

НЕЙРОКОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПІСЛЯ COVID-19

Клінічна актуальність постковідного синдрому зумовлена високим ризиком дебюту мультисиндромального клінічного стану, що виникає на основі наявних хронічних захворювань. У патофізіологічній основі постковідного синдрому лежать імуніопосередковані реакції, що призводить до ураження судинного епітелію і клітинних мембран і виникнення широкого спектра патологічних станів — від цереброваскулярних порушень до аутоімунних захворювань нервової системи, які супроводжуються нейрокогнітивними порушеннями. Які неврологічні розлади виникають після коронавірусної інфекції? На що скаржаться пацієнти з постковідним синдромом? Як лікарю правильно оцінити тяжкість нейрокогнітивних порушень? Що пропонує доказова медицина для лікування когнітивних порушень? Відповіді на ці та інші запитання надали нам під час інтерв'ю провідні фахівці у сфері неврології — Тамара Міщенко, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Віктор Холін, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, керівник з розробок і досліджень ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», і Світлана Кузнецова, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».



— Тамаро Сергіївно, перше запитання до вас: як часто і з якими наслідками для здоров'я стикається особа, яка перехворіла на COVID-19?

— Набутий клінічний досвід свідчить, що розлади нервової системи, які виникли під час COVID-19, не минають безслідно, а можуть тривати невизначений час. Відзначають розлади з боку як центральної, так і периферичної нервової і м'язової системи. Постковідний синдром характеризується виникненням нейрокогнітивних порушень різного ступеня тяжкості тривалістю ≥ 12 тиж. Залишкові психоневрологічні симптоми після коронавірусної інфекції зберігаються в 40–60 % пацієнтів.

— На що скаржаться пацієнти?

— Найчастіше пацієнти скаржаться на головний біль, запаморочення, порушення сну, загальну слабкість, втомлюваність, зниження пам'яті, уваги, тривожність. Проте всі ці ознаки не є специфічними й можуть супроводжувати інші патологічні стани. Після аналізу інформації щодо 431 051 пацієнта, які перехворіли на коронавірусну інфекцію, з біобанку Великої Британії стало зрозумілим, що зниження когнітивних функцій у пацієнтів з постковідним синдромом є статистично значущим симптомом. Аналіз за підгрупами показав, що такі порушення виникають не тільки в осіб похилого віку, але й пацієнтів молодого й середнього віку.

— Як лікувати постковідні нейрокогнітивні порушення з точки зору доказової медицини?

— Лікування нейрокогнітивних порушень у пацієнтів, які перенесли COVID-19, має бути патогенетично обґрунтованим та індивідуальним. У цілому виокремлюють немедикаментозні й фармакологічні терапевтичні методи. Широкий спектр методів немедикаментозної терапії спрямований передусім на психоосвіту пацієнта і членів його родини. З метою підвищення когнітивного резерву рекомендовано проводити когнітивні тренінги, розвивати соціальні зв'язки. Для зниження тривожності й рівня депресії рекомендовано виконання розумових і фізичних вправ, організація повсякденної активності, дотримання режиму і якості сну. Набувають популярності ароматерапія, музикотерапія, арттерапія, масаж, психотерапія.

— Які можливості фармакотерапії застосовують для корекції постковідних нейрокогнітивних порушень?

— Лікування пацієнтів, які перенесли COVID-19 і мають нейрокогнітивні порушення, включає профілактику повторного зараження, корекцію емоційного стану, терапію щодо факторів серцево-судинного ризику, корекцію нейрокогнітивних порушень, лікування тривоги, депресії. Доцільно використовувати препарати з нейротрофічною дією, що мають достатню доказову базу. До таких лікарських засобів належать нейропептидні засоби — дієтична добавка Мемопрув і препарат Церебралізін®. При легких когнітивних порушеннях, особливо в осіб молодого й середнього віку, показано вживання Мемопруву. У хворих з помірними нейрокогнітивними порушеннями й деменцією доведена ефективність препарату Церебралізін®. Останній, крім позитивного впливу на нейрокогнітивні функції, зменшує прояви астеничного синдрому, що відзначають у більшості хворих, які перенесли COVID-19.



— Вікторе Олександровичу, питання, яке б хотілося обговорити, стосується віку виникнення нейрокогнітивних порушень. Зазвичай такі зміни пов'язують зі старшим віком. Але з огляду на зростання частоти виявлення постковідних залишкових психоневрологічних симптомів складається враження, що когнітивні порушення за час пандемії помолодішали.

— Дійсно, когнітивні порушення виникають зазвичай у більш зрілому віці — 50+. Але в умовах пандемії ми спостерігаємо зростання частоти когнітивних розладів у людей молодого віку, які скаржаться на порушення пам'яті й уваги.

— Ризик нейрокогнітивної дисфункції вищий при ускладненому перебігу SARS-CoV-2. Але ж висока частота залишкових психоневрологічних симптомів свідчить, що від розвитку таких порушень не застраховані й пацієнти з легким або помірним перебігом респіраторної інфекції. Чи так це?

— У тому-то й проблема, що тяжкий клінічний стан з необхідністю респіраторної підтримки в гострий період захворювання призводить до виникнення нейрокогнітивних розладів. Але на сьогодні в нас є науковий матеріал, який свідчить, що навіть

легка форма COVID-19, коли пацієнт лікується амбулаторно, може мати когнітивні наслідки у вигляді когнітивних порушень. Справа в нейротропній природі коронавірусу.

