнєвого розвитку, рефрактерний епілептичний синдром із поліморфними нападами, порушення роботи тазових органів, унеможливлення самостійного пересування. МРТ головного мозку демонструвала типові радіологічні ознаки природженої CMV-інфекції: кортикальну атрофію, вентрикуломегалію, перивентрикулярний гліоз, поля демієлінізації в білій речовині півкуль, кісти в полюсах скроневих часток, гіпоплазію мозолистого тіла. Протягом періоду новонародженості відзначалися специфічні IgM до CMV у сироватці крові. ПЛР лейкоцитів крові виявила ДНК CMV у дитини в 5-річному віці на момент звернення в клініку за медичною допомогою. Ця інфекція призводила до генералізованої лімфаденопатії, гепатоспленомегалії, тромбоцитопенії та лімфоцитозу. Оцінка імунного статусу показала наявність вибіркового дефіциту IgA, з чим пов'язали розвиток цієї опортуністичної інфекції. Обговорені типові помилки при клінічному веденні дітей із природженою CMV-інфекцією та шляхи їх уникнення.

Ключові слова: природжена CMV-інфекція; вибіркоvim дефіцит IgA; валганцикловір; імуноterapia

Вважають, що природжена CMV-інфекція має місце щонайменше у 1 % немовлят [12], хоча результати останніх клінічних досліджень вказують на питому вагу зазначених уражень на рівні 8 % випадків серед усіх новонароджених [14]. У 10 % уражених дітей ця форма інфекції спочатку має безсимптомний перебіг, що ускладнює ранню клінічну діагностику [27].

Тяжкість природженої CMV-нейроінфекції широко варіює — від легких до тяжких, несумісних із життям уражень нервової системи [1, 3, 6]. Розрізняють симп-

томну й асимптомну природжену CMV-інфекцію за наявністю клінічних проявів протягом першого місяця постнатального періоду. А.У. Yamamoto зі співавт. провели скринінг 12 195 новонароджених. Природжена CMV-інфекція відзначалась в 1 % випадків, причому у 10 % таких дітей мав місце безсимптомний перебіг протягом неонатального періоду [27]. D. Yilmaz Çiftoglan і F. Vardar вказують: застосування сучасних методів діагностики дозволило встановити, що близько 90 % дітей із природженою CMV-інфекцією є асимптомними

на першому місяці життя, однак в подальшому в них можуть розвиватися ознаки відставання у фізичному та психічному розвитку, а також нейросенсорна приглухуватість [11].

Отже, відсутність ранніх клінічних провів не означає, що у дітей з асимптомною нейроінфекцією немає нейровізуалізаційних і патоморфологічних ознак ураження головного мозку на момент народження, як і того, що в подальшому в них не будуть розвиватися клінічні прояви неврологічного дефіциту. Як зазначають J. López-Pisón зі співавт., 10–15 % випадків асимптомної в перший місяць позаутробного життя природженої CMV-інфекції асоційовані з підвищеним ризиком відтермінованих порушень здоров'я, здебільшого сенсоневральної приглухуватості, зниження гостроти зору і затримки психомоторного розвитку дитини, ознаки яких виявляються в середньому через 6–9 місяців [16]. У дослідженні DECIBEL за участю 179 дітей показана питома вага природженої CMV-інфекції на рівні 8 %, причому у 23 % випадків згодом розвивалося порушення слуху [14].

C.L. Townsend зі співавт. у популяційному дослідженні показали, що тяжкі клінічні наслідки і залишкові явища середньої тяжкості відзначаються в 11 % випадків природженої CMV-інфекції. Якщо у разі первинної інфекції у матері симптоми помітні вже в період новонародженості, то при реактивації CMV під час вагітності неврологічні розлади у вигляді затримки психічного розвитку дитини можуть діагностуватися запізно, в дошкільному або шкільному віці [23].

Найчастіше у разі природженої CMV-інфекції відзначаються мікроцефалія, жовтяниця, гепатолієнальний синдром, інтерстиційний пневмоніт, вади серця, хоріоретиніт, зниження гостроти зору, нейросенсорна приглухуватість і затримка психічного розвитку дитини [15].

Тяжкість клінічних симптомів ураження нервової системи CMV-етіології залежить від терміну внутрішньоутробного інфікування. О. Рісоне зі співавт., дослідивши 238 вагітних з первинною CMV-інфекцією, показали, що тяжкі клінічні наслідки для нервової системи плода асоційовані переважно з зараженням до 14-го тижня гестації [19]. Здебільшого відзначаються ознаки порушення ембріогенезу мозку, лейкомаляції, кістотворення та паренхіматозної кальцифікації, а також нейросенсорна приглухуватість [21].

При ранньому інфікуванні, протягом першого триместру внутрішньоутробного періоду, коли відбувається закладка головного мозку, розвиваються тяжкі вади центральної нервової системи (ЦНС), включаючи аненцефалію, шизенцефалію, лісенцефалію та пахігірію [9]. При пізнішому зараженні, протягом 2–3-го триместру вагітності, відзначають більш легкі прояви: вентрикуломегалію, порушення мієлінізації білої речовини мозку, кісти в полюсах скроневих часток, гіпогенезію мозолистого тіла, перивентрикулярні кальцифікати й ураження кохлеовестибулярних нервів [20].

Водночас постнатальна CMV-інфекція, набута через грудне молоко, не чинить вираженого негативного впливу на подальший розвиток дитини і стан слухового

аналізатора, як показали B. Vollmer зі співавт. у невеликому дослідженні ($n = 22$) [25].

В даній науковій публікації наведена показова історія хвороби дитини з природженою CMV-нейроінфекцією.

Пацієнт Г., хлопчик, 2015 року народження. Батьки пред'являють скарги на відставання дитини у моторному розвитку, відсутність мовлення, порушення зорового контакту, дисфункцію тазових органів (нетримання сечі), порушений м'язовий тонус у кінцівках, судомні напади.

З анамнезу відомо, що дитина народжена від 1-ї вагітності, яка перебігала з загрозою викидня на 20-му тижні, у зв'язку з чим були призначені прогестини. Поліго були фізіологічними, на 37-му тижні гестації. Маса дитини при народженні становила 3450 г, зріст дорівнював 52 см. За шкалою Апгар — 7 балів. Ранній період онтогенезу мав перебіг із затримкою психомоторного розвитку (голову почав тримати тільки з 9-місячного віку, не навчився сидіти і ходити, не відзначався розвиток мовлення), з приводу чого у віці 1,5 року був встановлений клінічний діагноз дитячого церебрального паралічу. Дебют епілептичних нападів у вигляді генералізованих тоніко-клонічних судомних пароксизмів відбувся в віці 1 міс. Тоді ж ідентифікували специфічні IgM до CMV у сироватці крові, однак протівірусну терапію хворий не отримував. На фоні призначених протиепілептичних препаратів (вальпроєва кислота, леветирacetам) спостерігалась тимчасова ремісія з подальшим відновленням епінападів з переважанням простих і складних парціальних пароксизмів.

При фізикальному огляді шкірні покриви блідо-рожевого кольору, чисті. При пальпації відзначаються збільшені рухомі лімфатичні вузли в підщелепній, передньо- і задньошийних ділянках, пахвинній і паховій зонах. В легенях вислуховується везикулярне дихання з обох боків. Серцеві тони ритмічні, чисті, звучні. При пальпації живота печінка і селезінка виходять на 1 см з-під реберних дуг. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Ультразвукове дослідження імунних органів та органів черевної порожнини підтвердило наявність генералізованої лімфаденопатії та гепатоспленомегалії.

При неврологічному огляді на момент звернення свідомість дитини ясна. Зоровий контакт відсутній, на звернене мовлення майже не реагує. Самостійної мовленнєвої активності немає. Інструкцій не виконує. Самостійно тримає голову, однак без допомоги не може сидіти. Обсяг активних рухів у верхніх та нижніх кінцівках різко скорочений, пасивні рухи можливі у повному обсязі. Сухожилльні та періостальні рефлексі різко дифузно посилені, викликаються з розширених рефлексогенних зон. Позитивний симптом Бабінського з обох боків. Тонус м'язів посилений за спастичним типом як у верхніх, так і в нижніх кінцівках. Клонус стоп і колінних чашечок. Сила м'язів знижена в ногах до 2 балів, в руках — до 3 балів. Координаторні проби виконати неможливо через грубі рухові розлади в кінцівках. Роботу тазових органів не контролює. Самостійне пересування унеможливлено.

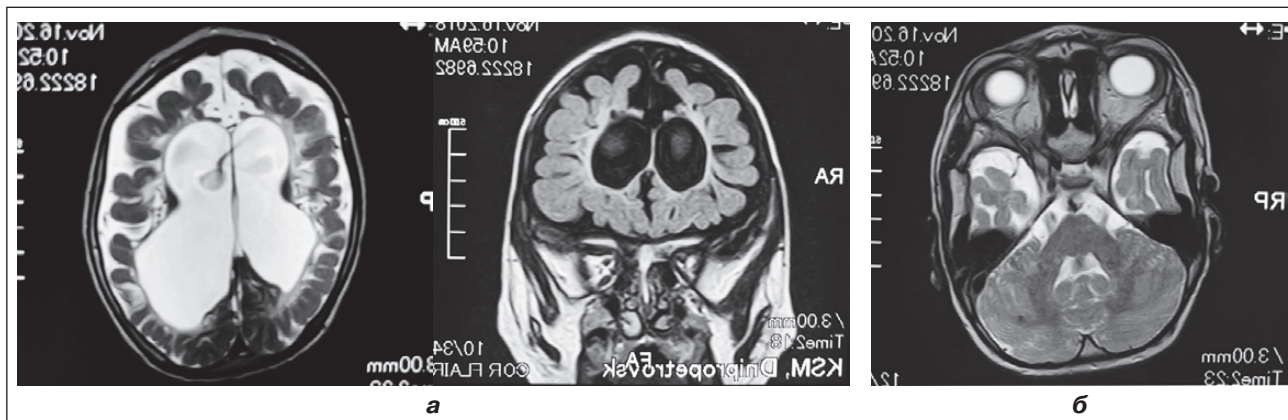


Рисунок 1. МРТ головного мозку пацієнта Г., що демонструє вентрикуломегалію, демієлінізацію й атрофію кори головного мозку (горизонтальна проєкція, T2-зважений режим) (а; зліва), гіпогенезію мозолистого тіла та перивентрикулярний гліоз (коронарна проєкція, режим FLAIR) (а; справа) та кісти в полюсах скроневих часток (коронарна проєкція, режим FLAIR) (б)

На ЕЕГ відзначається дифузне сповільнення біоелектричної активності кори головного мозку та реєструється епілептиформна активність, переважно в лобно-скроневих відділах, у вигляді множинних спайок і комплексів «пік — гостра хвиля». На МРТ головного мозку присутні типові радіологічні ознаки природженої CMV-інфекції (кортикальна атрофія, вентрикуломегалія, перивентрикулярний гліоз, поля демієлінізації в білій речовині півкуль, кісти в полюсах скроневих часток, гіпоплазія мозолистого тіла) [7, 8] (рис. 1).

За даними загального аналізу крові відзначалися легка тромбоцитопенія (110 формених елементів $\times 10^9/\text{л}$), абсолютний і відносний лімфоцитоз та моноцитоз, нормальна ШОЕ.

Проведено ПЛР лейкоцитів крові з видоспецифічними праймерами HSV1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, аденовірусів, кору, краснухи, ентеровірусів, TTV, парвовірусу B19, вірусів гепатиту B, C, D і G, *Toxoplasma gondii*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в лабораторії нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені А.П. Ромоданова. За результатами цих досліджень ідентифікували ДНК CMV у невеликій кількості — близько 10 тисяч вірусних частинок у пробі, що свідчило про реактивацію вірусу з персистуючого стану. У матері дитини виявили персистуючу CMV-інфекцію за даними ПЛР сечі, однак не сироватки крові, що вказувало на безсимптомне носійство і наштовхувало на думку про контактний механізм зараження дитини вірусом крізь плодові оболонки під час внутрішньоутробного періоду.

Імунологічне дослідження включало вивчення показників загального аналізу крові, субпопуляційного складу лімфоцитів із застосуванням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр Epics XL, США) і методу непрямой імуофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з двома або трьома мітками (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3—CD19+, CD3—CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+) (реактиви Beckman Coulter, США). Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням показника фагоцитозу,

фагоцитарного індексу, кількості активних фагоцитів і фагоцитарної ємності крові. Сироваткові концентрації імуноглобулінів основних класів (M, G, A) визначали за результатами простої радіальної імунодифузії за Манчіні. Концентрацію класів IgE, IgD та субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) в сироватці крові вимірювали за допомогою імуоферментного аналізу («Вектор-Бест», Російська Федерація). Активність мієлопероксидази нейтрофілів оцінювали імуоферментним методом в лабораторії нейроімунології Інституту нейрохірургії імені А.П. Ромоданова. Там також проводили НСТ-тест. Концентрацію манозозв'язуючого лектину в сироватці крові визначали методом ELISA в Німеччині за допомогою лабораторії доктора Редгера.

За результатами імунологічного дослідження виявлено ознаки вибіркового дефіциту IgA (сироваткова концентрація на рівні $0,26$ г/л при нормі $0,6$ – $2,5$ г/л) за відсутності інших значущих порушень у проведеному обсязі імунологічних досліджень. Повторне дослідження виявило сироваткову концентрацію IgA на рівні $0,29$ г/л, що підтверджувало попередню думку про вибіркового дефіцит даного класу антитіл. Цей імунодефіцит зустрічається в популяції з частотою 1 випадок на 500 мешканців і супроводжується зниженням резистентності до CMV [5]. Отже, дослідники дійшли висновку, що дитина через вибіркового дефіцит IgA була аномально сприйнятливою до вірусу, що потенційно могло уможливити і суттєво полегшити контактне зараження протягом внутрішньоутробного періоду онтогенезу. На принципово важливу роль природжених аномалій імунітету в розвитку CMV-інфекції плода вказали T. Tomasik зі співавт. [22]. Згідно з цим Y. Wada зі співавт. описали клінічний випадок прогресуючого перебігу хронічної реактивованої CMV-інфекції в дитини з вибірковим дефіцитом IgA, що зрештою призвело до розвитку інтерстиційного пневмоніту, ентероколіту, автоімунної гемолітичної анемії, гемофагоцитарного синдрому [26].

Отримані клінічні та параклінічні дані дозволили встановити такий діагноз пацієнту Г.: вибіркового дефіцит IgA, парціальна форма: енцефалопатія як наслідок

природженої CMV-нейроінфекції з проявами кортикальної атрофії, вентрикуломегалії, гіпогенезії мозолистого тіла, перивентрикулярного гліозу, демієлінізації, кіст у полюсах скроневих часток: спастичний глибокий тетрапарез, тяжкий епілептичний синдром з частими поліморфними пароксизмами, глибока затримка психомовленнєвого розвитку, порушення функції тазових органів, неможливість самотійно пересуватися; хронічна реактивована постанатальна CMV-інфекція (ПЛР лейкоцити крові +) з картиною генералізованої лімфаденопатії, гепатолієнального синдрому, тромбоцитопенії, персистуючого лімфомоноцитозу.

Пацієнту призначена тривала терапія валіновим ефіром ганцикловіру в дозі 450 мг двічі на добу перорально для усунення вірусемії, сформованої CMV, згідно з результатами дослідження D.Y. Çiftoglan, F. Vardar [11] та чинними українськими рекомендаціями з лікування герпесвірусних інфекцій [2]. Для компенсації вибіркового дефіциту IgA і запобігання розвитку інших проявів цього імунodefіциту застосовували нормальний в/в імуноглобулін людини в дозі 400 мг/кг/міс. тривалим курсом [3]. З метою компенсації епілептичного синдрому під контролем ЕЕГ було належним чином збільшено дози застосовуваних протиепілептичних препаратів. Відновити неврологічний дефіцит було неможливо через запізнілі звернення за медичною допомогою та некурабельність резидуального дефекту після природженої CMV-нейроінфекції у вигляді тяжкої енцефалопатії.

Дотепер опубліковано чимало досліджень і повідомлень про клінічні випадки, присвячених клініко-інструментальним ознакам природженої CMV-нейроінфекції в дітей, в деяких з яких детально обговорюються симптоми, подібні до тих, що відзначались в пацієнта Г.

V.M. Bosnjak зі співавт., вивчаючи дані 9 дітей з природженою CMV-нейроінфекцією, виділили такі неврологічні прояви: лісенцефалія, пахігірія, полімікрогірія, шизенцефалія, кальцифікація, гіпоплазія мозочка і мозолистого тіла як прояви раннього інфікування та мультифокальна демієлінізація білої речовини півкуль великого мозку і затримка ремієлінізації як наслідок пізнього внутрішньоутробного інфікування. Порушення психомоторного розвитку відзначалось у всіх дітей. У 5 пацієнтів мала місце картина дитячого церебрального паралічу, що могла стати причиною діагностичної помилки. Епілептичний синдром відзначався у 7 із 9 хворих, хоріоретиніт — у 3, а нейросенсорна приглухуватість — у 2 із них [9].