— Спираючись на свій досвід, скажіть, яка частота порушення когнітивної сфери після перенесеної коронавірусної інфекції?

— Це питання, якому дослідники приділяють велику увагу. Майже в 40 % переохворілих відзначають труднощі з концентрацією уваги, зниження швидкості обробки інформації, складнощі запам'ятовування нещодавніх подій, порушення орієнтації. Як вже було зазначено, патофізіологія вікових змін когнітивних функцій пов'язана із судинними або нейродегенеративними порушеннями й розвитком нейрозапалення.

— У пацієнтів після гострої фази респіраторної інфекції одна з поширених скарг — на «туман у голові», що значуще погіршує якість життя людини. Яка лікувальна тактика виправдана в такому випадку?

— Дійсно, таку скаргу відзначають часто. Це такий стан, коли людина не відчуває ясності мислення, не може планувати побутові й професійні справи, те, що у звичайному стані робить автоматично. Люди скаржаться на неможливість працювати за комп'ютером, слідувати за якимись процесами, аналізувати. В умовах інституту ми застосовуємо ті препарати, які рекомендовані для лікування початкових і помірних симптомів вікозалежних когнітивних порушень. Поширеним засобом при лікуванні деменції залишається нейропептидний препарат Церебралізін®. Механізм дії нейропептидів спрямований на регуляцію метаболізму в нейронах, завдяки чому стабілізується стан нейронів і уповільнюється процес апоптозу нервових клітин. Крім того, застосування нейропептидів зумовлює підвищення синаптичної щільності головного мозку й нейротрансмітерної активності, що позитивно впливає на сигнальні шляхи. У результаті застосування нейропептидних препаратів покращується пам'ять, зростає здатність до концентрації уваги, орієнтації в просторі.

— Практичне питання, яке завжди цікавить лікаря: яка тривалість курсу застосування нейропептидних препаратів?

— Зазвичай курс лікування розпочинається з інфузій препарату Церебралізін®, кількість яких залежить від клінічних характеристик пацієнтів, найчастіше це 10–15 інфузій. Після виписки з лікарні пацієнту можна рекомендувати пероральну форму пептидсхопного засобу — Мемопрув. Якщо тисило, то Мемопрув — похідне препарату Церебралізін®. Це високотехнологічний пероральний нейропептид, вироблений відповідно до стандартизованого біотехнологічного процесу в сертифікованих умовах, який являє собою унікальну комбінацію нейропептиду N-PEP-12 і амінокислот.



— Світлано Михайлівно, які ефекти зумовлює Церебралізін® при реабілітації пацієнтів після інсульту?

— За останні два роки Церебралізін® був включений до рекомендацій з нейрореабілітації після інсульту провідних країн, референтних для України: Австрія (2018 р.), Польща (2019 р.), Німеччина і Канада (2020 р.) і рекомендацій Європейської академії неврології і Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EAN/EFNS) у 2021 р. Спеціалісти нашого відділення за кілька десятиріч накопили багатий досвід застосування цього препарату в реабілітації після інсульту.

— У яких ще клінічних ситуаціях або при яких станах можливе ефективне застосування нейропептидних препаратів?

— Слід зазначити, що інсульт — не єдине показання до застосування нейропептидів. Церебралізін® зарекомендував себе як ефективний засіб уповільнення когнітивних порушень, пов'язаних із фізіологічним старінням.

— Які переваги, на ваш погляд, у перорального нейропептиду Мемопрув?

— Передусім винайдення пероральної форми уможливило застосування нейропептидних препаратів в амбулаторних умовах. По-друге, це зручність вживання, що означає більшу прихильність пацієнта до лікування. По-третє, біологічне походження Мемопруву забезпечує задовільну спорідненість із таргетними клітинами й швидку дію. У результаті використання Мемопруву доведено покращується пам'ять, сон і настрої. Однак основним показанням до вживання Мемопруву залишається профілактика старіння й полегшення вікозалежних когнітивних порушень.

Більш докладно читайте на с. 67

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт. Сьогодні він виграв свою першу партію.

Внесений до рекомендацій з реабілітації після інсульту західних референтних країн: Австрія, 2018¹, Німеччина/Швейцарія, 2020², Канада, 2020³, та рекомендацій EAN/EFNS, 2021⁴

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁵
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁶
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁷
- Покращує когнітивні функції⁸ та зменшує депресію⁷
- Високий рівень безпеки⁹

Церебралізін®

Возз'єднує нейрони. Надиhaє на життя.

Австрійська якість.

Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier — Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018. https://www.xn-gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Arm- und Beinparese nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <http://www.ebrcu.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 6. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 7. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CAR5): a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 8. Ladurner G, Kalivach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 9. Thome J, et al. Drugs of Today 2012; 48(Supplement A): 63-69.

*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебралізін® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізіну® (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 функцій нирок. Побічні реакції. Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізін® 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 макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. Фармакологічні властивості. Церебралізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейронангену і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. Слідб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно. 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 фізлиць у галузі охорони здоров'я. Р.п. МОЗ України: № ІА/9989/01/01, дієсне від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

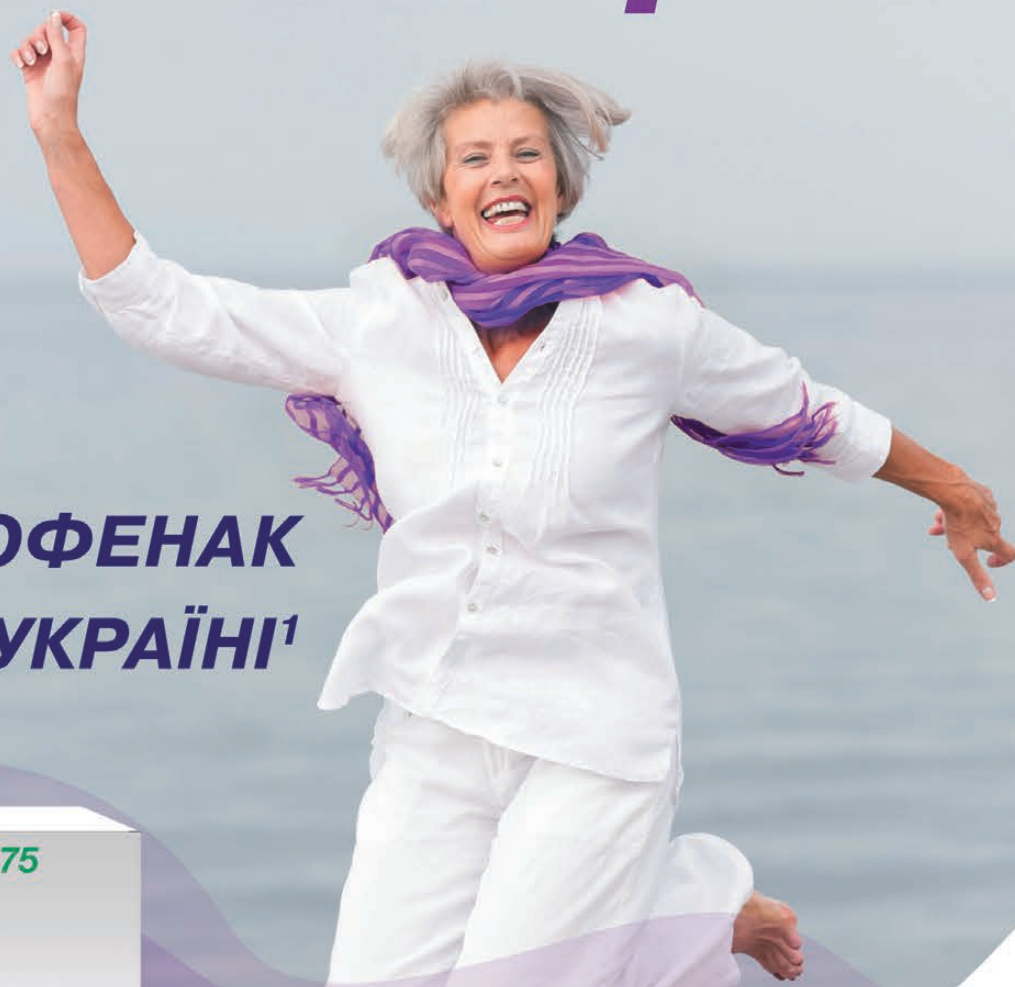
www.mif-ua.com



Том 17, № 8, 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), тенісний теносиновіт, 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, гемоцитарних 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 їди. 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 кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, ексантема, екзіма, 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 Вег 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, № 8, 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, № 8, 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 № 10 від 28.12.2021 р.

Українською та англійською мовами

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

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 11,39.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2021-inj-126.

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

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)

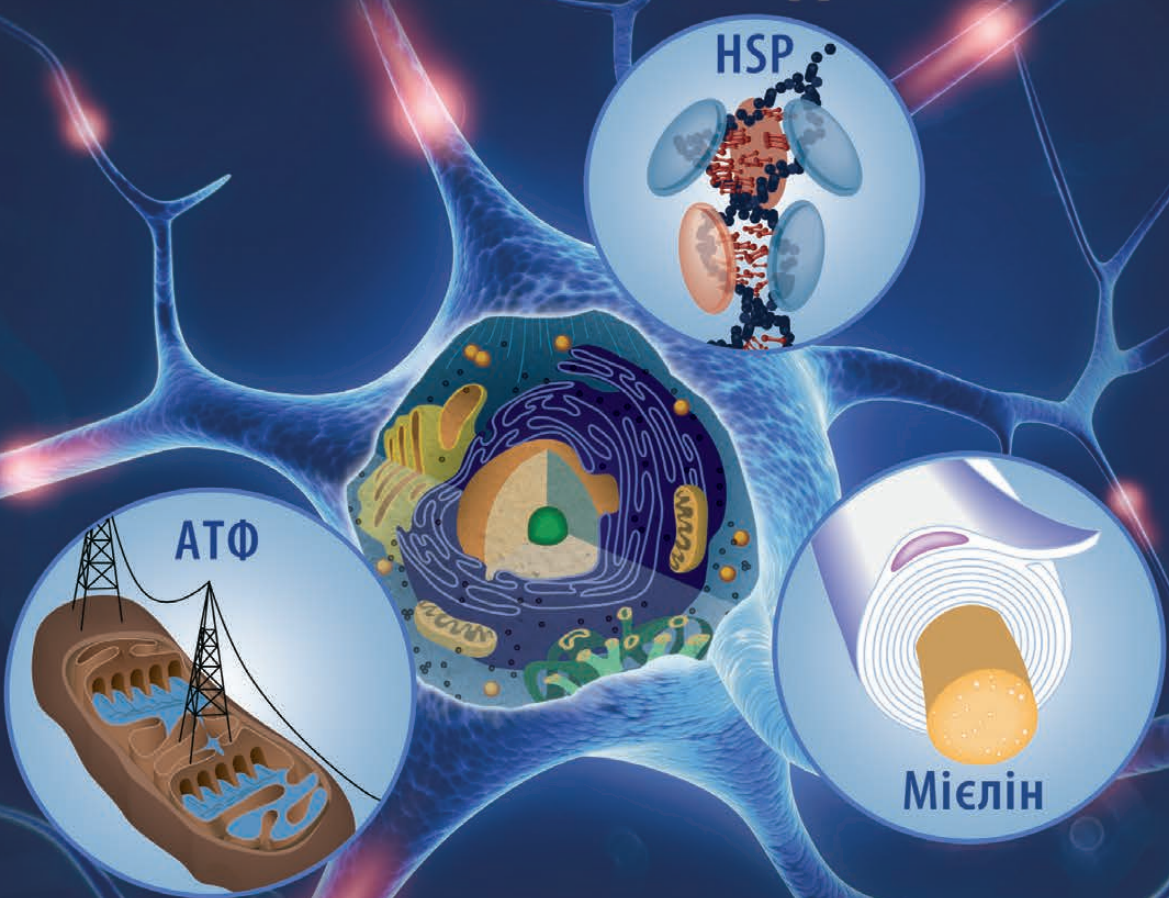
Eeg Olofsson Orvar, MD, PhD (Sweden)