R. Pinillos-Pisón зі співавт., використовуючи виявлення ДНК CMV на фільтруючому папері, що застосовують як скринінговий тест, виділили такі прояви внутрішньоутробної CMV-інфекції: затримка антенатального розвитку, мікроцефалія, нейросенсорна приглухуватість, хоріоретиніт, сповільнення розумового розвитку, розлади поведінки (особливо аутистичного спектра), інтракраніальні кальцифікації, енцефалокластичні порушення, лейкоенцефалопатія, кортикальна дисплазія, мальформації скроневих часток і гіпокампів [20].

M.S. Van der Knaap зі співавт. за допомогою ПЛР ліквору підтвердили природжену CMV-нейроінфекцію у 12 із 22 дітей, у яких запідозрили цю патологію. Найхарактернішою ознакою була демієлінізація у глибинних відділах парієтальних часток, що іноді поєднувалася із патологією звивин. Наявність аномалій розвитку в передньому відділі скроневих часток у вигляді уражень білої речовини, кіст і розширення нижнього рогу бокових шлуночків збільшували ймовірність діагнозу природженої CMV-нейроінфекції [24].

T. Tomasik зі співавт. описали природжену CMV-інфекцію в одного з дизиготних близнюків. У дівчинки відзначались мікроцефалія, атрофія мозку, гідроцефалія й агенезія мозолистого тіла. Рівень ДНК CMV у сечі становив $81,2 \times 10^6$ /мл, у цереброспінальній рідині — $15,4 \times 10^6$ /мл, у крові — $0,38 \times 10^5$ /мл. Концентрація специфічних IgG у сироватці крові становила 308 Од/мл. IgM не відзначались, що свідчило про ареаєктивність організму. У цієї дитини виявили синдром Тернера (моносомію за X-хромосомою), що може пояснити зниження резистентності до опортуністичного вірусу і відсутність інфекції в іншого близнюка, який був хлопчиком [22].

D. Heldenberg, Z. Abudi повідомили про природжений CMV-менінгоенцефаліт у немовляти віком 6 тижнів з анорексією, збудливістю і конвульсіями. Вагітність і пологи були неускладненими. Відзначались IgM до CMV у сироватці крові дитини, які не могли бути отримані трансплацентарно. Покращання відбулося на тлі в/в терапії ацикловіром [13].

D. O'Rourke зі співавт. доповіли про мультифокальну лейкоенцефалопатію та кісти в передніх полюсах скроневих часток як прояв природженої CMV-нейроінфекції у дівчинки віком 1 рік [18].

J. López-Pisón зі співавт. повідомили про дитину віком 3 роки і 8 місяців з відтермінованими симптомами природженої CMV-нейроінфекції у вигляді затримки розвитку, аутизму, мікроцефалії і нейросенсорної приглухуватості. Нейровізуалізація показувала ознаки перивентрикулярної кальцифікації, лейкоенцефалопатії та білатеральних мальформацій у скроневих частках [16].

B. Milewska-Bobula зі співавт. провели лонгітудинальне проспективне дослідження психічного розвитку дітей з м'якими проявами природженої CMV-нейроінфекції (n = 38). В 32 % випадків відзначалася затримка розвитку мовлення, а в 3 % — порушення візуально-моторної інтеграції. В 37 % випадків мала місце підвищена емоційна чутливість, а в 16 % реєструвалися проблеми з адаптацією у школі [17].

C.L. Townsend зі співавт. вивчили наслідки природженої CMV-інфекції у дітей, народжених у Великій Британії та Ірландії (n = 156). В 31 % випадків відзначався нормальний розвиток дитини. М'які, середні і тяжкі наслідки реєструвались у 18, 24 і 14 % випадків відповідно. Смерть мала місце в 13 % випадків. Серед дітей, які вижили, в 27 % випадків розвивалася нейросенсорна приглухуватість [23].

Даний клінічний випадок наочно демонструє важливість своєчасного виявлення ознак CMV-інфекції

для запобігання тяжким ураженням головного мозку в дітей. По-перше, матері дитини не було проведено належного скринінгу на TORCH-інфекції під час планування вагітності. Ідентифікація вогнища інфекції в урогенітальному тракті вказувала на ризик антенатального інфікування. Пригнічення репродуктивної активності CMV в урогенітальній зоні зменшило б ризик інфікування ембріона/плода. Скринінг на TORCH-інфекцію не проводився і під час вагітності, тому не було вжито заходів щодо запобігання інфікуванню плода. По-друге, хоча на першому місяці життя дитини були виявлені специфічні IgM до CMV, даному факту не надали належного значення і пацієнт не отримав необхідну противірусну терапію в ранній період хвороби. Діагностичну значущість ідентифікації IgM до CMV у крові при верифікації діагнозу природженої CMV-інфекції засвідчили D. Heldenberg, Z. Abudi [13]. Ці антитіла не проникають через плаценту і тому є результатом реакції імунної системи саме плода і новонародженого на інфекційний агент. D.Y. Çiftoglan і F. Vardar продемонстрували ефективність раннього призначення валганцикловіру в період новонародженості у разі природженої CMV-інфекції [11]. По-третє, пацієнта спостерігали з діагнозом дитячого церебрального паралічу, неправильно інтерпретуючи наявні клініко-радіологічні ознаки і не розуміючи, що CMV-інфекція в організмі все ще триває, а вірус перебуває в реактивованому стані, викликаючи характерний лімфопроліферативний синдром і зменшуючи можливості реабілітації. R.D. Bradford зі співавт. показали, що віремія, сформована CMV, протягом першого місяця життя у немовлят з природженою CMV-інфекцією асоційована з розвитком нейросенсорної приглухуватості і дисемінованої CMV-інфекції у майбутньому, що вимагає своєчасного проведення противірусного лікування [10]. По-четверте, імунний статус дитини був оцінений лише в 5-річному віці, у стані глибокої інвалідності з ознаками необоротного ураження ЦНС, хоча CMV є добре відомим опортуністичним агентом; у зв'язку з цим імунологічні дослідження мають виконуватися одразу ж після появи перших проявів реактивованої інфекції в ранній період хвороби, що дозволяє своєчасно призначити імунотерапію. Як засвідчили Y. Wada зі співавт., відзначалося прогресування фенотипу вибіркового дефіциту IgA до більш тяжкої картини загального варіабельного імунодефіциту в дитини з хронічною реактивованою CMV-інфекцією через брак належного клінічного ведення [26].

Зараз необхідне суттєве покращення системи надання медичної допомоги в галузі профілактики та лікування природженої CMV-інфекції в дітей в Україні, для чого потрібна належна скоординована робота акушерів-гінекологів, неврологів, інфекціоністів і клінічних імунологів на засадах доказової медицини.

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

Список літератури

1. Евтушенко С.К. и др. *Неврология раннего детского возраста*. К., 2016. 287 с.
2. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. *Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека*. Украинский медицинский часопис. 2012. № 5 (91). С. 94-107.
3. Мальцев Д.В. *Герпесвірусні інфекції*. К.: Центр учбової літератури, 2019. 272 с.
4. Мальцев Д.В. *Иммунотерапия*. Киев: Юстон, 2020. 663 с.
5. Мальцев Д.В. *Ізольований дефіцит IgA: епідеміологія, клініка, діагностика і лікування*. Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. 2016. № 1 (90). С. 5-15.
6. Мальцев Д.В. *Останні досягнення у діагностиці та лікуванні герпесвірусних нейроінфекцій людини*. Український неврологічний журнал. 2012. № 2 (23). С. 7-21.
7. Мальцев Д.В., Евтушенко С.К. *Сучасні підходи до діагностики герпесвірусних нейроінфекцій*. Міжнародний неврологічний журнал. 2016. № 3 (81). С. 32-45.
8. Мальцев Д.В., Казмирчук В.Е., Евтушенко С.К. *До питання сучасної клініко-вірусологічної класифікації герпесвірусних нейроінфекцій*. Международный неврологический журнал. 2012. № 2 (48). С. 14-28.
9. Bosnjak V.M., Daković I., Duranović V. et al. *Malformations of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection — A study of nine children with proven congenital cytomegalovirus infection*. Coll. Antropol. 2011. Vol. 35 (1). P. 229-234.
10. Bradford R.D., Cloud G., Lakeman A.D. et al. *Detection of cytomegalovirus (CMV) DNA by polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital CMV infection involving the central nervous system*. J. Infect. Dis. 2005. Vol. 191 (2). P. 227-233.
11. Çiftoglan D.Y., Vardar F. *Effect on hearing of oral valganciclovir for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection*. J. Trop. Pediatr. 2011. Vol. 57 (2). P. 132-134.
12. Graça A., Silvério C., Ferreira J.P. et al. *Congenital or neonatal cytomegalovirus infection? Acta Med. Port.* 2004. Vol. 17 (4). P. 335-340.
13. Heldenberg D., Abudi Z. *Congenital CMV meningoencephalitis treated with acyclovir*. Harefuah. 1994. Vol. 126 (6). P. 322-323.
14. Korver A.M.H., de Vries J.J.C., Konings S. et al. *DECIBEL study: Congenital cytomegalovirus infection in young children with permanent bilateral hearing impairment in the Netherlands*. J. Clin. Virol. 2009. Vol. 46 (4). S. 27-31.
15. Llorente A.M., Castillo C.L. *Congenital cytomegalovirus infection in fraternal twins: a longitudinal case study examining neurocognitive and neurobehavioral correlates*. Appl. Neuropsychol. Child. 2012. Vol. 1 (1). P. 63-73.
16. López-Pisón J., Rubio-Rubio R., Ureña-Hornos T. et al. *Retrospective diagnosis of congenital infection by cytomegalovirus in the case of one infant*. Rev. Neurol. 2005. Vol. 40 (12). P. 733-736.
17. Milewska-Bobula B., Zebrowska J., Olszaniecka M. et al. *Evaluation of intellectual development of children following congenital, mildly symptomatic cytomegalovirus (CMV) infection. A prospective study*. Med. Wieku. Rozwoj. 2010. Vol. 14 (4). P. 370-373.
18. O'Rourke D., Bradley L., King M.D., Ryan S. *Leukoencephalopathy with anterior temporal cysts due to congenital CMV infection diagnosed retrospectively*. J. Neuroimaging. 2010. Vol. 20 (3). P. 292-293.
19. Picone O., Vauloup-Fellous C., Cordier A.G. et al. *A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome*. Prenat. Diagn. 2013. Vol. 33 (8). P. 751-758.

20. Pinillos-Pisón R., Llorente-Cereza M.T., López-Pisón J. et al. Congenital infection by cytomegalovirus. A review of our 18 years' experience of diagnoses. *Rev. Neurol.* 2009. Vol. 48 (7). P. 349-353.
21. Tardieu M., Tejiokem M., Nguefack S. Virus-induced lesions and the fetal brain: examples of the transmission of HIV-1 and CMV from mother to offspring. *Handb. Clin. Neurol.* 2013. Vol. 112. P. 1103-1108.
22. Tomasik T., Zawilińska B., Pawlik D. et al. Congenital cytomegaly in one twin — a case report. *Med. Wieku. Rozwoj.* 2012. Vol. 16 (3). P. 252-260.
23. Townsend C.L., Forsgren M., Ahlfors K. et al. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 56 (9). P. 1232-1239.
24. Van der Knaap M.S., Vermeulen G., Barkhof F. et al. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology.* 2004. Vol. 230 (2). P. 529-536.
25. Vollmer B., Seibold-Weiger K., Schmitz-Salue C. et al. Post-natally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004. Vol. 23 (4). P. 322-327.
26. Wada Y., Sato T., Kitajima H., Kubo M. Chronic cytomegalovirus infection that present specific clinical course — a case of a boy with common variable immunodeficiency. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 1995. Vol. 18 (2). P. 247-255.
27. Yamamoto A.Y., Mussi-Pinhata M.M., Isaac M.L. et al. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011. Vol. 30 (12). P. 1043-1046.

Отримано/Received 26.05.2021

Рецензовано/Revised 08.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.06.2021 ■

Information about authors

Dmytro Maltsev, Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Vivere Clinic, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmaltsev@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6615-3072>
 Melnik L.I., Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Vivere Clinic, Kyiv, Ukraine;
 Maltseva I.A., Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Vivere Clinic, Kyiv, Ukraine

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

D.V. Maltsev, L.I. Melnik, I.A. Maltseva

Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Vivere Clinic, Kyiv, Ukraine

Clinical case of congenital CMV neuroinfection in a child with selective IgA deficiency

Abstract. Congenital CMV infection is thought to occur in at least 1 % of infants, although recent clinical studies indicate that these lesions account for 8 % of all neonates. The severity of clinical symptoms of nervous system damage of CMV-etiology depends on the duration of intrauterine infection. In early infection, during the first trimester of the fetal period, severe CNS malformations develop, including anencephaly, porencephaly, schizencephaly, lissencephaly, micropolygyria, and pachygyria. At later infection, during the 2nd–3rd trimesters of pregnancy, there are milder manifestations — ventriculomegaly, impaired myelination of the white matter of the brain, cysts in the poles of the temporal lobes, hypogenesis of the corpus callosum, periventricular calcifications, and lesions of the cochleoves-tibular nerves. The article presents the medical history of a 5-year-old boy with typical clinical and instrumental signs of congenital CMV infection. The child had deep spastic tetraparesis, severe mental retardation, refractory epileptic syndrome with polymorphic seizures,

disorders of pelvic organs, inability to move independently. MRI of the brain showed typical radiological signs of congenital CMV infection: cortical atrophy, ventriculomegaly, periventricular gliosis, demyelination fields in the white matter of the hemispheres, cysts in the poles of the temporal lobes, hypoplasia of the corpus callosum. During the neonatal period, specific IgM to CMV in serum was observed. Blood leukocyte PCR revealed the CMV DNA in a 5-year-old child at the time of admission to the clinic. This infection led to generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, and lymphomonocytosis. The assessment of immune status showed the presence of selective IgA deficiency, which was associated with the development of this opportunistic infection. Typical mistakes in the clinical management of children with congenital CMV infection and ways to avoid them are discussed.

Keywords: congenital CMV infection; selective IgA deficiency; valganciclovir; immunotherapy

Ettore Beghi¹, Heinrich Binder², Codruta Birlu³, Natan Bornstein⁴, Karin Diserens⁵, Stanislav Groppa⁶, Volker Homberg⁷, Vitalie Lisnic⁸, Maura Pugliatti⁹, Gary Randall¹⁰, Leopold Saltuari¹¹, Stefan Strliciu¹², Johannes Vester¹³, Dafin Muresanu^{3, 11}

Рекомендації з фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту Європейської академії неврології і Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств

Резюме. Актуальність і цілі. Рання фармакологічна підтримка нейрореабілітації після інсульту вивчалася в різних клінічних дослідженнях, які мали змішані результати й викликали багато питань у лікарів-практиків щодо покращення результатів у пацієнта. Метою цих рекомендацій, що ґрунтуються на доказах, є підтримка прийняття клінічних рішень медичними працівниками, які беруть участь у заходах з відновлення пацієнтів після інсульту. **Методи.** Ці рекомендації були розроблені з використанням градації оцінки, розробки й оцінювання рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE). Був проведений пошук у PubMed, Cochrane Library та Embase (з моменту створення кожної з цих баз даних до червня 2018 року включно) щодо наявності досліджень фармакологічних втручань для реабілітації після інсульту, розпочатих у перші 7 днів (включно) після інсульту, які проводились разом із нейрореабілітацією. Був проведений аналіз чутливості визначених втручань з метою врахування результатів останніх досліджень (з кінця пошуку до лютого 2020 року). **Результати.** Після скринінгу 17 969 унікальних записів у базі даних (з 57 001 оригінального результату запиту) було проведено їх метааналіз. Церебралізін (30 мл/добу внутрішньовенно, мінімум 10 днів) і циталопрам (20 мг/добу перорально) рекомендуються для клінічного застосування під час ранньої нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. Не рекомендується застосовувати для ранньої нейрореабілітації амфетамін (5, 10 мг/добу перорально), циталопрам (10 мг/добу перорально), декстроамфетамін (10 мг/добу перорально), Di-Huang-Yi-Zhi (2 × 18 г/добу перорально), флуоксетин (20 мг/добу перорально), літій (2 × 300 мг/добу перорально), MLC601 (3 × 400 мг/добу перорально), інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423 (6 мг/добу перорально). Відсутні рекомендації за чи проти для селегіліну (5 мг/добу перорально). Виявлено проблеми з безпекою і переносимістю амфетаміну, декстроамфетаміну, флуоксетину й літію. **Висновки.** Ці рекомендації надають клініцистам інформацію щодо наявної фармакологічної підтримки при втручанні з метою нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту. Оновлення цього матеріалу потенційно дасть відповідь на наявні питання, покращить поточні рекомендації і, сподіваємось, розширить терапевтичні можливості для пацієнтів, які вижили після інсульту.

Ключові слова: рання моторна реабілітація; ішемічний інсульт; нейрореабілітація

¹Laboratorio di Malattie Neurologiche, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS — Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy

²Department of Neurology, Otto Wagner Hospital, Vienna, Austria

³RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

⁴Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel

⁵Acute Neurorehabilitation Unit, Department of Clinical Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁶Department of Neurology, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova

⁷Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁸Department of Neurology, State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu, Chisinau, Republic of Moldova

⁹Department of Biomedical and Specialty Surgical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy

¹⁰Stroke Alliance for Europe (SAFE), Brussels, Belgium

¹¹Research Department for Neurorehabilitation South Tyrol, Bolzano, Italy

¹²Department of Neurosciences, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca, Cluj-Napoca, Romania

¹³Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

Вступ

Інсульт залишається однією з найважливіших причин смерті й втрати працездатності в усьому світі, що призводить до важкого неврологічного дефіциту, такого як порушення функції ходьби, спричиняє потребу в постійній сторонній допомозі (приблизно у чверті тих, хто вижив після інсульту) та викликає інші функціональні та чутливі порушення, які заважають повсякденній діяльності, навіть у легких випадках інсульту [1–3]. Незважаючи на той факт, що рання нейрореабілітація досягла значного прогресу у відновленні моторних функцій і навичок у пацієнтів, які перенесли інсульт, особливо при використанні концепцій рухового навчання й компенсації, існує все ще дуже мало стратегій для покращання моторних порушень у підгострій фазі інсульту. Питання про те, наскільки фармакологічне втручання може вплинути на нейровідновлення після інсульту, залишається без остаточної відповіді. У галузі нейрореабілітації часто все ще бракує даних доказової медицини. Отже, потрібні рекомендації, засновані на доказах, для використання в клінічній практиці, щоб забезпечити розуміння питань, що стосуються прийняття клінічних рішень медичними працівниками, які працюють із хворими на інсульт. Незважаючи на те, що ранню нейрореабілітацію слід починати з гострішої фази інсульту, ці рекомендації базуються на ініціюванні фармакологічної підтримки у гострій фазі (перші 7 днів після інсульту) відповідно до нових стандартів у дослідженні відновлення після інсульту, проведеному Bernhardt і його колегами в 2017 році [1].

Метою цих рекомендацій щодо фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту було виявлення, узагальнення й оцінка наявної інформації з даної теми з використанням градацій оцінки, розробки й оцінювання рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) [4]. Ці рекомендації, засновані на доказах, розроблені спільно представниками Європейської академії неврології (EAN) і Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EFNR).

Методи

Систематичний огляд був проведений з використанням рекомендацій з пріоритетних елементів звітування для систематичних оглядів і метааналізів (PRISMA) і кокранівського посібника для систематичних оглядів втручань. Рекомендації були розроблені з використанням системи GRADE. В аналіз були включені лише втручання, що відповідають вибраним питанням дослідження (табл. 1). Припущеннями, що визначали вибір критеріїв включення й виключення для розглянутих досліджень, були такі: (1) фармакологічне втручання в комплексі ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту повинно завжди проводитися лише як доповнення (а не конкурентний захід) до програми нейрореабілітації, і (2) з метою посилення ендогенної пластичності розпо-

чинати лікування слід протягом перших 7 днів після розвитку інсульту згідно з останніми визначеннями й спільним баченням нових стандартів у дослідженнях відновлення після інсульту [1]. В аналіз були включені лише рандомізовані клінічні дослідження й порівняльні спостережні дослідження. Виключення втручань, які не відповідають цим критеріям, пояснюється лише відсутністю або неповною інформацією, що необхідна для обробки даних відповідно до вищезазначених наукових інтересів.

Таблиця 1. Питання, за якими проводився пошук

Клінічне питання

Чи впливає фармакологічне лікування в пацієнтів, яким проводиться рання моторна реабілітація після гострого ішемічного інсульту, на показники ранньої моторної активності (1 і 3 місяці після інсульту), неврологічну функцію (1 і 3 місяці після інсульту), загальний функціональний результат (1 і 3 місяці після інсульту), безпеку (серйозні побічні явища) порівняно зі стандартним/звичайним комплексом лікування?

Пацієнт/проблема: гострий ішемічний інсульт

Втручання: фармакологічне втручання в перші 7 днів після розвитку інсульту

Порівняння: тільки нейрореабілітація

Результати (N = 4): рання моторна активність, неврологічні функції, глобальний функціональний результат, безпека

Установка: рання моторна реабілітація після гострого ішемічного інсульту

Систематичний пошук літератури

У PubMed, Cochrane Library та Embase проводили пошук статей, у яких наведені результати проспективних досліджень, включно з рандомізованими клінічними дослідженнями, контрольованими дослідженнями й спостережними дослідженнями. Пошук проводився з початку наявності відповідних досліджень у базі даних до 30 червня 2018 року й включав статті, що мали назву й резюме англійською мовою. Пошук у базі Embase фільтрували за результатами PubMed. Параметри пошуку були узгоджені між базами даних. Що стосується нових досліджень, що з'явилися після застосування пошукових обмежень, був проведений пізній аналіз чутливості досліджень за період з 1 липня 2018 року по 29 лютого 2020 року.

Оновлення рекомендацій

Ці рекомендації планується оновлювати за консенсусним рішенням групи, до складу якої входять голови робочої групи, голова наукової групи з нейрореабілітації EAN і представник наукового комітету EFNR. За умов появи нових доказів, що принципово змінять ці рекомендації, буде сформовано нову виробничу робочу групу, яка може включати членів початкової групи, і рекомендації буде оновлено відповідно до рекомендацій EAN [5]. Науковий комітет EAN регулярно пе-

ревірятиме дійсність опублікованих рекомендацій. Зазвичай комітет просить переглядати рекомендації кожні 5 років або в менший термін, якщо вважає це необхідним [6].

Вибір, вилучення й синтез доказів

До двоступеневого процесу скринінгу були залучені троє дослідників. У першому раунді двоє дослідників самостійно переглянули заголовки й тези, визначені в результаті пошуку літератури, і відкинули записи, що не відповідають критеріям включення. Якщо було неясно, чи відповідає дослідження критеріям включення, оцінювався повний текст відповідної статті. Будь-які розбіжності на цьому етапі вирішувалися консенсусом. У другому раунді повноцінний огляд вибраних досліджень щодо відповідності клінічному питанню й дотримання критеріїв включення був проведений незалежно двома дослідниками. Були включені лише дослідження, у яких подвійне втручання (реабілітаційне й фармакологічне) розпочато в гострій фазі інсульту (перші 7 днів включно [1]), виключалися будь-які випадки втручання в підгострому або в більш пізньому періоді. Реабілітація після інсульту була визначена відповідно до Міжнародної класифікації функціонування, інвалідності та здоров'я як будь-яка процедура, офіційно включена в дослідження, що аналізувалося, спрямована на сприяння оптимальному функціонуванню осіб, які перенесли інсульт, у їх взаємодії з навколишнім середовищем. Будь-які розбіжності на цьому етапі вирішувалися консенсусом. Якщо двоє дослідників не досягали консенсусу, залучали третього дослідника. Для вилучення даних була використана спеціальна електронна таблиця. Дані оцінювались на предмет придатності для проведення метааналізу. Усі виявлені втручання в роботах були асоційовані із системою анатомічно-терапевтично-хімічної класифікації (ATCC), включно з кодами класів лікарських засобів ATCC. Поодинокі випадки, що включав втручання, яке не можна класифікувати за цим методом, було позначено терапевтичним доменом.

Альтернативні шкали оцінки, що описують ті самі результати, були інтегровані з використанням стандартизованих середніх різниць (SMD), надаючи дані, доступні для об'єднання з різних шкал оцінок у заздалегідь визначеному домені.

Відповідно до підходу GRADE, коли для кожного клінічного питання можливі декілька результатів, було зроблено чітку оцінку важливості кожного результату для надання рекомендації, що супроводжується ранжируванням результатів за їх відносною важливістю. Ранні показники моторної функції через 1 і 3 місяці визначались як первинні й вторинні критичні результати відповідно при формулюванні рекомендацій щодо фармакологічної підтримки в ранній моторній реабілітації. Висновки щодо неврологічних функцій, загального функціонального результату через 1 і 3 місяці після інсульту та результатів щодо безпеки також повідомляються й враховуються в процесі створення рекомендацій. Для порівняння між усіма пацієнтами/

популяцією, втручанням, порівнянням і результатами (ПВПР) та ідентифікованими дослідженнями шкали результатів групували на основі субдоменів клінічного питання ефективності (ранні моторні показники, неврологічна функція, загальний функціональний результат). Розподіл досліджень і класифікація шкал оцінки щодо усіх ПВПР проводили за допомогою форми Excel, де вся інформація, необхідна для аналізу даних, була вилучена й задокументована з першоджерел. Також були відібрані шкали з урахуванням їх важливості в рамках ПВПР на основі консультацій робочої групи перед систематичною статистичною оцінкою результатів.

Після цього етапу дослідження були підтверджені за допомогою перехресного підрахунку й перерахунку результатів разом з іншими стандартами й тестами. Важливою проблемою перевірки було те, що розміри ефектів, відносні ризики чи коефіцієнти шансів, про які повідомляється в роботах, у деяких випадках не можна було відтворити. У цих випадках результати реконструювали з використанням наявних додаткових даних. Якщо вирішення проблеми було неможливим, дослідження було виключено з цього етапу протоколу. Далі проводили процедуру синтезу відповідно до затвердженого протоколу. Будь-які розбіжності щодо включення окремих статей вирішувались консенсусом; якщо не було досягнуто згоди щодо включення дослідження, повнотекстове дослідження було надіслане третьому незалежному досліднику для винесення рішення. Перебіг процесу відбору даних стосовно кожного питання й причини виключення був повністю задокументований для максимальної прозорості. Дані з кожної включеної статті були вилучені двома членами робочої групи (дослідниками), які працювали самостійно й використовували форму вилучення, що була розроблена для дослідження. Кожне включене дослідження (крім якісних звітів про дослідження) оцінювалось на предмет відбору, результативності, виявлення, похибки й упередженості звітності та інших упереджень, які могли бути виявлені в процесі огляду [7]. Розбіжності щодо вилучених елементів, класифікації доказів або оцінки величини ефекту були вирішені консенсусом; якщо консенсус не був досягнутий, був залучений інший член робочої групи. Для кожного дослідницького питання основна група складала профілі доказів, що включали деталі оцінки якості, а також зведені (об'єднані) або не об'єднані дані результатів, абсолютний показник ефекту втручання, коли це доцільно, і короткий зміст якості доказів для кожного результату. Профілі доказів були розглянуті й затверджені всіма членами робочої групи.

Підсумки якості доказів для кожного результату

Цільова група оцінювала загальну якість доказів окремо, враховуючи кожен результат під час досліджень [4, 5]. Відповідні докази були зібрані в підсумковій таблиці висновків, що включала кожний відповідний результат, з використанням програмного забезпечення

Revman (версія 5.3, Cochrane Collaboration) для детальних описів і програмного забезпечення GRADEpro (версія 3.6, робоча група GRADE) для зведеного огляду.

Формулювання рекомендацій

Останнім кроком був перехід від доказів до рекомендацій. Визначення спрямованості й сили рекомендацій базувалося на інтерпретації наявних доказів робочою групою: баланс між бажаними й небажаними критичними результатами визначав напрямок рекомендації.

Було застосовано підхід у два раунди [5]. У першому раунді було розглянуто напрямок кожної рекомендації (метою було досягти найбільшої користі при найменшій шкоді), що передбачає судження про баланс між бажаними й небажаними ефектами. У другому раунді була визначена сила кожної рекомендації (тобто ступінь впевненості, що бажані ефекти переважають небажані, беручи до уваги чотири детермінанти: якість доказів, баланс між бажаними й небажаними ефектами, цінності й уподобання пацієнта). Консенсус щодо кожної рекомендації був досягнутий за допомогою методу Дельфі з метою мінімізації упереджень, які можуть бути обумовлені груповою динамікою або домінуючими особистостями [8]. Метод Дельфі передбачає анонімне голосування, обговорення, групові відгуки й статистичний аналіз відповідей. Для забезпечення повної анонімності протягом усього процесу голосування була розроблена комп'ютеризована система з кодованим завантаженням сервера, що запобігає будь-якому окремому розголошенню інформації під час виробничого процесу. На кожному раунді члени робочої групи самостійно завантажували анонімно заповнену анкету. Форма реєстру інтересів EAN, що фіксує відповідну фінансову діяльність, і додатково запроваджена форма реєстру участі в навчанні, яка фіксує потенційні інтелектуальні конфлікти, визначали право голосу за кожне втручання. За конкретні втручання голосували лише члени, які не мали конфлікту інтересів. На кожному раунді помічник надавав анонімне резюме висновків робочої групи з попереднього раунду, і були визначені

ділянки розбіжностей. Членам, що брали участь у голосуванні, було запропоновано анонімно переглянути свої попередні відповіді у світлі відповідей інших членів робочої групи. Після досягнення консенсусу в припущеннях і обґрунтуваннях усі рішення були чітко обговорені. Якщо розбіжності все ще існували, їх характер і ступінь враховувались і пояснювались у рекомендаціях.

Результати

Наш систематичний пошук дав 57 001 результат у всіх базах даних, з яких 17 969 унікальних записів було вручну перевірено щодо критеріїв включення. Для метааналізу були відібрані дослідження, у яких використовувалися: амфетамін (5, 10 мг/добу перорально), Церебролізін (30 мл/добу внутрішньовенно, мінімум 10 днів), циталопрам (10, 20 мг/добу перорально), декстроамфетамін (10 мг/добу перорально), Di-Huang-Yi-Zhi (2 × 18 г/добу перорально), флуоксетин (20 мг/добу перорально), літій (2 × 300 мг/добу перорально), MLC601 (3 × 400 мг/добу перорально), інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423 (6 мг/добу перорально), селегілін (5 мг/добу перорально). Результати наведені в табл. 2.

Амфетамін

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному дослідженні (N = 33) порівнювали амфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням за допомогою шкали Фугля-Меєра (ФМ) для оцінки функції верхніх кінцівок через 1 місяць після інсульту [9]. Дані низького ступеня доказовості, отримані в рандомізованому дослідженні, свідчать про незначну різницю між групами. Показник функції верхніх кінцівок за шкалою ФМ у групі прийому амфетаміну був на 2,4 вищим (95% довірчий інтервал [ДІ] 16,27–21,07), SMD 0,09 (95% ДІ від –0,60 до 0,77). У двох рандомізованих дослідженнях [9, 10] (N = 69) через 3 місяці після інсульту порівнювали показники рухової активності, використовуючи різні шкали ФМ у пацієнтів, які приймали амфетамін,

Таблиця 2. Резюме рекомендацій

Фармакологічне втручання	Добова доза	Рекомендації
Амфетамін	5, 10 мг	Не рекомендовано для застосування
Церебролізін	30 мл	Рекомендовано для застосування
Циталопрам	10 мг	Не рекомендовано для застосування
	20 мг	Рекомендовано для застосування
Декстроамфетамін	10 мг	Не рекомендовано для застосування
Di-Huang-Yi-Zhi	36 г	Не рекомендовано для застосування
Флуоксетин	20 мг	Не рекомендовано для застосування
Літій	600 мг	Не рекомендовано для застосування
MLC601	1200 мг	Не рекомендовано для застосування
Інгібітор 5-фосфодіестерази	6 мг	Не рекомендовано для застосування
Селегілін	5 мг	Немає рекомендацій

і в пацієнтів, у яких застосовували тільки стандартний/звичайний комплекс лікування; не встановлено будь-якої різниці між групами (доказові дані низької якості з метааналізу; SMD $-0,01$; 95% ДІ від $-0,49$ до $0,46$).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 33) порівнювали амфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням за допомогою Скандинавської шкали інсульту (СШІ) через 1 місяць після інсульту [9]. Дані низького ступеня доказовості свідчать про незначну різницю між групами, показники за СШІ в групі амфетаміну були на 1,1 нижчими (95% ДІ від $-10,25$ до $8,05$), SMD $-0,08$ (95% ДІ від $-0,76$ до $0,60$). Через 3 місяці після інсульту показник за СШІ у тому ж дослідженні був на 1,8 вищий (95% ДІ від $-6,99$ до $10,59$; докази низької якості), SMD $0,14$ (95% ДІ від $-0,55$ до $0,82$).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 33) порівнювали амфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням за допомогою індексу Бартел через 1 місяць після інсульту [9]. Дані низького ступеня доказовості свідчать про незначну різницю між групами; індекс Бартел у групі амфетаміну був на 1,0 вище (95% ДІ від $-3,52$ до $5,52$), SMD $0,15$ (95% ДІ від $-0,54$ до $0,83$). У двох дослідженнях через 3 місяці після інсульту (N = 69) порівнювали групу амфетаміну з групою, у якій використовували стандартне/звичайне лікування, за допомогою індексу Бартел. Докази низького ступеня доказовості в метааналізі свідчать про незначну різницю в групах; індекс Бартел був вищим на 0,58 (95% ДІ від $-4,22$ до $5,37$), SMD $-0,08$ (95% ДІ від $-0,55$ до $0,40$).

Серйозні побічні ефекти (СПЕ)

Дані низького ступеня доказовості у двох рандомізованих дослідженнях [9, 10] (N = 69) не вказують на різницю між групами щодо кількості пацієнтів із СПЕ (контрольна група — 4/35; група прийому амфетаміну — 3/34; співвідношення шансів [OR] $0,65$; 95% ДІ $0,13-3,38$).

Клінічна рекомендація

Мінімальні ефекти. Наявні докази свідчать про відсутність проблем з безпекою. Додаткова інформація, отримана на основі доказів, які не були предметом цієї рекомендації, свідчить про необхідність обережного використання амфетаміну [11] через слабкі або неоднозначні профілі безпеки й переносимості.

На основі доказів низької якості й спостережуваної неповноцінності щодо вторинного критичного результату надається рекомендація слабого рівня доказовості щодо застосування амфетаміну в пацієнтів на етапі ранньої моторної нейрореабілітації. З огляду на низький загальний обсяг вибірки (N = 69) майбутні дослідження можуть змінити цю рекомендацію.

Церебролізін

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 203) порівнювали Церебролізін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи тест оцінки функції верхньої кінцівки (Action Research Arm Test, ARAT) [12]. Середній вихідний показник за ARAT у контрольній групі становив 10,7 (16,5). Дані високого ступеня доказовості, отримані в цьому дослідженні, вказували на сприятливі (статистично вірогідні) ефекти Церебролізіну щодо покращання показника за ARAT — на 0,5 SD більше (SMD $0,5$; 95% ДІ $0,20-0,80$), OR 2,35 (95% ДІ $1,43-4,04$). Дані низького ступеня доказовості в метааналізі двох досліджень через 3 місяці після інсульту (N = 442) продемонстрували сприятливі (статистично невірогідні) ефекти щодо покращання показника за ARAT — на 0,44 SD більше (SMD $0,44$; 95% ДІ від $-0,22$ до $1,11$), OR 2,12 (95% ДІ $0,68-6,59$) [13].

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

У чотирьох рандомізованих дослідженнях (N = 542) порівнювали Церебролізін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали інсультів Національного інституту здоров'я (NIHSS) [12–15]. Середнє базове значення за NIHSS у контрольних групах становило 9,6 (SD 3,6). Метааналіз чотирьох досліджень з високим рівнем доказовості показав сприятливі (статистично вірогідні) ефекти з покращанням (зменшенням) показника за NIHSS — у групі Церебролізіну покращання було на 0,40 SD більшим, ніж у контрольній групі (SMD $-0,40$; 95% ДІ від $-0,62$ до $-0,18$), OR 1,94 (95% ДІ $1,35-2,77$). Дані високого рівня доказовості в метааналізі двох рандомізованих досліджень через 3 місяці після інсульту (N = 248, середнє значення NIHSS $10,0$; SD 3,2) продемонстрували сприятливі (статистично вірогідні) ефекти з покращанням NIHSS на 0,77 SD більше в групі Церебролізіну порівняно з контрольною групою (SMD $-0,77$; 95% ДІ від $-1,15$ до $-0,38$), OR 3,67 (95% ДІ $1,89-7,13$) [12, 14].

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 59) порівнювали Церебролізін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи модифіковану шкалу Ренкіна (mRS) [15]. Дані середнього ступеня доказовості вказували на сприятливий (статистично вірогідний) вплив на глобальний функціональний результат. Покращання (зменшення) показника mRS у групі пацієнтів, що отримували Церебролізін, було в середньому на 0,88 SD більшим (SMD $-0,88$; 95% ДІ від $-1,46$ до $-0,31$), ніж у контрольній групі; OR становив 4,52 (95% ДІ $1,88-14,93$). Докази високої якості, отримані в дослідженні через 3 місяці після інсульту (N = 205), показали сприятливі (статистично вірогідні) ефекти щодо покращання mRS

на 0,88 SD більше в групі Церебролізину порівняно з контрольною групою (SMD $-0,88$; 95% ДІ від $-1,20$ до $0,57$), OR 4,52 (95% ДІ 2,72–8,23) [12].

Серйозні побічні ефекти

Докази середньої якості, отримані в чотирьох рандомізованих дослідженнях [12, 13, 15, 16] ($N = 578$), не продемонстрували різницю між групами щодо кількості пацієнтів із СПЕ (контрольна група — 13/289; група Церебролізину — 12/289; OR 0,92, 95% ДІ 0,41–2,05).

Пізній аналіз чутливості

Post hoc аналіз чутливості з виключенням одного рандомізованого дослідження [13] внаслідок виявлення відсутньої первинної публікації (дослідження було опубліковане лише як частина метааналізу) змінив рівень доказовості щодо ПВПР 1a (рання моторна активність через 3 місяці після інсульту) від низького до високого. Через 3 місяці якісні докази, отримані в одному дослідженні ($N = 205$), показали сприятливі (статистично вірогідні) ефекти щодо покращання показника за ARAT — на 0,79 SD більше (SMD 0,79; 95% ДІ 0,45–1,13), OR 3,85 (95% ДІ 2,23–7,28). Виключення цього дослідження не змінило рівень доказовості для інших ПВПР.

Клінічна рекомендація

Докази, визначені в цій рекомендації, вказують на відсутність проблем з безпекою використання препарату. Додаткова інформація, отримана на основі доказів, які не були предметом цієї рекомендації, свідчить про посилення ефекту Церебролізину в середньотяжких випадках інсульту [17]. З огляду на спосіб введення препарату додавання Церебролізину в комплекс терапії має бути пріоритетним у випадках інсульту середнього й тяжкого ступеня (NIHSS > 8).

На основі доказів низької і високої якості щодо первинних і вторинних критичних результатів надається слабка рекомендація щодо призначення Церебролізину (30 мл внутрішньовенно, мінімум 10 днів) для ранньої моторної нейрореабілітації після інсульту середнього й тяжкого ступеня.

Циталопрам 10 мг

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ($N = 20$) порівнювали використання циталопраму в дозі 10 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали Ліндмарка (ШЛ) [18]. Середній вихідний показник за ШЛ у контрольній групі становив 54. Докази низької якості, отримані в одному дослідженні, вказують на сприятливий (але не статистично вірогідний) ефект. Показник за ШЛ у групі застосування циталопраму в дозі 10 мг був на 4,0 вищим (95% ДІ від $-4,77$ до $12,77$), SMD 0,38 (95% ДІ від $-0,50$ до $1,27$). Оцінок результатів через 3 місяці після інсульту не наведено.

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ($N = 20$) порівнювали використання циталопраму в дозі 10 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою NIHSS [18]. Середнє базове значення за NIHSS у контрольній групі становило 5,3 [18]. Докази низької якості, отримані в дослідженні, свідчать про сприятливий (але не статистично вірогідний) ефект (NIHSS у групі використання циталопраму в дозі 10 мг був на 1,2 нижчим [95% ДІ від $-2,68$ до $0,28$], SMD $-0,68$ [95% ДІ від $-1,59$ до $0,23$]). Оцінок результатів через 3 місяці після інсульту не наведено.

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ($N = 20$) порівнювали ефекти циталопраму в дозі 10 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою індексу Бартел [18]. Середнє значення базового рівня індексу Бартел у контрольній групі становило 60. Докази низької якості, отримані в дослідженні, вказують на несприятливий (не статистично вірогідний) ефект (індекс Бартел у групі циталопраму в дозі 10 мг був на 7,0 вищим [95% ДІ від $-16,27$ до $30,27$], SMD 0,25 [95% ДІ від $-0,63$ до $1,13$]). Оцінок результатів через 1 місяць після інсульту не наведено.

Серйозні побічні ефекти

Не проводилося жодної оцінки щодо пацієнтів із СПЕ. У жодній групі не доповідалося про будь-які серйозні, виражені побічні події (одне невелике дослідження з $N = 20$).

Клінічна рекомендація

Ефект від мінімального до більше ніж слабкого. Докази вказують на відсутність проблем з безпекою застосування препарату.

На підставі низької якості доказів і відсутніх оцінок щодо пацієнтів із СПЕ дається слабка рекомендація щодо застосування циталопраму в дозі 10 мг для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. З огляду на низький загальний обсяг вибірки і лише одне дослідження ($N = 20$) майбутні дослідження можуть змінити цю рекомендацію.

Циталопрам 20 мг

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 123$) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг із стандартним/звичайним лікуванням, використовуючи субшкалу NIHSS для оцінки моторної функції верхньої кінцівки через 1 місяць після інсульту [19]. Середній базовий показник за субшкалою NIHSS у контрольній групі становив 2,21. Докази середньої якості, отримані в дослідженні, вказують на більше ніж невелику різницю

між групами щодо показника за субшкалою оцінки моторної функції верхньої кінцівки в групі прийому циталопраму в дозі 20 мг, що на 0,37 нижче порівняно з контрольною групою (95% ДІ від -0,71 до -0,03), SMD -0,38 (95% ДІ від -0,74 до -0,03). Через 3 місяці різниця між групами в тому ж дослідженні становила -0,57 (95% ДІ від -0,86 до -0,28) із SMD -0,69 (95% ДІ від 1,06 до -0,33). Результати (статистично вірогідні), отримані через 1 місяць і через 3 місяці після інсульту, слід інтерпретувати з належною обережністю через неточність субшкали NIHSS для оцінки рухової функції верхньої кінцівки, існуючі базові відмінності, що сприяють втручанням, і нечітку обробку результатів тих, хто вибув (15 %).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 123) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг зі стандартним звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту, використовуючи показники пацієнтів, у яких спостерігалося принаймні 50% покращання за NIHSS [19]. Докази середньої якості, отримані в цьому дослідженні, вказували на позитивний ефект у вигляді 79 % сприятливих результатів у групі прийому циталопраму в дозі 20 мг порівняно з 54 % сприятливих результатів у контрольній групі (різниця ризику [RD] 0,25; 95% ДІ 0,10–0,40; відносний ризик [RR] 1,46; 95% ДІ 1,15–1,86).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 123) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи показники, отримані в пацієнтів з покращеним балом за шкалою mRS (0–2) [19]. Докази середньої якості, отримані в дослідженні, вказували на позитивний ефект у вигляді 58 % сприятливих результатів у групі прийому циталопраму в дозі 20 мг порівняно з 32 % у контрольній групі (PD 0,26; 95% ДІ 0,08–0,43; PP 1,80; 95% ДІ 1,15–2,81). Через 3 місяці різниця між групами становила 22,93 (95% ДІ 11,13–34,73) із SMD 0,97 (95% ДІ 0,43–1,51).

Серйозні побічні ефекти

Не проводилося жодної оцінки щодо СПЕ (немає інформації про СПЕ у двох дослідженнях із загальним N = 786).

Пізній аналіз чутливості

Рання моторна активність (3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 60) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою рухової шкали ФМ [20]. Отримані дані свідчили про сприятливі ефекти (статистично вірогідні), коли показник за руховою шкалою ФМ був на 22,93 вищим (95% ДІ 11,13–34,73) із SMD 0,97 (95% ДІ 0,43–1,51). Докази середньої якості, отримані за результатами *post hoc* метааналізу двох доступних досліджень [19, 20] щодо моторних показників за 3 місяці,

включно з пізнім включенням досліджень, показали відповідні (статистично вірогідні) розбіжності між групами із SMD 0,78 (95% ДІ 0,48–1,08). Рівень доказовості був знижений на 1 бал через неточність моторної підшкали, існуючі базові відмінності й нечітку обробку результатів осіб, які вибули (15 %), в одному з двох досліджень.

Глобальний функціональний результат (1-й місяць)

В одному з пізніх рандомізованих досліджень у пацієнтів з легким інсультом (N = 642) порівнювали ефекти циталопраму в дозі 20 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи показник пацієнтів зі сприятливим балом mRS (0–2) [20]. Отримані дані не свідчили про перевагу препарату — у групі прийому циталопраму в дозі 20 мг зареєстровано 67 % сприятливих результатів, у контрольній групі — 78 % (RD -0,11; 95% ДІ від -0,18 до -0,04; RR 0,86; 95% ДІ 0,78–0,95). Дані низької якості, отримані після метааналізу двох досліджень [19, 20] щодо сприятливого показника mRS (0–2), включно з пізнім дослідженням, вказували на незначні групові відмінності з RD -0,06; 95% ДІ від -0,12 до 0,01; RR 0,92; 95% ДІ 0,84–1,02. Існувала виражена гетерогенність двох досліджень з $I^2 = 93$ %. Рівень доказовості був знижений на 2 бали через неточність і виражену гетерогенність ($I^2 = 93$ %).

Клінічна рекомендація

Немає вірогідної інформації про СПЕ. Загальний профіль безпеки свідчить про добру переносимість.

На основі доказів середньої якості щодо сприятливого впливу на критичні результати дається слабка рекомендація щодо застосування циталопраму в дозі 20 мг для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

Декстроамфетамін

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 67) порівнювали декстроамфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали ФМ [21]. Середній базовий бал за шкалою ФМ у контрольній групі становив 30,0. Докази низької якості, отримані в дослідженні, вказують на граничну різницю між групами при тому, що в групі декстроамфетаміну показник за шкалою ФМ на 1,0 вищий (95% ДІ від -6,43 до 8,43) із SMD 0,06 (95% ДІ від -0,42 до 0,44). Через 3 місяці в цьому ж дослідженні не було виявлено різниці між групами, показник за шкалою ФМ був на 0,4 нижчим у групі декстроамфетаміну (95% ДІ від -8,35 до 7,55) із SMD -0,02 (95% ДІ від -0,50 до 0,46).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 67) порівнювали декстроамфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту

ту за допомогою шкали активності верхніх кінцівок і кистей Chedoke (СНАІ) [21]. Докази низької якості в цьому дослідженні не свідчать про сприятливий ефект, при цьому показник за СНАІ у групі декстроамфетаміну на 6,2 нижчим (95% ДІ від -18,84 до 6,44), SMD -0,23 (95% ДІ від -0,71 до 0,25). Через 3 місяці показник балансу за шкалою ФМ у тому ж дослідженні вказував на незначну різницю між групами з показником, на 0,2 вищим у групі декстроамфетаміну (95% ДІ від -1,05 до 1,45) із SMD 0,08 (95% ДІ від -0,40 до 0,56).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 67) порівнювали декстроамфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали функціональної незалежності (ШФН) [21]. Середнє базове значення за ШФН становило 67,3. Докази низької якості в одному дослідженні вказують на незначну різницю між групами з показником за ШФН, на 3,7 нижчим у групі декстроамфетаміну (95% ДІ від -11,78 до 4,38), із SMD -0,22 (95% ДІ від -0,70 до 0,26). Через 3 місяці оцінка за ШФН у тому ж дослідженні продемонструвала незначну різницю між групами з показником балансу за ШФН, на 1,3 нижчим у групі декстроамфетаміну (95% ДІ від -8,87 до 6,27), із SMD -0,08 (95% ДІ від -0,56 до 0,40).

Серйозні побічні ефекти

Не проводилося жодної оцінки СПЕ. Повідомлялося, що досліджуваний препарат добре переноситься.

Клінічна рекомендація

Мінімальні ефекти, включно зі шкодою. Додаткова інформація, отримана на основі доказів, які не були предметом цієї рекомендації, свідчить про обережне використання декстроамфетаміну через слабкі або неоднозначні профілі безпеки й переносимості [22].

На основі низької якості доказів і відсутності впливу на критичні результати дається слабка рекомендація не використовувати декстроамфетамін для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

Di-Huang-Yi-Zhi (DHYZ)

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 87) порівнювали DHYZ зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали ФМ [23]. Середній базовий бал за ФМ у контрольній групі становив 51,0. Докази низької якості в даному дослідженні вказували на незначну різницю між групами, показники за шкалою ФМ у групі DHYZ були на 1,2 нижчими (95% ДІ від -6,42 до 4,02), SMD -0,10 (95%

ДІ від -0,52 до 0,32). Через 3 місяці докази середньої якості в тому самому дослідженні вказували на сприятливі ефекти з показниками за шкалою ФМ, на 6,50 вищими у групі DHYZ (95% ДІ 0,73–12,27), SMD 0,47 (95% ДІ 0,04–0,90).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

Немає даних про оцінку неврологічної функції DHYZ у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 87) порівнювали DHYZ із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту з використанням індексу Бартел [23]. Середнє значення індексу Бартел на базовому рівні в контрольній групі становило 51,0. Докази низької якості свідчать про зниження індексу Бартел у групі DHYZ порівняно з контрольною групою (індекс Бартел у групі DHYZ був на 3,7 нижчим [95% ДІ від -8,38 до 0,98] при SMD -0,33 [95% ДІ від -0,75 до 0,10]). Докази середньої якості (статистично вірогідні) через 3 місяці вказували на сприятливі ефекти — індекс Бартел був на 4,5 вищий у групі DHYZ порівняно з контрольною групою (95% ДІ 0,24–8,76), SMD 0,44 (95% ДІ 0,01–0,87).

Серйозні побічні ефекти

Дані низької якості, отримані в одному рандомізованому дослідженні [23] (N = 100), свідчать про відсутність різниці між групами — 0/50 подій у контрольній групі й 0/50 подій у групі DHYZ (коефіцієнт шансів не можна оцінити).

Клінічна рекомендація

Мінімальні й помірні ефекти, включно зі шкодою. Докази вказують на відсутність проблем з безпекою.

На основі доказів низької якості щодо негативного впливу на первинний критичний результат і докази помірної якості щодо сприятливого впливу на вторинний критичний результат дається слабка рекомендація не використовувати DHYZ для ранньої рухової нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. З огляду на низький загальний обсяг вибірки (N = 87) подальші дослідження в майбутньому можуть змінити цю рекомендацію.

Флуоксетин

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 113) порівнювали флуоксетин зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою шкали FM [24]. Середній базовий бал за шкалою FM у контрольній групі становив 13,4. Докази високої якості, отримані в дослідженні, вказували на сприятливий (статистично вірогідний) вплив на моторні показники,

у групі флуоксетину бал за шкалою ФМ був на 9,7 вищим від вихідного рівня (95% ДІ 3,68–15,72) при SMD 0,59 (95% ДІ 0,21–0,97).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 113) порівнювали флуоксетин зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту з використанням NIHSS (середнє базове значення NIHSS у контрольній групі становило 13,1) [24]. Докази низької якості вказували на сприятливий (але не статистично вірогідний) вплив на неврологічну функцію, причому показник за NIHSS у групі флуоксетину був на 1,1 нижчим (95% ДІ від –2,61 до 0,41), ніж у контрольній групі, SMD –0,27 (95% ДІ від –0,64 до 0,10).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 113) порівнювали флуоксетин зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS [24]. Докази низької якості свідчили про сприятливий (але не статистично вірогідний) вплив на глобальний функціональний результат. Показник mRS у групі флуоксетину в середньому був на 0,21 SD нижчим (–0,56; 0,14), ніж у контрольній групі; OR 1,43 (95% ДІ 0,79–2,66).

Серйозні побічні ефекти

Незважаючи на те, що було повідомлено про два СПЕ при використанні флуоксетину, кількість пацієнтів з СПЕ не була надана.

Пізній аналіз чутливості

Рання моторна активність (3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 60) [25] порівнювали ефекти флуоксетину в дозі 20 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою моторної оцінки за шкалою ФМ. Були вказівки на сприятливі ефекти (статистично вірогідні), при цьому показник за шкалою ФМ був вищим на 24,46 (95% ДІ 12,93–35,99), SMD 1,06 (95% ДІ 0,52–1,60). Докази високої якості *post hoc* метааналізу двох доступних рандомізованих досліджень [26, 27] щодо моторних показників за 3 місяці, включно з пізнім дослідженням, показали відповідні (статистично вірогідні) розбіжності в групах, причому показник за шкалою ФМ був на 20,89 вищий (95% ДІ 13,68–28,10), SMD 0,84 (95% ДІ 0,53–1,16).

Клінічна рекомендація

Результати нашого систематичного пошуку продемонстрували докази високої якості щодо сприятливого впливу флуоксетину на моторну активність і докази низької якості щодо неврологічної функції і загальних функціональних результатів. Немає вірогідних даних про СПЕ. Інформація, отримана на основі доказів, які не були предметом цієї рекомен-

дації, свідчить про обережне використання флуоксетину [26–28] через слабкі або неоднозначні профілі безпеки й переносимості, включно з потенційно підвишеним ризиком переломів кісток, гіпонатріємії та епілептичних нападів.

Сукупні докази, отримані в результаті нашого систематичного пошуку (сприятливий вплив на моторну функцію через 1 і 3 місяці), та критичні результати досліджень поза задалегідь визначеними ПВПР (загальний функціональний результат через 6 місяців, що вказує на відсутність ефекту флуоксетину при нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту, а також питання безпеки [26–28]) визначили слабку рекомендацію проти використання флуоксетину для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

Літій

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 66) порівнювали літій зі стандартним/звичайним доглядом через 1 місяць після інсульту, використовуючи моторну підшкалу для оцінки функції верхньої кінцівки шкали ФМ (hFM) [29]. Середнє значення показника за hFM на вихідному рівні в контрольній групі становило 0,76. Докази низької якості свідчили про більше ніж невеликий корисний (але не статистично вірогідний) ефект. Показник за hFM у групі літію був на 0,84 вищим (95% ДІ від –0,17 до 1,85), SMD 0,40 (95% ДІ від –0,09 до 0,89). Щодо ефектів через 3 місяці після інсульту результати оцінки не наведені.

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 66) порівнювали літій зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи модифіковану шкалу NIHSS (mNIHSS) [29]. Середнє значення за mNIHSS на базовому рівні в контрольній групі становило 6,82. Докази низької якості свідчили про більше ніж невеликий корисний (але не статистично вірогідний) ефект при зниженні показника за mNIHSS у групі літію на 0,7 більше (95% ДІ від –1,55 до 0,15), SMD –0,40 (95% ДІ 0,89–0,09). Результати через 3 місяці після інсульту не наведені.

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

Не було доступних оцінок загальних функціональних результатів.

Серйозні побічні ефекти

Дані низької якості, отримані в рандомізованому дослідженні [29] (N = 66), свідчать про відсутність різниці між групами — 0/34 подій у контрольній групі й 0/32 подій в групі літію (коефіцієнт шансів не можна оцінити).

Клінічна рекомендація

Через 1 місяць після інсульту наявні більше ніж незначні ефекти літтю щодо ранньої моторної активності й неврологічної функції. Немає оцінок ефекту через 3 місяці після інсульту. Додаткова інформація, отримана на основі доказів, які не були предметом цієї рекомендації, свідчить про обережне використання літтю [30] через слабкий або неоднозначний профіль безпеки й переносимості.

На основі доказів низької якості щодо сприятливих ефектів дається слабка рекомендація проти використання літтю для ранньої моторної нейрореабілітації.

MLC601**Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні (N = 1061) порівнювали MLC601 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою моторної шкали NIHSS [31]. Докази низької якості свідчили про незначну різницю між групами. Середня зміна показників за моторною шкалою NIHSS у групі MLC601 була на 0,17 більшою (95% ДІ від -0,55 до 0,21).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 1061) порівнювали MLC601 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою NIHSS [31]. Середнє базове значення NIHSS у контрольній групі становило 8,6. Докази низької якості свідчили про незначну різницю між групами. Середнє зниження показника за NIHSS у групі MLC601 було в середньому на 0,46 більшим (95% ДІ від -1,26 до 0,34).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 1061) порівнювали MLC601 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS [31]. Докази низької якості вказують на відсутність сприятливого впливу на глобальний функціональний результат. Показник за mRS у групі MLC601 був в середньому на 0,04 SD нижчим (95% ДІ від -1,74 до 1,02), ніж у контрольній групі; OR 1,06 (0,87–1,38).

Серйозні побічні ефекти

Докази середньої якості, отримані в рандомізованому дослідженні [31] (N = 1087), не свідчать про різницю між групами — 74/545 подій у контрольній групі й 60/542 подій у групі MLC601 (OR 0,79; 95% ДІ 0,55–1,14).

Клінічна рекомендація

Мінімальні ефекти. Докази вказують на відсутність проблем з безпекою.

На основі доказів низької якості, незначного ефекту препарату й відсутності доказів щодо первинного критичного результату дається слабка рекомендація проти використання MLC601 для ранньої моторної нейрореабілітації в пацієнтів з гострим ішемічним інсульту.

Інгібітор 5-фосфодіестерази**PF-03049432****Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

Оцінка ранньої моторної активності не проводилася.

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 137) порівнювали PF-03049432 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту, використовуючи показники пацієнтів, які мали 0 або 1 бал за NIHSS [32]. Докази низької якості не вказували на різницю між групами (RD -0,01; 95% ДІ від -0,16 до 0,14; RR 0,96; 95% ДІ 0,54–1,71).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 1061) порівнювали PF-03049432 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS [32]. Докази низької якості свідчили про незначний корисний (не статистично вірогідний) вплив на глобальний функціональний результат. Показник mRS у групі PF-03049432 був у середньому на 0,11 SD нижчим (-0,45; 0,23), ніж у контрольній групі, з OR 1,20 (95% ДІ 0,67–2,17).

Серйозні побічні ефекти

Докази середньої якості, отримані в одному рандомізованому дослідженні [32] (N = 137), свідчать про відсутність різниці між групами — 18/67 подій у контрольній групі й 15/70 подій у групі PF-03049432 (OR 0,74; 95% ДІ 0,34–1,62).

Клінічна рекомендація

Не було ефекту або був лише незначний корисний ефект. Докази вказують на відсутність проблем з безпекою.

На основі доказів низької якості дається слабка рекомендація проти використання PF-03049432 для ранньої моторної нейрореабілітації. З огляду на низький загальний обсяг вибірки (N = 137) подальші дослідження в майбутньому можуть змінити цю рекомендацію.

Селегілін**Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному невеликому рандомізованому дослідженні (N = 19) порівнювали селегілін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після ін-

сульту за допомогою шкали ФМ [33]. Середнє базове значення в контрольній групі становило 55,3. Докази низької якості свідчать про відсутність сприятливого ефекту. Моторна активність за шкалою ФМ у групі селегіліну була на 12,8 нижчою (95% ДІ від -37,26 до 11,66) при SMD -0,46 (95% ДІ від -1,38 до 0,45). Через 3 місяці спостерігалася лише незначна різниця між групами (дані низької якості свідчили про підвищення показника за шкалою ФМ на 2,0 [95% ДІ від -17,21 до 21,21], SMD 0,10 [95% ДІ від -0,92 до 1,11]).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні (N = 19) порівнювали селегілін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою СШІ [33]. Середнє вихідне значення в контрольній групі становило 38,9. Докази низької якості свідчать про відсутність сприятливого ефекту. Показник за СШІ у групі селегіліну був на 3,3 нижчим (95% ДІ від -10,94 до 4,34), SMD -0,38 (95% ДІ від -1,29 до 0,53). Через 3 місяці спостерігався більше ніж невеликий корисний (не статистично значущий) ефект (докази низької якості) — показник за СШІ був на 2,6 вищим (95% ДІ від -1,8 до 7,0), SMD 0,55 (95% ДІ від -0,49 до 1,59).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні (N = 19) порівнювали селегілін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою індексу Бартел [33]. Середнє вихідне значення в контрольній групі становило 43,5. Докази низької якості свідчать про відсутність сприятливого ефекту. Індекс Бартел у групі селегіліну був на 3,3 нижчим (95% ДІ від -33,0 до 26,4) при SMD -0,10 (95% ДІ від -1,00 до 0,81). Через 3 місяці спостерігався невеликий сприятливий (але не статистично вірогідний) ефект (докази низької якості) — індекс Бартел був вищим на 5,4 (95% ДІ від -16,82 до 27,62), SMD 0,23 (95% ДІ від -0,79 до 1,25).

Серйозні побічні ефекти

Хоча було повідомлено про п'ять СПЕ при використанні селегіліну і 10 СПЕ при використанні плацебо, кількість пацієнтів із СПЕ у двох групах лікування не повідомлялася.

Клінічна рекомендація

Нечіткі ефекти (середня перевага над середньою неповноцінністю) обумовлені доказами низької якості. Немає вірогідних даних щодо СПЕ.

На підставі низької впевненості щодо оцінок ефекту та інших непереконливих результатів не надаються рекомендації за або проти використання селегіліну для нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту, оскільки це було б спекулятивним з огляду на існуючі дані.

Обговорення

Нейровідновлення — це динамічний і багатофакторний процес, що є найбільш помітним у перші 30 днів після початку інсульту [2, 34].

Нейропластичність — це біологічна підтримка відновлення головного мозку, що залучає всі механізми реорганізації нейронів, включаючи синаптогенез, ріст дендритів, проростання аксонів, залучання нових анатомічних шляхів з функціями, подібними до пошкоджених, активацію функціональних, але «мовчазних» синапсів і генезу клітин [35]. Ці метаболічні, запальні й генетичні процеси відбуваються в певній послідовності залежно від часу, що минув з моменту початку інсульту. Поглиблене знання такої послідовності й взаємозв'язків між цими процесами є життєво важливим, оскільки різні фармакологічні й нефармакологічні методи лікування можуть зменшити інвалідність лише за умови їх застосування в потрібний час. Фармакологічне втручання може подолати інгібуючі механізми й стимулювати нейропластичність різними способами, починаючи від поведінки й закінчуючи експресією генів [24, 36]. Нейропластичність є центральним ядром функціонального відновлення після інсульту, і важливо розробити сильні стратегії, здатні полегшити ці процеси, щоб запропонувати найкраще лікування хворих на інсульт.

Недавні клінічні дослідження продемонстрували, що фармакологічне втручання здатне стимулювати ендогенну нейропластичність і в поєднанні з ранньою руховою реабілітацією може значно зменшити інвалідність після інсульту. Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (СИЗС), нейротрофічні фактори, моноклональні антитіла, леводопа, метилфенідат та амфетамін — це лише деякі препарати, що вивчалися на ранніх етапах реабілітації після інсульту. Було порушено багато питань щодо імплементації результатів цих досліджень у клінічну практику (тобто пов'язаних з вибором лікарських засобів, дозуванням, тривалістю, термінами початку лікування). Незважаючи на виявлення й обробку понад 57 000 записів у базі даних, суворий підхід GRADE, який застосовується під час роботи над цими рекомендаціями, гарантує виключення статей, які не відповідають всім критеріям включення, навіть якщо вони в цілому відповідають темі дослідження. Роботу над аналізом доцільності використання деяких препаратів (наприклад, леводопа) не завершено через відсутність інформації у звітах, про які повідомляється.

У цих рекомендаціях знайдено достатньо доказів, щоб рекомендувати Церебралізін у випадках інсульту середньої тяжкості як допоміжну терапію до стандартної реабілітації в перші 7 днів після розвитку гострого ішемічного інсульту. Слабка рекомендація щодо використання циталопраму в дозі 20 мг була дана завдяки одному з включених негативних досліджень, що було перерване на пізньому етапі [20], у якому аналізувалися лише дуже легкі випадки; отже, застосування даного препарату може бути розглянуте для пацієнтів з інсультом середнього й тяжкого ступеня.

Церебролізін — це фармакологічний засіб, що містить активні фрагменти різних нейротрофічних факторів, отриманих з використанням стандартизованого біологічного методу контрольованого розщеплення високоочищених безліпідних білків мозку [37]. Активні фрагменти нейротрофічного фактора (пептиди) й амінокислоти швидко проходять гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуються зі специфічними рецепторами на різних мембранах нервової системи. Кожен фрагмент спеціально ініціює внутрішньоклітинний сигнальний шлях за допомогою фосфорилування залучених протеїніназ, що в результаті призводить до активації факторів транскрипції і продукції білків, які беруть участь у процесах підтримки клітинної нейротрофічності, нейропротекції, нейропластичності й нейрогенезу. Церебролізін має фармакологічно мультимодальний механізм дії, впливаючи на ендогенну захисну активність мозку в пошкодженій ділянці мозку за допомогою плейотропних терапевтичних ефектів, одночасно модулюючи кілька компонентів патологічного каскаду при інсульті, черепно-мозковій травмі й нейродегенеративних захворюваннях [38–40].

У кількох дослідженнях, проведених у хворих на інсульт, вивчали, чи можуть антидепресанти, такі як флуоксетин і циталопрам, відігравати певну роль у нейрореабілітації. Зокрема, визначено, що СИЗС викликають нейропротекторний ефект завдяки своїй протизапальній дії. Підвищуючи кількість серотоніну, цінного церебрального моноаміну, ці препарати можуть спричиняти як короткочасні, так і тривалі процеси покращання моторної і когнітивної реабілітації [41]. Систематичний огляд і метааналіз, проведений McCann та співавт. у 2014 р., припускають, що СИЗС зменшують об'єм інфаркту й покращують нейроповедінкові результати на моделях ішемічного інсульту у тварин [42]. У дослідженнях на тваринах були виявлені різні корисні механізми, за допомогою яких СИЗС можуть покращати структурно-функціональне відновлення після ішемічного ураження мозку, включно з посиленням нейропластичності, опосередкованою протизапальним процесом нейропротекцією (гальмування пізніх стадій постішемічного запалення), покращанням авторегуляції мозкового кровотоку й модуляцією адренергічної нейрогормональної системи [43]. Підкреслюється, що будь-яке клінічне рішення, яке ґрунтується на даних, отриманих з досліджень, які є близькими, але не відповідають критеріям включення й обсягу цієї рекомендації (наприклад, дослідження FOCUS [26], у якому вивчалися ефекти флуоксетину в дозі 20 мг, яке було розпочате в період між 2-м і 15-м днем з моменту розвитку ішемічного інсульту і в якому визначали показник за mRS через 6 місяців, було виключено із цих рекомендацій через відсутність програми нейрореабілітації і недоступність результатів через 1 і 3 місяці після інсульту, так само як і кокрівський огляд щодо ефектів Церебролізіну було виключено через різні критерії включення в дослідження, наприклад, початок терапії в перші 48 годин після інсульту, порівняння з плацебо або відсутністю лікування, відсутність згадок про нейрореабілітацію) [44], слід оцінювати з обережністю в поєднанні з основними пи-

таннями й результатами дослідження, щоб визначити найкращі варіанти лікування. Також зазначається, що після першого подання цієї статті було опубліковано два дослідження флуоксетину (EFFECTS та AFFINITY) з негативними результатами щодо первинного результату (mRS) після 6-місячного спостереження. Флуоксетин знизив частоту депресії, але одночасно збільшив ризик переломів кісток і гіпонатріємії [27, 28].

На основі висновків, узагальнених у цих рекомендаціях, можна сказати, що необхідна подальша робота для надання більш точних рекомендацій і розуміння практичних аспектів, які слід враховувати при призначенні допоміжних методів терапії для ранньої моторної реабілітації після ішемічного інсульту. Дослідники повинні вирішити деякі епістемологічні невизначеності, такі як консенсус щодо узгоджених типів протоколів реабілітації, які слід вивчити. На рівні наших дослідницьких питань рекомендується поєднувати фармакологічне втручання з моторною реабілітацією. Однак через неоднорідність підходів та обмежену інформацію про протоколи реабілітації на більш конкретні запитання щодо частоти, типу або налаштувань такого фармакологічного втручання відповісти неможливо. Облік цих терапевтичних нюансів є важливим для формулювання висновків про додатковий ефект фармакологічного втручання після інсульту. По-друге, майбутні зусилля з оцінки можуть враховувати більш широкий спектр термінів і результатів втручання, про що свідчить наше систематичне картографування доказів, яке виявило тенденцію до розширення терапевтичного вікна й більш тривалого спостереження за пацієнтами. Схильність до перехідних результатів, орієнтованих на пацієнта, також має бути методологічно врахована при порівнянні широкого діапазону результатів дослідження. Нарешті, ще одна складова, яку треба брати до уваги у всіх майбутніх дослідженнях, — це економічна оцінка. У контексті тиску на системи охорони здоров'я через триваючі тенденції пандемії і захворюваності аналіз економічної ефективності інформує політиків про те, як забезпечити найвищий рівень доступу до цільових груп населення. Вторинною перевагою звітування про економічну складову є те, що виділяється інформація про якість життя пацієнтів, яка доповнює дані про ефекти й ефективність клінічних випробувань. З огляду на ці аспекти зацікавленим сторонам надається багатовимірний огляд терапевтичних стратегій, найчастіше необхідних для прийняття клінічних і політичних рішень, особливо при захворюванні з великим навантаженням на систему охорони здоров'я, такому як інсульт.

Перспективні досягнення науки також відкривають нові можливості для вивчення фармакологічного вдосконалення нейрореабілітації після інсульту [45]. З появою нових досліджень метою цих рекомендацій є інформування лікарів про існуючу фармакологічну підтримку нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту. Оновлення цього матеріалу потенційно дасть відповіді на наявні питання, покращить поточні рекомендації і, сподіваємось, розширить терапевтичні можливості для пацієнтів, які вижили після інсульту.

Список літератури

- Bernhardt J., Hayward K.S., Kwakkel G. et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce. *Int. J. Stroke*. 2017. 12(5). 444-450. <https://doi.org/10.1177/1747493017711816>.
- Dobkin B.H. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N. Engl. J. Med.* 2005. 352(16). 1677-1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMc043511>.
- Gorelick P.B. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol.* 2019. 18(5). 417-418. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30030-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30030-4).
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008. 336(7650). 924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
- Leone M.A., Brainin M., Boon P. et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2012. *Eur. J. Neurol.* 2013. 20(3). 410-419. <https://doi.org/10.1111/ene.12043>.
- Leone M.A., Keindl M., Schapira A.H., Deuschl G., Federico A. Practical recommendations for the process of proposing, planning and writing a neurological management guideline by EAN task forces. *Eur. J. Neurol.* 2015. 22(12). 1505-1510. <https://doi.org/10.1111/ene.12818>.
- Higgins H., van Limbeek J., Geurts A., Zwarts M. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A. (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.2. The Cochrane Collaboration. 2011.
- Hsu C.-C., Sandford B. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract. Assess. Res. Eval.* 2019. 12(1). 1-5. <https://doi.org/10.7275/pdz9-th90>.
- Sprigg N., Willmot M.R., Gray L.J. et al. Amphetamine increases blood pressure and heart rate but has no effect on motor recovery or cerebral haemodynamics in ischaemic stroke: a randomized controlled trial (ISRCTN 36285333). *J. Hum. Hypertens.* 2007. 21(8). 616-624. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002205>.
- Sonde L., Nordstrom M., Nilsson C.G., Løkk J., Viitanen M. A double-blind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and physiotherapy after stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2001. 12(3). 253-257. <https://doi.org/10.1159/000047712>.
- Heal D.J., Smith S.L., Gosden J., Nutt D.J. Amphetamine, past and present — a pharmacological and clinical perspective. *J. Psychopharmacol. (Oxford)*. 2013. 27(6). 479-496. <https://doi.org/10.1177/0269881113482532>.
- Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V. et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016. 47(1). 151-159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416>.
- Guekht A., Vester J., Heiss W.-D. et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARs trials. *Neurol. Sci.* 2017. 38(10). 1761-1769. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3037-z>.
- Amiri-Nikpour M.R., Nazarbaghi S., Ahmadi-Salmasi B., Mokari T., Tahamtan U., Rezaei Y. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014. 10. 2299-2306. <https://doi.org/10.2147/NDT.S75304>.
- Stan A., Birle C., Blesneag A., Iancu M. Cerebrolysin and early neurorehabilitation in patients with acute ischemic stroke: a prospective, randomized, placebo-controlled clinical study. *J. Med. Life*. 2017. 10(4). 216-222.
- Chang W.H., Park C., Kim D.Y. et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurology*. 2016. 16(1). 31. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0553-z>.
- Bornstein N.M., Guekht A., Vester J. et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol. Sci.* 2018. 39(4). 629-640. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-C>.
- Acler M., Robol E., Fiaschi A., Manganotti P. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *J. Neurol.* 2009. 256(7). 1152-1158. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5093-7>.
- Savadi Oskouie D., Sharifpour E., Sadeghi Bazargani H. et al. Efficacy of citalopram on acute ischemic stroke outcome: a randomized clinical trial. *Neurorehabil. Neural. Repair*. 2017. 31(7). 638-647. <https://doi.org/10.1177/1545968317704902>.
- Kraglund K.L., Mortensen J.K., Damsbo A.G. et al. Neuroregeneration and vascular protection by citalopram in acute ischemic stroke (TALOS). *Stroke*. 2018. 49(11). 2568-2576. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020067>.
- Gladstone D.J., Danells C.J., Armesto A. et al. Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2006. 37(1). 179-185. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000195169.42447.78>.
- Louise M., Gunnar W.N. Safety of dexamphetamine in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003. 34(2). 475-481. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000050161.38263.AE>.
- Yu M., Sun Z.-J., Li L.-T., Ge H.-Y., Song C.-Q., Wang A.-J. The beneficial effects of the herbal medicine Di-Huang-Yin-Zi (DHYZ) on patients with ischemic stroke: a randomized, placebo controlled clinical study. *Complement. Ther. Med.* 2015. 23(4). 591-597. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.06.003>.
- Chollet F., Cramer S.C., Stinear C. et al. Pharmacological therapies in post stroke recovery: recommendations for future clinical trials. *J. Neurol.* 2014. 261(8). 1461-1468. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7172-z>.
- Asadollahi M., Ramezani M., Khanmoradi Z., Karimialavi-jeh E. The efficacy comparison of citalopram, fluoxetine, and placebo on motor recovery after ischemic stroke: a double-blind placebo-controlled randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* 2018. 32(8). 1069-1075. <https://doi.org/10.1177/0269215518777791>.
- Dennis M., Mead G., Forbes J. et al. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2019. 393(10168). 265-274. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32823-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32823-X).
- Lundstrom E., Isaksson E., Nasman P. et al. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020. 19(8). 661-669. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30219-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30219-2).
- AFFINITY Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020. 19(8). 651-660. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30207-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30207-6).

29. Mohammadianinejad S.E., Majdinasab N., Sajedi S.A., Abdollahi F., Moqaddam M.M., Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin. Neuropharmacol.* 2014. 37(3). 73-78. <https://doi.org/10.1097/WNF.000000000000028>.
30. Albert U., De Cori D., Blengino G., Bogetto F., Maina G. Lithium treatment and potential long-term side effects: a systematic review of the literature. *Riv. Psichiatr.* 2014. 49(1). 12-21. <https://doi.org/10.1708/1407.15620>.
31. Chen C.L.H., Young S.H.Y., Gan H.H. et al. Chinese medicine neuroaid efficacy on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Stroke.* 2013. 44(8). 2093-2100. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002055>.
32. Di Cesare F., Mancuso J., Woodward P., Bednar M.M., Loudon P.T., A9541004 Stroke Study Group. Phosphodiesterase-5 inhibitor PF-03049423 effect on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016. 25(3). 642-649. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.026>.
33. Sivenius J., Sarasoja T., Aaltonen H., Heinonen E., Kilkku O., Reinikainen K. Selegiline treatment facilitates recovery after stroke. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2001. 15(3). 183-190. <https://doi.org/10.1177/154596830101500305>.
34. Wieloch T., Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006. 16(3). 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.05.011>.
35. Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I., von Wild T., Muresanu D. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J. Cell. Mol. Med.* 2012. 16(12). 2861-2871. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x>.
36. Sahota P., Savitz S.I. Investigational therapies for ischemic stroke: neuroprotection and neurorecovery. *Neurotherapeutics.* 2011. 8(3). 434-451. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0040-6>.
37. Muresanu D.F., Florian S., Homberg V. et al. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial. *NeurolSci.* 2020. 41(5). 1171-1181. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04181-y>.
38. Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I., von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J. Cell. Mol. Med.* 2012. 16(12). 2861-2871. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x>.
39. Riley C., Hutter-Paier B., Windisch M., Doppler E., Moessler H., Wronski R. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against cell death after glutamate intoxication. *J. Neural. Transm.* 2006. 113(1). 103-110. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0302-8>.
40. Wronski R., Tompa P., Hutter-Paier B., Crailsheim K., Friedrich P., Windisch M. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca⁺⁺-dependent protease, calpain. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2000. 107(2). 145-157. <https://doi.org/10.1007/s007020050013>.
41. Siepmann T., Penzlin A.I., Kepplinger J. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence. *Brain Behav.* 2015. 5(10). e00373. <https://doi.org/10.1002/brb3.373>.
42. McCann S.K., Cadi I., Mead G.E. et al. Efficacy of antidepressants in animal models of ischemic stroke. *Stroke.* 2014. 45(10). 3055-3063. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006304>.
43. Mead G.E., Hsieh C.-F., Lee R. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. 11. CD009286. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009286.pub2>.
44. Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. 12. CD007026. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007026.pub4>.
45. Hiroki A., Susumu J., Takuya T. Pharmacological enhancement of stroke rehabilitation. *Stroke.* 2019. 50(11). 3323-3329. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.023720>.

Отримано/Received 05.07.2021

Рецензовано/Revised 17.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 24.07.2021 ■

Ettore Beghi¹, Heinrich Binder², Codruta Birle³, Natan Bornstein⁴, Karin Diserens⁵, Stanislav Groppe⁶, Volker Homberg⁷, Vitalie Lisnic⁸, Maura Pugliatti⁹, Gary Randall¹⁰, Leopold Saltuari¹¹, Stefan Strliciu¹², Johannes Vester¹³, Dafin Muresanu^{3, 11}

¹Laboratorio di Malattie Neurologiche, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS — Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy

²Department of Neurology, Otto Wagner Hospital, Vienna, Austria

³RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

⁴Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel

⁵Acute Neurorehabilitation Unit, Department of Clinical Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁶Department of Neurology, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova

⁷Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁸Department of Neurology, State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu, Chisinau, Republic of Moldova

⁹Department of Biomedical and Specialty Surgical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy

¹⁰Stroke Alliance for Europe (SAFE), Brussels, Belgium

¹¹Research Department for Neurorehabilitation South Tyrol, Bolzano, Italy

¹²Department of Neurosciences, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca, Cluj-Napoca, Romania

¹³Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischemic stroke

Abstract. Background and purpose. Early pharmacological support for post-stroke neurorehabilitation has seen an abundance of mixed results from clinical trials, leaving practitioners at a loss regarding the best options to improve patient outcomes.

The objective of this evidence-based guideline is to support clinical decision-making of healthcare professionals involved in the recovery of stroke survivors. **Methods.** This guideline was developed using the Grading of Recommendations, Assessment,

Development and Evaluation (GRADE) framework. PubMed, Cochrane Library and Embase were searched (from database inception to June 2018, inclusive) to identify studies on pharmacological interventions for stroke rehabilitation initiated in the first 7 days (inclusive) after stroke, which were delivered together with neurorehabilitation. A sensitivity analysis was conducted on identified interventions to address results from breaking studies (from end of search to February 2020). **Results.** Upon manually screening 17,969 unique database entries (of 57,001 original query results), interventions underwent meta-analysis. Cerebrolysin (30 ml/day, intravenous, minimum 10 days) and citalopram (20 mg/day, oral) are recommended for clinical use for early neurorehabilitation after acute ischaemic stroke. The remaining interventions identified by our systematic search are not recommended for clinical use: amphetamine (5, 10 mg/day,

oral), citalopram (10 mg/day, oral), dextroamphetamine (10 mg/day, oral), Di-Huang-Yi-Zhi (2×18 g/day, oral), fluoxetine (20 mg/day, oral), lithium (2×300 mg/day, oral), MLC601 (3×400 mg/day, oral), phosphodiesterase-5 inhibitor PF-03049423 (6 mg/day, oral). No recommendation 'for' or 'against' is provided for selegiline (5 mg/day, oral). Issues with safety and tolerability were identified for amphetamine, dextroamphetamine, fluoxetine and lithium. **Conclusions.** This guideline provides information for clinicians regarding existing pharmacological support in interventions for neurorecovery after acute ischaemic stroke. Updates to this material will potentially elucidate existing conundrums, improve current recommendations, and hopefully expand therapeutic options for stroke survivors.

Keywords: early motor rehabilitation; ischaemic stroke; neuro-rehabilitation

УДК 616.98:579.834.114-036

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.6.2021.242237>

Таряник К.А., Дельва М.Ю., Пурденко Т.Й., Самарченко Л.А.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Хронічний нейробореліоз із синдромом церебральної псевдопухлини (клінічне спостереження, обговорення)

Резюме. У статті описується клінічний випадок хронічного нейробореліозу із синдромом церебральної псевдопухлини в пацієнтки 30 років, яка звернулася зі скаргами на головокружіння, двоїння в очах, зниження гостроти зору на обидва ока, відчуття «туману перед очима», постійний головний біль (7–8 балів за візуальною аналоговою шкалою), порушення сну. За 5–6 місяців до початку захворювання, протягом літнього періоду, неодноразово були укуси кліщів із почервонінням шкіри, за медичною допомогою не зверталася. Хворіє упродовж останніх 1,5 місяця, коли без видимих причин з'явився головний біль, 1 місяць тому почала відмічати зниження зору, двоїння в очах. У неврологічному статусі: ураження лівого відвідного нерва. МРТ головного мозку — симптом порожнього турецького сідла, сплюснення заднього полюса склер, звивистість зорових нервів. Окуліст: гострота зору правого ока — 0,3, лівого ока — 0,8, набряк диска зорового нерва обох очей. Аналіз ліквору: тиск 300 мм вод.ст. (при люмбальній пункції в положенні лежачи), загальний білок — 0,198 г/л, цитоз — 5 в 1 мкл (лімфоцити), протибореліозні IgG — 38,15 од/мл, IgM — 5,61 од/мл. Відразу після люмбальної пункції пацієнтка відмітила значне зменшення головного болю та двоїння в очах. Індекс лікворно-сироваткових протибореліозних IgG — 1,2. Установлений діагноз: хронічний нейробореліоз із синдромом церебральної псевдопухлини, з ураженням лівого відвідного нерва та зоровими порушеннями. Лікування: цефтріаксон, реосорбілакт, цитиколін, ацетазоламід, мелатонін, фенібут. Від повторних люмбальних пункцій пацієнтка відмовилась. За час стаціонарного лікування стан хворої покращився: зменшилися головні болі (до 3–4 балів за візуальною аналоговою шкалою), зникло двоїння в очах, відновилися в повному обсязі рухи лівого очного яблука, зменшилися набряк дисків зорових нервів. Пацієнтка через 3 місяці телефоном повідомила про відсутність будь-яких скарг, окрім зниження зору. Таким чином, у пацієнтів із синдромом церебральної псевдопухлини серед потенційних етіологічних чинників захворювання необхідно виключати в тому числі і хворобу Лайма.

Ключові слова: хвороба Лайма; синдром церебральної псевдопухлини

Бореліоз (хвороба Лайма) — інфекційне природно-вогнищеве трансмісивне захворювання, збудником якого на європейському континенті в переважній більшості випадків є *Borrelia burgdorferi*, а переносником — іксодовий кліщ. Хвороба Лайма має поліорганный прояви — уражає шкіру, опорно-руховий апарат, серцево-судинну систему, печінку, очі та в 15–60 % випадків — нервову систему [1].

У неврологічній практиці, залежно від строків після зараження, умовно виділяють гострий (ранній) нейро-

бореліоз (маніфестує протягом перших 6 місяців після зараження) та хронічний (пізній) нейробореліоз (виникає після 6 місяців від зараження) [2].

Гострий нейробореліоз перебігає у вигляді лімфоцитарного менінгіту, радикулопатій, менінгорадикулоневропатій (синдрому Баннварта), краніальних невропатій (найчастіше уражаються лицевий та ококорухові нерви), міалгій, синдрому нейроінтоксикації [3].

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Дельва Михайло Юрійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: mdelwa@gmail.com; контактний тел.: +38 (066) 7326385.

For correspondence: Mykhaylo Delva, MD, Professor, Head of the Department of neurology with neurosurgery and medical genetics, Poltava State Medical University, Shevchenka st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: mdelwa@gmail.com; phone: +38 (066) 7326385.

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

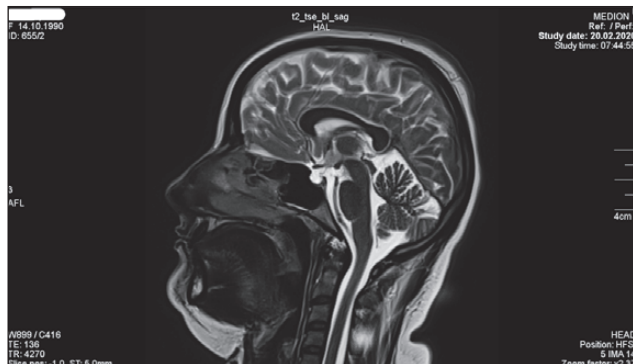


Рисунок 1. Симптом порожнього турецького сідла

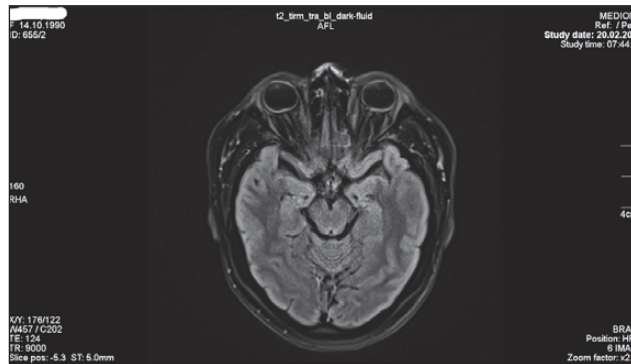


Рисунок 2. Сплющення заднього полюса склер

Хронічний нейробореліоз, як правило, має повільно прогресуючий перебіг і проявляється у вигляді енцефаліту, мієліту, енцефаломієліту, церебрального васкуліту, радикулопатій, краніальних невропатій, поліневропатій [4, 5]. При хронічному нейробореліозі досить часто факт укусу кліща нівелюється (особливо у випадках безеритематозних форм хвороби Лайма), тому пізні форми нейробореліозу можуть імітувати різноманітні неврологічні захворювання: розсіяний склероз, цереброваскулярну патологію, компресійні радикулопатії, діабетичні поліневропатії тощо. Крім того, хронічний нейробореліоз характеризується значною різноманітністю клінічних проявів у вигляді психічних розладів, ретробульбарного невриту, міастеноподібного синдрому, синдрому церебральної псевдопухлини [3, 5].

Ми наводимо клінічний випадок хронічного нейробореліозу з синдромом церебральної псевдопухлини.

Клінічний випадок

У березні 2020 р. до неврологічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» для обстеження та лікування надійшла жінка 1990 р.н.

При надходженні скарги на головокружіння, шум у голові, хиткість при ході, двоїння в очах (що посилюється при погляді вправо), зниження гостроти зору на обидва ока (більше справа), відчуття «туману перед очима», постійний головний біль у скроневих ділянках (7–8 балів за візуальною аналоговою шкалою), біль в очних яблуках, порушення сну, загальну слабкість, коливання артеріального тиску, перебої в роботі серця.

Пацієнтка займається домашнім господарством, випасає худобу. Зі слів хворої, літом 2019 р. були неодноразово укуси кліщів, почервоніння шкіри навколо місця укусів, але за медичною допомогою не зверталася. Хворіє з кінця січня 2020 р., коли без видимих причин з'явилися головні болі, загальна слабкість, пітливість, перебої в роботі серця. У середині лютого 2020 р. звернулася за допомогою до сімейного лікаря, лікувалася амбулаторно за місцем проживання з приводу артеріальної гіпертензії. Стан погіршувався: знизився зір на праве око, з'явилося двоїння в очах.

При огляді. Орієнтована у місці, часі, власній особі. Індекс маси тіла — 28,9 кг/м². Температура

тіла — 36,6 °С. Пульс — 77 уд/хв. Артеріальний тиск — 130/70 мм рт.ст. У легенях везикулярне дихання. Серцева діяльність ритмічна, тони звучні. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з 2 сторін. Функція тазових органів не порушена.

У неврологічному статусі. Очні щілини, зіниці D = S. Фотореакції збережені. Збіжна косоокість зліва. Порушено відведення лівого очного яблука назовні. Лице симетричне. Язик по середній лінії. Рефлекси із задньої стінки глотки, м'якого піднебіння D = S. М'язова сила в кінцівках збережена. Глибокі рефлекси з кінцівок жави, D = S. Черевні рефлекси: справа — знижені, зліва — відсутні. Пірамідних знаків не виявлено. Чутливість збережена. Координаторні проби виконує задовільно. У позі Ромберга — похитування із заплющеними очима. Менінгеальних знаків немає. Ортостатична проба: пульс 77–95 уд/хв. Астенізована, емоційно лабільна.

Додаткові обстеження

Загальний аналіз крові: еритроцити — $5,27 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити — $12,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити — $366 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 5 мм/год, гемоглобін — 159 г/л, паличкоядерні — 4 %, сегментоядерні — 79 %, лімфоцити — 13 %, моноцити — 4 %.

Загальний аналіз сечі: жовта, прозора, питома вага — 1015, білок — немає, еритроцити — 1–2 в п/з, лейкоцити — 2–3 в п/з.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 63 г/л, альбуміни — 37 г/л, глюкоза — 5,6 ммоль/л, загальний холестерин — 4,7 ммоль/л, сечовина — 7,1 ммоль/л, креатинін — 89 мкмоль/л, загальний білірубін — 14,5 мкмоль/л, прямий білірубін — 4,2 мкмоль/л, АЛТ — 38 ОД/л, АСТ — 26 ОД/л, С-реактивний білок — 4 мг/л, ревматоїдний фактор — 11 МО/мл, антистрептолізин-О — 174 ОД/мл.

Протибореліозні антитіла в крові методом ІФА: IgG — 31,83 од/мл (норма < 21 од/мл), IgM — 15,18 од/мл (норма < 18 од/мл).

Антитіла до вірусу імунодефіциту людини в крові: не виявлено.

ЕКГ: ритм синусовий, правильний, 72/хв, порушення процесів реполяризації.

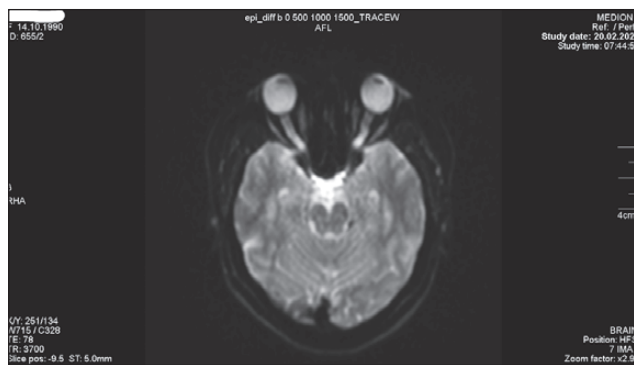


Рисунок 3. Звивистість зорових нервів

МРТ головного мозку: дані наведені на рис. 1–3.

Висновок окуліста: гострота зору правого ока — 0,3, лівого ока — 0,8. Набряк диска зорового нерва, ангіопатія сітківки за гіпертонічним типом обох очей.

Проведена люмбальна пункція (в положенні лежачи).

Аналіз ліквору: прозорий, безбарвний, тиск 300 мм вод.ст., загальний білок — 0,198 г/л, хлориди — 125,9 ммоль/л, глюкоза — 3,3 ммоль/л, цитоз — 5 в 1 мкл (лімфоцити), еритроцити — 0–1 в п/з (незмінені). ДНК ВПГ1, ВПГ2, ВПГ6, CMV, EBV в лікворі методом ПЛР: не виявлено. Протибореліозні антитіла в лікворі методом ІФА: IgG — 38,15 од/мл, IgM — 13,61 од/мл.

Відразу після проведення люмбальної пункції пацієнтка відмітила значне зменшення головного болю та зменшення двоїння в очах.

Кардіолог: вторинна кардіоміопатія. СН 0 ст. Вегето-судинна дистонія за гіпертонічним типом.

Інфекціоніст: хронічний Лайм-бореліоз із пізніми проявами (ураженням органів зору, центральної нервової та серцево-судинної систем).

Невролог: хронічний нейробореліоз із синдромом церебральної псевдопухлини, з ураженням лівого відвідного нерва та зоровими порушеннями.

Лікування: цефтріаксон по 1000 мг внутрішньовенно двічі на добу 14 діб, реосорбілакт 500 мл внутрішньовенно краплинно 10 діб, цитиколін 1000 мг внутрішньовенно краплинно 10 діб, ацетазоламід по 500 мг всередину через день, мелатонін по 3 мг всередину за 30 хвилин до сну, фенібут 250 мг всередину тричі на день.

Від повторних люмбальних пункцій (із лікувальною метою) пацієнтка відмовилась.

Протягом 19 діб перебування в стаціонарі стан хворої поступово покращувався: на 5-ту добу зменшилися головні болі та шум в голові, на 9-ту добу зникло двоїння в очах.

При виписці зі стаціонару. Скарги на помірний головний біль (3–4 бали за візуальною аналоговою шкалою), порушення зору. У неврологічному статусі: рухи лівого очного яблука відновилися у повному обсязі. Окуліст: зменшення набряку дисків зорових нервів.

Рекомендовано: ацетазоламід по 500 мг один раз на три дні, фенібут по 250 мг тричі на день, цитиколін по 500 мг двічі на день, мелатонін по 3 мг перед сном про-

тягом 1 місяця. Нагляд невролога, окуліста, інфекціоніста за місцем проживання.

Пацієнтка через 3 місяці телефоном повідомила про відсутність будь-яких скарг, окрім зниження гостроти зору. Жодних препаратів не приймає. Від проведення повторного МРТ-обстеження головного мозку та огляду невролога Полтавської обласної клінічної лікарні пацієнтка відмовилась, мотивуючи це тим, що вона видужала та не може полишити домашнє господарство.

Обговорення

У пацієнтки мав місце хронічний нейробореліоз (зважаючи на строки після укусу кліщів, підвищення протибореліозних IgG у крові та в лікворі, високий індекс лікворно-сироваткових IgG — 1,2) із синдромом церебральної псевдопухлини.

Синдром церебральної псевдопухлини характеризується симптомами підвищеного інтракраніального тиску (головний біль, нудота, блювання, пульсуючий шум у голові, зниження гостроти зору, дефекти полів зору, збіжна косоокість), відсутністю об'єктивних неврологічних проявів (окрім ураження відвідних нервів), набряком дисків зорових нервів, специфічними нейровізуалізаційними ознаками, підвищенням лікворного тиску (більше ніж 250 мм вод.ст. при люмбальній пункції в горизонтальному положенні пацієнта) [6].

Синдром церебральної псевдопухлини на МРТ головного мозку характеризується відсутністю мас-ефекту, незмінними розмірами шлуночків поряд із непрямими ознаками внутрішньочерепної гіпертензії: порожнім турецьким сидлом, опущенням мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір, сплюсненням заднього полюса склер, звивистістю зорових нервів, розширенням субарахноїдальних періоптичних просторів, інтраокулярною протрузією преламінарної частини зорового нерва [7].

В 90 % випадків синдром церебральної псевдопухлини є первинним (ідіопатична інтракраніальна гіпертензія), в 10 % випадків — вторинним (ускладненням інших захворювань).

Первинна церебральна псевдопухлина є діагнозом виключення і найчастіше розвивається в жінок репродуктивного віку, які мають ожиріння. Етіопатогенез ідіопатичної інтракраніальної гіпертензії досі залишається не з'ясованим, є припущення, що в основі даної патології лежить надлишкова секреція ліквору та порушення його резорбції, а також порушення відтоку крові по венозних синусах [8].

Причинами синдрому церебральної псевдопухлини вторинного характеру є церебральна венозна гіпертензія при оклюзії верхнього сагітального або поперечного венозного синусів, захворювання мозкових оболонок (хронічні інфекційні та гранулематозні менінгіти), церебральний гліоматоз, токсичні чинники (гіпервітаміноз А, прийом тетрацикліну, доксакикліну, міноцикліну, амідарону), метаболічні розлади (різка відміна кортикостероїдів після їх тривалого прийому, мікседема, гіпопаратиреоз, хвороба Аддісона), соматична патологія

та захворювання системи крові (системний червоний вовчак, хронічне обструктивне захворювання легень, залізодефіцитна анемія), інфекційні хвороби (бореліоз, вірус імунodefіциту людини) [9].

Синдром церебральної псевдопухлини при нейробореліозі більш характерний для педіатричної популяції [10–15], серед дорослих пацієнтів описані лише його поодинокі випадки [16, 17].

До цього часу не з'ясовані етіопатогенетичні основи синдрому церебральної псевдопухлини при хворобі Лайма. Є припущення щодо імунних реакцій, низькоактивного запалення та прямого інфекційного пошкодження арахноїдальних виростів, що в кінцевому підсумку викликає порушення резорбції ліквору [18, 19].

Необхідно враховувати, що синдром інтракраніальної гіпертензії при хворобі Лайма також може бути наслідком бореліозного менінгіту, навіть за відсутності інших клінічних проявів менінгеального синдрому [20]. Однак для менінгітів, на відміну від синдрому церебральної псевдопухлини, характерний лейкоцитарний плейоцитоз у лікворі [13, 14].

До цього часу не доведена ефективність жодного методу лікування синдрому церебральної псевдопухлини при нейробореліозі. У літературі є повідомлення про позитивні результати повторних розвантажувальних люмбальних пункцій [21] та ацетазоламід [22] на фоні адекватної антибактеріальної терапії.

Таким чином, у пацієнтів із синдромом церебральної псевдопухлини серед потенційних етіологічних чинників захворювання необхідно виключати в тому числі і хворобу Лайма. Імовірно, ефективність лікування синдрому церебральної псевдопухлини при нейробореліозі залежить від ранньої діагностики цього феномену та своєчасного призначення адекватної антибактеріальної терапії і заходів корекції інтракраніальної гіпертензії.

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

Інформація про фінансування. Дана робота є фрагментом НДР кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Полтавського державного медичного університету «Оптимізація діагностики, прогнозування та профілактики нейропсихологічних розладів при органічних захворюваннях нервової системи», номер державної реєстрації: 0120U104165.

Список літератури

1. Koedel U., Fingerle V., Pfister HW. Lyme neuroborreliosis — epidemiology, diagnosis and management. *Nat. Rev. Neur.* 2015. 11(8). 446–456.
2. Oschmann P., Dorndorf W., Hornig C., Schäfer C., Wellensiek H.J., Pflughaupt K.W. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J. Neurol.* 1998. 245(5). 262–272.
3. Halperin J. Lyme neuroborreliosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019. 32(3). 259–264.

4. Pfister H.W., Rupprecht T.A. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006. 296(40). 11–16.

5. Schwenkenbecher P., Pul R., Wurster U., Conzen J., Pars K., Hartmann H., Skripuletz T. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect. Dis.* 2017. 17(1). 90.

6. Friedman D.I., Jacobson D.M. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2002. 59. 1492–1495.

7. Delen F., Peker E., Onay M., Altay Ç.M., Tekeli O., Togay Işıkay C. The significance and reliability of imaging findings in pseudotumor cerebri. *NeuroOphthalmology.* 2019. 43(2). 81–90.

8. McGeeney B.E., Friedman D.I. Pseudotumor cerebri pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2014. 54(3). 445–458.

9. Degnan A.J., Levy L.M. Pseudotumor cerebri: brief review of clinical syndrome and imaging findings. *Am. J. Neuroradiol.* 2011. 32(11). 1986–1993.

10. Raucher H.S., Kaufman D.M., Goldfarb J., Jacobson R.I., Roseman B., Wolff R.R. Pseudotumor cerebri and Lyme disease: a new association. *J. Pediatr.* 1985. 107. 931–933.

11. Belman A.L., Iyer M., Coyle P., Dattwyler R. Neurologic manifestations in children with North American Lyme disease. *Neurology.* 1993. 43. 2609–2614.

12. Bachman D.T., Srivastava G. Emergency department presentations of Lyme disease in children. *Pediatr. Emerg. Care.* 1998. 14. 356–361.

13. Kan L., Sood S.K., Maytal J. Pseudotumor cerebri in Lyme disease: a case report and literature review. *Pediatr. Neurol.* 1998. 18. 439–441.

14. Şahin B., İncecik F., Hergüner Ö.M. A presentation of Lyme disease: pseudotumor cerebri. *Turk. J. Pediatr.* 2015. 57. 522–524.

15. May K., Upadhyayula S. Papilledema as the sole manifestation of neuroborreliosis. *Case Rep. Infect. Dis.* 2021. 30. 2021.

16. Nørreslet Gimsing L., Lunde Larsen L.S. A rare case of pseudotumor cerebri in adult Lyme disease. *Clin. Case Rep.* 2020. 8(1). 116–119.

17. Castaldo J.E., Griffith E., Monkowski D.H. Pseudotumor cerebri: early manifestation of adult Lyme disease. *Am. J. Med.* 2008. 121. 5–6.

18. Garcia-Monco J.C., Coleman J.L., Benach J.L. Antibodies to myelin basic protein in Lyme disease. *J. Infect. Dis.* 1988. 158. 667–668.

19. Aberer E., Brunner C., Suckanek G. Molecular mimicry and Lyme borreliosis: A shared antigenic determinant between *Borrelia burgdorferi* and human tissue. *Ann. Neurol.* 1989. 26. 732–737.

20. Pachner A.R., Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol.* 2007. 6. 544–552.

21. Raucher H.S., Kaufman D.M., Goldfarb J., Jacobson R.I., Roseman B., Wolff R.R. Pseudotumor cerebri and Lyme disease: a new association. *J. Pediatr.* 1985. 107(6). 931–933.

22. Ramgopal S., Obeid R., Zuccoli G., Cleves-Bayon C., Nowalk A. Lyme disease-related intracranial hypertension in children: clinical and imaging findings. *J. Neurol.* 2016. 263(3). 500–507.

Отримано/Received 21.08.2021

Рецензовано/Revised 03.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.09.2021 ■

Information about authors

K.A. Taryanyk, MD, Associate Professor at the Department of neurology with neurosurgery and medical genetics, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: tkapolt@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4606-5398>.

M.Yu. Delva, MD, Professor, Head of the Department of neurology with neurosurgery and medical genetics, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: mdelwa@gmail.com; phone: +38 (066) 7326385; <https://orcid.org/0000-0001-5648-7506>.

T.Y. Purdenko, MD, Associate Professor at the Department of neurology with neurosurgery and medical genetics, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: typurdenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3561-4331>.

L.A. Samarcenko, MD, Assistant at the Department of neurology with neurosurgery and medical genetics, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

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

Information about funding. The research described in this paper was performed within the framework of scientific plan of neurological department with neurosurgery and medical genetics at Poltava state medical university "Optimization of diagnosis, prognosis and prevention of neuropsychological disorders in organic diseases of the nervous system" (state registration number 0120U104165).

*K.A. Taryanyk, M.Yu. Delva, T.Y. Purdenko, L.A. Samarchenko
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine*

Chronic neuroborreliosis with pseudotumor cerebri (clinical case, discussion)

Abstract. The article describes a clinical case of chronic neuroborreliosis in form of cerebral pseudotumor syndrome in a 30-year-old patient. The patient complained of dizziness, double vision, decreased visual acuity in both eyes, a feeling of "fog before the eyes", constant headache (7–8 points on a visual analog scale), sleep disturbances. During last summer (5–6 months before disease onset), there were repeated tick bites with skin redness, the patient did not seek medical help. The disease started 1.5 months ago in form of a headache; one month ago vision began to decrease and diplopia appeared. In the neurological status: left abductor nerve palsy. Brain MRI: empty sella turcica, flattening of the posterior scleras, optic nerves tortuosity. Ophthalmologist: visual acuity of the right eye — 0.3, left eye — 0.8, optic disc swelling of both eyes. Cerebrospinal fluid analysis: the pressure of 300 mm Hg (lumbar puncture in supine position), proteins — 0.198 g/l, cyto-sis — 5 in 1 ml (lymphocytes), anti-borreliosis IgG — 38.15 U/ml,

IgM — 5.61 U/ml. Immediately after the lumbar puncture, the patient noted a significant reduction in headache and diplopia. Cerebrospinal fluid-serum index for anti-borreliosis IgG — 1.2. Diagnosis: chronic neuroborreliosis with cerebral pseudotumor syndrome, left abductor nerve palsy, and visual impairments. Treatment: ceftriaxone, rheosorbilact, citicoline, acetazolamide, melatonin, phenibut. The patient refused repeated lumbar punctures. During hospital treatment, the patient's condition improved: headaches decreased (to 3–4 points on the visual analog scale), diplopia disappeared, left eyeball movements fully restored, optic disc swelling diminished. Three months later, the patient by phone reported no complaints except for vision impairments. Thus, in patients with cerebral pseudotumor syndrome, among the potential etiological factors Lyme disease should be also excluded.

Keywords: Lyme disease; pseudotumor cerebri

Євтушенко С.К.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Прогресуючі захворювання центральної і периферичної нервової системи в дітей і дорослих, що складно діагностуються, наведені у світовій літературі у вигляді аббревіатур

Мета публікації: привернути увагу дитячих і дорослих неврологів, лікарів загальної практики до основних клінічних проявів у дебюті ймовірного неврологічного захворювання за даними світової літератури.

№	Синдроми з аббревіатурою	Переклад українською	Основні клінічні прояви
1	2	3	4
1	ASAT — Anemia, Sideblastic and spinocerebellar ATaxia	Сидеробластична анемія із спіноцеребелярною атаксією	Затримка моторного розвитку, страбізм, тулубова атаксія, дискоординація рухів, хиткість, підвищення рефлексів, клонуси, патологічні стопні знаки, зниження інтелекту, гіпохромна мікроцитарна анемія із сидеробластами в кістковому мозку. Дебют з 1 до 3 років
2	CACH — Childhood Ataxia with Central nervous system Hypomyelination	Атаксія дитячого віку з гіпомієлінізацією ЦНС	Нормальний ранній розвиток. З 2–4 років прогресуючі рухові порушення, атаксія, епілептичні напади
3	CADASIL — Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts & Leukoencephalopathy	Церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами і лейкоенцефалопатією	Головні мігренозні болі з 3 до 6 років (з аурую або без), виникають транзиторні ішемічні атаки і дрібні інсульти (зі швидким регресом неврологічних порушень), пізніше, з 10 років — недоумство, епілептичний синдром
4	CIDP — Chronic Immune Demyelinating Polyneuropathy	Хронічна імунна демієлінізуюча поліневропатія	М'язова слабкість, гіпотонія і атрофія. Випадіння глибоких рефлексів. Парестезії, гіперестезія, гіперпатія, гіпералгезія за типом «шкарпеток» і «рукавичок», міалгії. Сенситивна атаксія. Дистальний тетрапарез. Прогресуючий перебіг. Дебют в 15–45 років
5	COACH — Cerebellar vermis hypoplasia, Oligophrenia, congenital Ataxia, ocular Coloboma, Hepatic fibrosis	Гіпоплазія черв'яка мозочка, олігофренія, атаксія, колобома, печінковий фіброз	Атаксія, розумова відсталість, гепатоспленомегалія, цироз печінки, аміотрофія. Дебют від 1 до 3 років
6	DRPLA — Dentato Rubral-Pallido Luysian Atrophy	Дентаторубропалідолюїсова атрофія за даними MPT	Комбінації хореоатетозу, міоклоній, епілептичних нападів, атаксії і ювенільного паркінсонічного синдрому. Дебют в 7–15 років

Закінчення табл.

1	2	3	4
7	EDM — E piphyseal D ysplasia with M yopathy	Множинна епіфізарна дисплазія з приєднанням міопатії	Затримка розвитку ядер окостеніння, низький зріст, тугорухливість тазостегнових і плечових суглобів, порушення ходи. Дебют в 7–15 років
8	ESES — E lectrical S tatus E pilepticus of S leep	Електричний епілептичний статус сну (синдром Патрі, але може зустрічатися і при синдромі Ландау — Клеффнера)	Когнітивні порушення, неврологічний дефіцит (атаксія, диспраксія, дистонія, геміпарези), епілептичні напади (абсанси, міоклонії, дроп-атаки), порушення поведінки. Обов'язково проведення запису ЕЕГ уві сні. Дебют з 3 місяців до 15 років
9	HSAN — H ereditary S ensory A xonal N europathy	Спадкова сенсорна невропатія	Повільно прогресуюче порушення чутливості в дистальних відділах кінцівок, арефлексія, м'язова атрофія. Трофічні порушення. Дебют в 10–15 років
10	MELAS — M itochondrial E ncephalomyopathy with L actic A cidosis and S troke-like episodes	Мітохондріальна енцефалопатія з лактацидозом і інсультподібними епізодами	Генералізовані судомні напади, низькорослість, лактацидоз, блювання, періодичні головні болі, рецидивуючі інсультподібні епізоди, деменція. Дебют в 7–15 років
11	MERRF — M yoclonic E pilepsy with R agged R ed F ibres	Міоклонічна епілепсія з розірваними червоними волокнами	Міоклонії, генералізовані судомні напади, низькорослість, психомовленнево-моторна затримка, деменція, атаксія, м'язова слабкість, зниження слуху, атрофія зорових нервів, лактацидоз. Дебют в 5–15 років
12	NARP — N europathy, A taxia, R etinitis, P igmentosa	Невропатія з атаксією і пігментним ретинітом	Прогресуюча периферична невропатія, атаксія мозочка з пігментною дегенерацією сітківки, психомовленнево-моторна затримка росту, епінапади. Дебют до 15 років
13	NBS — N ijmegen B reakage S yndrome	Синдром Ніймегена	Мікроцефалія, нормальний психомоторний розвиток, імунна недостатність, відставання в розвитку і зрості, характерне обличчя (виступаюча середня частина), схильність до злоякісних пухлин лімфоретикулярної системи. Дебют у 8–15 років
14	PANDAS — P ediatric A utoimmune N europsychiatric D isorder A ssociated with S treptococcal infection	Дитячий автоімунний нервово-психіатричний розлад, викликаний стрептоковою інфекцією	Тики (генералізовані) і поведінкові розлади (обсесивно-компульсивний синдром) у дитячому віці (7–12 років) на тлі стрептокової інфекції. Раптовий початок симптомів, хвилюподібний перебіг
15	POEMS — P olyneuropathy, O rganomegaly & edema, E ndocrinopathy, M onoclonal gammopathy, S kin changes	Поліневропатія, органомегалія, набряки, ендокринопатія, моноклональна гаммапатія, шкірні зміни	Прогресуюча поліневропатія, найчастіше при остеосклеротичній формі мієломної хвороби. Дебют в 10–35 років
16	SPAR — S pastic A taxia with mental R etardation	Спастична атаксія з розумовою відсталістю	Нижня спастична параплегія, розумова відсталість, атаксія. Може бути дизартрія з порушенням сечовипускання. Дебют в 7–19 років

Рецензия на монографию А.А. Сиделковского «За кроком крок» (К.: Пабліш Про, 2021)

Мой более чем полувековой научно-практический и преподавательский опыт общения как с молодыми врачами, так и с увенчанными сединами неврологами свидетельствует о крайней важности постоянного и систематического самосовершенствования профессиональной компетенции и общей гуманитарной культуры.

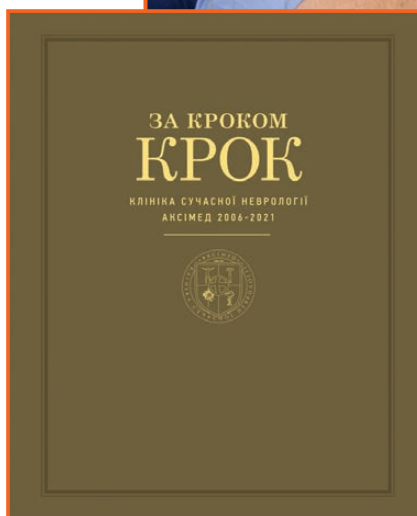
В эпоху разгула дикого капитализма, когда общечеловеческие ценности нивелируются в угоду материальному благополучию и сиюминутным удовольствиям, а истинная добродетель и человеколюбие уходят в небытие от столбовой дороги мировой цивилизации, важнейшее значение приобретают доброе Слово и Дело.

Знакомство и личная дружба с моим учеником — директором ведущей киевской неврологической клиники «Аксимед» Алексеем Леоновичем Сиделковским состоялись при подготовке к изданию великолепно иллюстрированной и энциклопедически обширной монографии «Этюды истории классической неврологии», когда мне была предложена роль ее рецензента.

Спустя короткое время мы встретились на берегах Невы, проведя незабываемые дни в кругу элиты неврологической науки в формате международного конгресса «Давиденковские чтения».

Неординарный ум и пытливые отношения Алексея Леоновича к науке побудили меня продолжить наши творческие контакты не только в сфере сугубо научных изысканий, но и в прикладном, практическом формате, создав в декабре 2018 г. киевскую научную школу неврологов академика А.А. Скоромца на базе клиники «Аксимед».

Титаническое трудолюбие, целеустремленность и умение эффективно организовать рабочий процесс позволили ему в кратчайшие сроки создать, на мой взгляд, фундаментальные труды, не имеющие аналогов в современной медицинской литературе:



«Этюды истории классической неврологии» (2016), «Врачебные ошибки и врачебные девиации» (2018), «Прикладная неврология» (2019), «Неврология. Атлас-справочник» (2020).

К этому перечню монографий следует добавить более ста научно-практических публикаций в профильных журналах, докладов, прочитанных на научных конгрессах и съездах,

подготовленных в соавторстве с сотрудниками клиники «Аксимед».

Представленный читателю обобщенный пятнадцатилетний опыт врачебной деятельности коллектива киевской неврологической клиники «Аксимед» убедительно свидетельствует о высокой профессиональной компетенции этой команды единомышленников и вселяет уверенность в правильности выбранного пути!

**Скоромец А.А.,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии
Первого СПбГМУ им. И.П. Павлова** ■



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



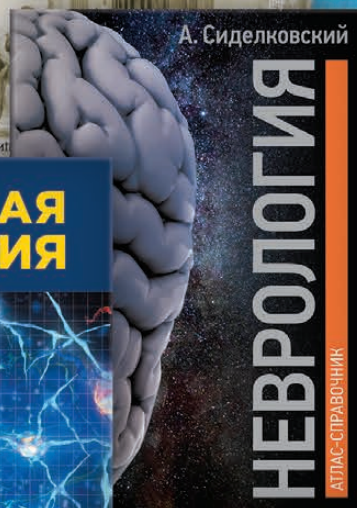
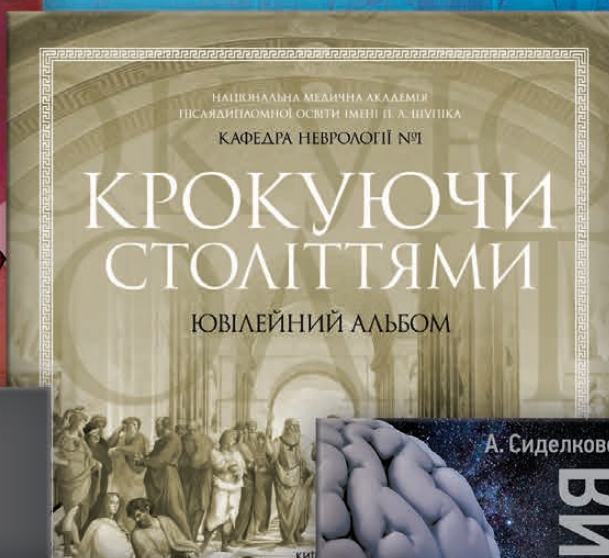
AKSIMED.UA • 044 390 00 55



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054 від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛИНИКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ПЕРША ДОПОМОГА

В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ НАБРЯКОВО-БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ¹⁻³:

- черепно-мозкових травмах
- мозкових інсультах
- травмах кінцівок, хребта та при остеохондрозі
- лікворно-венозних порушеннях при ХПМК



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить есцинової солі 2,6-діаміногексанової кислоти у перерахуванні на 100 % речовину 1 мг; допоміжні речовини: етанол 96 %, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Вазопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ C05C X.

Показання. У складі комплексної терапії набряків головного мозку травматичного, нетравматичного і постопераційного генезу, в тому числі з внутрішньочерепними крововидами, підвищенням внутрішньочерепного тиску і явищами набряку-набухання. Набряки спинного мозку травматичного, нетравматичного, післяопераційного генезу. Лікворно-венозні порушення при хронічних порушеннях мозкового кровообігу (ХПМК) і вегетосудинній дистонії. Набряки м'яких тканин із залученням опорно-рухового апарату, що супроводжуються локальними розладами їх кровопостачання і больовим синдромом, набряково-больові

синдроми хребта, кінцівок; тяжкі порушення венозного кровообігу нижніх кінцівок при гострому тромбозі, що супроводжуються набряково-запальним синдромом.

Протипоказання. Підвищена чутливість до есцинової солі 2,6-діаміногексанової кислоти та/або інших компонентів препарату, активне продовження кровотечі, що супроводжується нестабільною гемодинамікою, тяжкі порушення функції нирок, тяжкі порушення функції печінки.

Побічні реакції. При індивідуальній підвищеній чутливості до есцинату в окремих хворих можливі: алергічні реакції: шкірний висип (папульозний, петехіальний, еритематозний), свербіж, гіперемія шкіри, гіпертермія, кропив'янка, у поодиноких випадках – набряк Квінке, анафілактичний шок та інші побічні реакції (див. інструкцію для мед. застосування).

1. Проф. Дзяк Л.А. // Відкрите рандомізоване дослідження із вивчення ефективності препарату L-лізину есцинат, Корпорація «Артеріум», Україна, у пацієнтів з важкою ЧМТ з метою профілактики та лікування внутрішньочерепної гіпертензії / 2010 р., м. Київ.
2. Проф. Міщенко Т.С. // Відкрите рандомізоване дослідження із вивчення ефективності препарату L-лізину есцинат, Корпорація «Артеріум», Україна, в лікуванні лікворно-венозних порушень у пацієнтів з хронічною ішемією мозку / 2010 р., м. Харків.
3. Проф. Черній В.І. // Відкрите порівняльне дослідження ефективності та безпеки препаратів L-лізину есцинат та Тіоцетам, Корпорація «Артеріум», Україна, в комплексному лікуванні гострої церебральної недостатності, обумовленої гострим ішемічним інсультом або черепно-мозковою травмою на ранньому госпітальному етапі. / 2010 р., м. Донецьк.

Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ L-лізину есцинат®, розчин для ін'єкцій. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Виробник АТ «Галичфарм» (Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 26.10.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей