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) Nitroline 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 церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змріонів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні 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, мозочка, 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 складово детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням 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 паралізі 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, млявих паралічах. 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. Доцільні 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



Рестраціне посвідчення № UK7516101/01 від 17.01.2018

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor Page

Звернення головного редактора	7	Appeal of Editor-in-Chief	7
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Наші сучасники

Our Contemporaries

Козявкін Володимир Ілліч.....	8	Koziavkin Volodymyr Ilich	8
-------------------------------	---	---------------------------------	---

Огляд

Review

<i>Копчак О.О.</i> Сучасні аспекти диференціальної діагностики й лікування хронічного болю в нижній частині спини	11	<i>O.O. Kopchak</i> Modern aspects of differential diagnosis and treatment of chronic lower back pain	11
--	----	--	----

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Мищенко Т.С., Забродіна Л.П., Мищенко В.М., Бовт Ю.В.</i> Хронічна інсомнія і методи її корекції (за результатами клінічного дослідження)	21	<i>T.S. Mishchenko, L.P. Zabrodina, V.N. Mishchenko, Yu.V. Bovt</i> Chronic insomnia and methods of its correction (the results of the clinical study).....	21
<i>Мальцев Д.В.</i> Результати ретроспективного аналізу застосування нормального внутрішньовенного імуноглобуліну людини у високій дозі для лікування імунозалежної енцефалопатії з клінічною картиною розладів аутистичного спектра в дітей з генетичним дефіцитом фолатного циклу	31	<i>D.V. Maltsev</i> The results of a retrospective analysis of the use of normal intravenous human immunoglobulin in high dose for the treatment of immune-dependent encephalopathy with a clinical picture of autism spectrum disorders in children with genetic deficiency of the folate cycle	31

Практикуючому неврологу

To Practicing Neurologist

<i>Чистик Т.</i> Сучасна корекція нейрокогнітивних порушень у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями.....	44	<i>T. Chistyuk</i> Current approach to the management of neurocognitive disorders in patients with cerebrovascular diseases	44
--	----	---	----

Левана® IC

Інноваційний снодійний засіб



Проведене дослідження за більшістю показників суб'єктивної та об'єктивної оцінки статистично підтвердило швидку та виражену клінічну ефективність препарату Левана® IC в лікуванні інсомнії.

За даними полісомнографічного дослідження встановлено, що на тлі терапії препаратом Левана® IC простежувались:

- ✓ нормалізація процесу засинання,
- ✓ збільшення тривалості нічного сну,
- ✓ зменшення вмісту дрімотного стану,
- ✓ збільшення тривалості фази швидкого сну,
- ✓ відновлення циклічності сну та його ефективності,
- ✓ збільшення тривалості глибоких стадій фази повільнохвильового сну.

[Професор Міщенко Т.С., Забродіна Л.П. Відкрите рандомізоване дослідження ефективності та безпеки препарату Левана® IC у лікуванні інсомнії. 2021 р. м. Харків]

 **ІнтерХім**



Левана® IC

Діюча речовина: левана. **Лікарська форма:** таблетки. **Фармакотерапевтична група:** снодійні та седативні засоби. **Фармакологічні властивості.** Чинить виражену снодійну, анксіолітичну, помірну міорелаксантну та протисудомну дію; посилює ефект снодійних, наркотичних та нейролептичних препаратів, етилового спирту.

Показання. Розлади сну різної етіології у дорослих, зокрема аномальне та транзиторне безсоння.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Тяжка хронічна дихальна недостатність; синдром зупинки дихання уві сні (апное); тяжка печінкова недостатність; спінальна і мозочкова атаксія; гостре отруєння алкоголем, снодійними, знеболювальними або психотропними засобами (антидепресанти, нейролептики, літії); тяжка форма міастенії; гострі напади глаукоми (вузькокутова глаукома). **Побічні реакції.** Виражених побічних реакцій при застосуванні препарату у рекомендованих терапевтичних дозах не виявлено. **Категорія відпуску:** за рецептом.

Виробник. ТДВ «ІНТЕРХІМ». Україна. Р.п. МОЗ України: № UA/11175/01/01, UA/11175/01/02, UA/11175/01/03. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату ви можете у ТДВ «ІНТЕРХІМ» за тел.: (048) 777 29 50. www.interchem.ua

<i>Чистик Т.</i> Ефективність ламотриджину в терапії складних посттравматичних розладів під час пандемії COVID-19. Безпечне титрування дози53	<i>T. Chistyuk</i> Efficacy of lamotrigine in the treatment of complex post-traumatic stress disorders during the COVID-19 pandemic. Safe dose titration.....53
<i>Дельва І.І.</i> Синдром Персонеїджа — Тернера: принципи діагностики й лікування61	<i>I.I. Delva</i> Parsonage-Turner syndrome: principles of diagnosis and treatment61
<i>Жарікова Ю.</i> Нейрокогнітивні порушення після COVID-1967	<i>Yu. Zharikova</i> Neurocognitive disorders after COVID-1967
<i>Водоп'янов В.А., Стрельченко Е.С., Малишев В.В., Кривонос М.Ю., Коссе М.Ю., Демиденко Д.П.</i> Особливості вегетативних розладів у хворих на COVID-19.....72	<i>V.A. Vodopianov, O.S. Strelchenko, V.V. Malyshev, M.Yu. Krivonos, M.Yu. Kosse, D.P. Demydenko</i> Features of autonomic disorders in patients with COVID-19.....72
<i>Стаднік С.М.</i> Психоемоційні розлади у пацієнтів з коронавірусною інфекцією: питання лікування.....78	<i>S.M. Stadnik</i> Psychoemotional disorders in patients with coronavirus infection: treatment issues78

Рецензії

Рецензія на монографію О.Л. Сіделковського «Неврологія: Атлас-довідник»89	Review of the monograph by A.L. Sidelkovskiy “Neurology: Atlas-Handbook”89
---	--

Пам'ять

Прощай, мой милый друг, прощай.....91	Goodbye, my dear friend, goodbye..... 91
---------------------------------------	--

Сторінки історії

<i>Кравченко Т.И., Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец В.М., Скоромец Т.А., Харитонов Н.М.</i> Виола Фрайман и ее вклад в развитие мировой остеопатии93	<i>T.I. Kravchenko, A.A. Skoromets, A.P. Skoromets, V.M. Skoromets, T.A. Skoromets, N.M. Kharytonova</i> Viola Freiman and her contribution to the development of world osteopathy93
--	--

Вимоги до оформлення статей 97	Guidelines for submitting articles..... 97
--------------------------------------	--

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.8.2021.250810>

Дорогі колеги-неврологи!



Ось і настав 2022 рік. Минули новорічні свята, і ви знову тримаєте у руці молоточок, збираєте анамнез, уважно спостерігаєте за реакцією хворого. Ще раз переконаєтеся, що у нашій професії дрібниць не буває — тому неврологія є елітною професією!

Від імені редакції «Міжнародного неврологічного журналу» і від себе особисто вітаю всіх неврологів України зі святом та бажаю здоров'я, удачі, розуміння близьких та колег. Щоб у житті ви слідували вислову мудреця: «Що таке щастя? Це коли ти з радістю йдеш на роботу і з таким самим настроєм повертаєшся додому!»

Особливо хочеться побажати неврологам, які присвятили себе науці, обов'язково після захисту дисертації стати докторами філософії, а комусь — докторами наук з неврології.

Дорогі колеги, з Новим роком! Від щирого серця бажаю доброго здоров'я та виконання задуманого.

**Ваш Станіслав Костянтинович Євтушенко,
д.м.н., професор, заслужений діяч
науки і техніки України, лауреат
Державної премії України** ■

Козявкін Володимир Ілліч



Козявкін Володимир Ілліч — відомий український лікар, науковець, фахівець у галузі неврології та медичної реабілітації. Автор принципово нової методики лікування пацієнтів з органічними ураженнями нервової системи та хворих на дитячий церебральний параліч — системи інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації (метод професора Козявкіна), головний лікар МЦ «Міжнародна реабілітаційна клініка Козявкіна», Герой України, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук, заслужений діяч науки і техніки України.

Володимир Ілліч Козявкін народився 9 червня 1947 року в с. Острожець Млинівського р-ну на Рівненщині. У 1971 році закінчив лікувальний факультет Гродненського медичного інституту.

Бажання займатись відновним лікуванням пацієнтів із хронічною неврологічною патологією виникло ще в студентські роки, під час навчання в медінституті. Багато років життя були віддані пошуку принципово нових, немедикаментозних методів допомоги хворим з органічними ураженнями мозку і створенню центрів, які б

відповідали міжнародним стандартам високоефективних медичних технологій реабілітації.

Досвід роботи неврологом, мануальним терапевтом і спостереження за змінами тону м'язів у дорослих після маніпуляції на хребті спонукали Володимира Ілліча до ідеї використання методик мануальної терапії в дітей, з адаптацією їх до анатомо-фізіологічних особливостей дитячого організму. Результат такого нового підходу в середині 80-х років минулого століття перевершив усі сподівання: зниження м'язового тону у хворих на спастичні форми церебрального паралічу, збільшення у них обсягу рухів відзначали як лікуючі лікарі, так і самі пацієнти та батьки хворих дітей.

Створена система реабілітації була офіційно визнана в Україні і завдяки своїй ефективності здобула широке міжнародне визнання. В енциклопедичному виданні з дитячої ортопедії (Kinderorthpedie) за редакцією німецького професора Ніетарда ще в 1997 році метод Козявкіна був включений до четвірки найефективніших консервативних способів реабілітації пацієнтів із дитячим церебральним паралічем.

Протягом останніх 30 років із позитивним стабільним результатом, що спостерігається в 98 % хворих, за методом професора Козявкіна пройшли курс реабілітації понад 70 тисяч пацієнтів із 63 країн світу, у тому числі з Польщі, Німеччини, Австрії, Румунії, країн СНД, із США, Кувейту, Катару, ОАЕ тощо.

Полімодальна система реабілітації включає різнобічні лікувальні методики, які взаємно доповнюють та посилюють одна одну, спрямовані на досягнення основної мети реабілітації — **поліпшення якості життя хворих на дитячий церебральний параліч та їх соціальної адаптації**.

Система реабілітації була представлена на багатьох національних і міжнародних конгресах і конференціях, зокрема заходах Європейської академії дитячої інвалідності, Міжнародної асоціації дитячих неврологів, Європейської федерації неврологічних товариств та багатьох інших.

Під керівництвом В.І. Козявкіна було реалізовано новітній підхід до тренування рухів людини та формування правильного рухового стереотипу із застосуванням костюма корекції рухів «Спіраль». Для підвищення ефективності тренування рухових функцій розроблено спеціалізовані комп'ютерні реабілітаційні ігри, які суттєво підвищують мотивацію пацієнта до активної участі в реабілітаційному процесі.

У 2017 році метод професора Козявкіна внесений у реєстр Європейської медичної асоціації (ЕМА) як краща медична практика.

Володимир Іллч Козявкін зробив великий внесок у практичну діяльність у галузі медичної реабілітації хронічної патології нервової системи, він також є відомим науковцем, автором понад 200 наукових праць та 2 монографій.

У 1992 році захистив кандидатську дисертацію «Мануальна терапія в реабілітації хворих дитячим церебральним паралічем», а в 1996 році докторську дисертацію на тему «Структурно-функціональні по-

рушення церебральних та спінальних структур при дитячому церебральному паралічі та система реабілітації цих хворих».

У 1999 році був обраний на посаду професора кафедри медичної реабілітації та курортології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

3 грудня 2011 року — член-кореспондент Національної академії медичних наук України.

3 вересня 2021 року — академік Національної академії медичних наук України.

Науково-практична та громадська діяльність професора В.І. Козявкіна високо оцінена нашою державою. У 1994 році йому присвоєно почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України. У 1999 році за цикл наукових праць «Органічні ураження нервової системи у дітей. Розробка і впровадження нових методів діагностики, лікування, профілактики, медичної реабілітації та адаптації» професору В.І. Козявкіну вручений диплом лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки.

У серпні 2001 року за визначні особисті заслуги перед українською державою у розвитку медичної науки, розроблення принципово нових методів лікування і реабілітації хворих з органічними ураженнями нервової системи указом Президента України професору Володимиру Іллічу Козявкіну присвоєно звання Героя України із врученням ордена Держави.

Серед численних нагород: орден Ярослава Мудрого V ступеня (2006), орден «За заслуги» III ступеня (1997), почесні грамоти Міністерства охорони здоров'я України (1997, 2007), Верховної Ради України (2007), Кабінету Міністрів України (2007, 2009), медаль Міністерства праці і соціального порядку Баварії (Німеччина) «За заслуги в допомозі дітям з обмеженими можливостями», Державна премія України в галузі архітектури за архітектуру Міжнародної клініки відновного лікування (2005). ■

Від імені редакційної колегії «Міжнародного неврологічного журналу» і від себе особисто вітаю Володимира Ілліча з ювілеєм!

Що вирізняє цю відому людину — висока моральність і професіоналізм. Це підтверджують колеги й численні пацієнти. Порядність, уміння відчувати біль пацієнтів і друзів — це основа характеру Володимира Ілліча.

Уперше у світі Володимир Ілліч розробив високоефективну мануальну методику, що дозволяє відновлювати здоров'я хворих дітей і дорослих. Незважаючи на світове визнання й високі нагороди, Володимир Ілліч залишається доступною людиною, доброзичливою й доброю. Ця риса характеру не лише в таланті та його руках, а й у серці й розумі. Уміння знайти слова підтримки для пацієнтів, колег — саме це відрізняє мудру людину від інших. Вроджена скромність і високий професіоналізм — це дві складові характеру ювіляра, а наукові й практичні досягнення Володимира Ілліча визнані в багатьох країнах світу.

У ці святкові дні бажаю здоров'я Вам і Вашим близьким, шановний Володимире Іллічу! Будьте таким же невтомним у своїх пошуках, підтверджуючи свою методику у світовому просторі!

З повагою, С.К. Євтушенко

ЛЕКОКСА

Целекоксиб

Протизапальний
та антиревматичний засіб

ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ гастроінтестинальної безпеки серед НПЗП¹

1 раз на добу

200
МГ



остеоартрит | ревматоїдний артрит | анкілозивний спонділіт

¹ Каратеев А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? // РМЖ. – 2013. – №13.

ЛЕКОКСА. Показання. Симптоматичне лікування остеоартриту, ревматоїдного артрити та анкілозивного спонділіту. Лікування гострого болю у дорослих пацієнтів. Лікування первинної дисменореї. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до целекоксибу та/або до інших компонентів. Наявність в анамнезі бронхіальної астми, випадків кропив'янки або інших реакцій алергічного типу після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП. Наявність в анамнезі реакції алергічного типу до сульфаніламідних препаратів. Установлена ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярна хвороба. Активна пептична виразка або шлунково-кишкова кровотеча. Розрахунковий кліренс креатиніну <30 мл/хв. Застійна серцева недостатність. Тяжкі порушення функції печінки. **Побічні реакції.** Запор, дивертикуліт, дисфагія, відрижка, езофагіт, гастрит, гастроентерит, гастроєзофагеальний рефлюкс, геморої, хітальна грижа, мелена, сухість у роті, стоматит, тенезми, блювання. Погіршення перебігу артеріальної гіпертензії, стенокардії, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, серцева недостатність. Реакції гіперчутливості, алергічні реакції. Повний перелік побічних реакцій містить інструкція для медичного застосування препарату. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІПЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРДЖЕНО.** Наказ МОЗ України №548 від 23.03.2021 р. РП №УА/18644/01/01, РП №УА/18644/01/02. 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 розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконагляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmakonadzor@biaklina.ua



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

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

www.worldmedicine.ua

УДК 616-009.7+616.833.24-002+616-071.1+616-073.75+616-079.4+616.8-085.2/.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.8.2021.250816>

Копчак О.О.

ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Сучасні аспекти диференціальної діагностики й лікування хронічного болю в нижній частині спини

Резюме. У статті висвітлено актуальність проблеми хронічного болю в нижній частині спини, описано диференціальну діагностику механічного неспецифічного болю в нижній частині спини, подано особливості диференціальної діагностики синдрому ураження крижово-клубового суглоба як причини болю в нижній частині спини. На засадах доказової медицини висвітлено особливості діагностичного й лікувальних підходів до терапії пацієнтів з хронічним болем у нижній частині спини.

Ключові слова: хронічний біль у нижній частині спини; диференціальна діагностика; терапевтичні підходи; огляд

Біль у нижній частині спини (БНЧС) вражає понад 70 % населення розвинених країн світу і є серйозною соціально-економічною проблемою [1, 2]. БНЧС належить до найпоширеніших захворювань, поступаючи за частотою звернень до лікарів лише ураженням верхніх дихальних шляхів, вражаючи все більше молодого працездатного населення віком від 35 до 55 років [3–5].

На окрему увагу заслуговує хронічний БНЧС, що є головним соціально-економічним тягарем внаслідок збільшення кількості років, які пацієнти живуть з інвалідністю [6]. Останній визначається як біль, що виникає протягом 3 місяців у нижній частині спини між нижнім краєм останнього ребра і горизонтальною сидничною складкою [7]. У всьому світі хронічний БНЧС вражає близько 23 % населення і рецидивує протягом 12 місяців у 24–80 % осіб [8]. Відомо багато причин БНЧС, зокрема, він може бути наслідком захворювання або травми, ознакою системного захворювання, сепсису або злоякісного новоутворення. БНЧС має різну природу: механічний (97 %), немеханічний (приблизно 1 %) спінальний біль, біль у результаті вісцеральних захворювань (2 %) [9].

Механічний неспецифічний біль у нижній частині спини виникає при ураженні хребта, міжхребцевих

дисків або оточуючих м'яких тканин, включно з болем при напруженні м'язів попереково-крижової ділянки, грижі диска, поперековому спондиліозі, спондилолітезі, спондилолізі, компресійних переломах хребців. До станів, що спричиняють БНЧС немеханічної етіології, належать неоплазії, множинна міелома, метастатична карцинома, лімфома, пухлини спинного мозку, ретроперитонеальні пухлини, первинні пухлини хребців, інфекційні ураження, остеомієліт, септичний дисцит, анкілозуючий спондилоартрит, хвороба Педжета, псоріатичний спондиліт тощо. БНЧС у результаті ураження вісцеральних органів виникає при таких захворюваннях, як простатит, ендометріоз, хронічні запальні захворювання таза, хвороби нирок (нефролітіаз, пієлонефрит, перинефральний абсцес), аневризми аорти, патологія шлунково-кишкового тракту (панкреатит, холецистит, виразкова хвороба) [2, 3, 10, 11].

Оцінку БНЧС слід починати з анамнезу й фізикального огляду пацієнта, результати якого визначають подальшу діагностичну й лікувальну тактику [10]. Важливо виключити наявність «червоних прапорців», що вказують на системне захворювання або наявність гострих станів, які вимагають додаткової оцінки перед початком емпіричного лікування [8, 12–14] (табл. 1).

Надзвичайно важливим є проведення диференціальної діагностики при визначенні причини БНЧС. Зокрема, основні причини механічного БНЧС подані в табл. 2 (запозичено з [8], [11], [15]).

Метою огляду пацієнта з БНЧС насамперед є визначення джерела болю, щоб не пропустити серйозні стани, які лежать в основі БНЧС. Потрібно часто диференціювати механічний неспецифічний біль у нижній частині спини з болем немеханічної природи. Зокрема, від 15 до 30 % випадків БНЧС можна пояснити ураженням крижово-клубового суглоба [16, 17]. Синдром крижово-клубового суглоба спричиняє БНЧС, який іррадіює в нижні кінцівки, таз, куприково-стегнову ділянку, сідниці й живіт — ділянки, куди може віддавати біль радикулярного походження [18]. Значна кількість етіологічних чинників може призводити до ураження крижово-клубового суглоба. Перекриття синдрому ураження крижово-клубового суглоба з іншими різноманітними причинами БНЧС, а також численні причини дисфункції крижово-клубових суглобів роблять цей стан не тільки тяжким для встановлення діагнозу, але й складним для лікування [19]. Ключ до визначення етіології ураження крижово-клубового суглоба часто дають розташування й особливості патологічних змін у суглобі. Основними рентгенографічними ознаками сакроілеїту є ерозії кісток, зміни суглобової поверхні, субхондральний склероз та анкілоз [20]. Сакроілеїт, викликаний спондилоартритом, ентеропатичною артропатією, зазвичай є двобічним і симетричним, однак також можуть спосте-

рігатися однобічні й асиметричні зміни, особливо при псоріатичному артриті й реактивному артриті, як правило, на початку захворювання [20]. Результати магнітно-резонансної томографії (МРТ) під час гострого сакроілеїту включають наявність внутрішньосуглобової рідини, субхондральний набряк кісткового мозку, накопичення контрасту в суглобі й довкола нього, набряк м'яких тканин. У разі хронічного захворювання спостерігаються зміни кісткового мозку, ерозія кісток, субхондральний склероз та анкілоз, облітерація суглобової щілини [21]. Незважаючи на те, що рентгенографічний сакроілеїт є характерною рисою анкілозуючого спондиліту (АС), дані, типові для сакроілеїту, можна побачити при багатьох інших захворюваннях [22].

Пацієнтів з рентгенографічними ознаками сакроілеїту й болем у спині зазвичай скеровують до ревматологів для виключення анкілозуючого спондиліту — нечастого в первинній медичній допомозі ревматологічного захворювання, при якому між консультацією і встановленням діагнозу часто минає багато часу. Однак лікарям-спеціалістам необхідно зважати на наявність інших захворювань, що нагадують АС, до яких належать хвороба Педжета, сакроілеїт при саркоїдозі, сакроілеїт інфекційної природи, дифузний ідіопатичний скелетний гіперостоз (ДІСГ), конденсуючий остейт клубової кістки (КОКС). Саме тому лікарі повинні знати клінічні й візуалізаційні відмінності між цими захворюваннями [22].

Симптоми АС (такі як біль у хребті, скутість і втома) є неспецифічними й часто виникають при

Таблиця 1. «Червоні прапорці» в пацієнтів з болем у нижній частині спини [8, 12–14]

Можлива етіологія	Анамнестичні дані (ступінь доказовості)	Дані фізикального обстеження (ступінь доказовості)
Синдром ураження кінського хвоста	Прогресуючий руховий або сенсорний дефіцит, затримка сечі або нетримання сечі, нетримання калу, що виникли гостро (<i>сильний</i>)	Анестезія промежини, втрата тонусу анального сфінктера, значний виражений руховий дефіцит унаслідок ураження декількох корінців (<i>сильний</i>) Обмежений діапазон рухів хребта (<i>слабкий</i>)
Переломи	Наявність травми (<i>сильний</i>) Тривале використання стероїдів (<i>проміжний</i>) Вік понад 70 років, остеопороз в анамнезі (<i>слабкий</i>)	Перкуторна чутливість хребців, обмежений діапазон руху хребта (<i>слабкий</i>)
Інфекції	Виражений біль і операції на поперековому відділі хребта протягом останнього року в анамнезі (<i>сильний</i>) Внутрішньовенне вживання наркотиків, імуносупресантів, сильний біль і віддалені операції на поперековому відділі хребта (<i>помірний</i>) Біль посилюється або не зменшується в спокої (<i>слабкий</i>)	Лихоманка, інфекція сечовивідних шляхів, рани в ділянці хребта (<i>сильний</i>) Крихкість хребців (<i>слабкий</i>)
Метастатичне ураження	Наявність метастатичного раку в анамнезі (<i>сильний</i>) Втрата ваги в анамнезі (<i>помірний</i>) Біль посилюється або не зменшується в стані спокою (<i>слабкий</i>)	Перкуторна чутливість хребців, обмежений діапазон руху хребта (<i>слабкий</i>)

інших станах [23, 24]. Однак такі характерні особливості, як погіршення в другій половині ночі, що викликає скутість при прокиданні, і полегшення при фізичних навантаженнях мають високу чутливість для АС. Для АС також притаманний мігруючий біль у ділянці сідниць, що посилюється при тривалому сидінні, полегшення болю після прийому гарячого душу або застосування грілки. Пацієнти з АС також відмічають біль у грудях при видиху внаслідок запалення реберно-грудинних з'єднань, біль у ступнях у ділянці п'ятки через запальні зміни в місцях прикріплення зв'язок і сухожилків до кісток (часто в ділянці ахіллової сухожилки), біль у щелепах як у спокої, так і при жуванні. Крім того, має значення наявність інших неспецифічних симптомів, таких як субфебрильна температура, увеїт, почервоніння очей, здуття живота, діарея та інші симптоми з боку

шлунково-кишкового тракту, особливо якщо виникнення вищезазначених симптомів збігається з болем у спині, це може свідчити про те, що біль має запальний характер [21, 25]. АС слід диференціювати з дифузним ідіопатичним скелетним гіперостозом, що являє собою системне захворювання, при якому дифузний кальциноз охоплює зв'язки, сухожилки та м'які тканини [26]. У клінічній картині домінує зменшення рухливості хребта й порушення постави, які можуть бути неправильно інтерпретовані як анкілозуючий спондиліт. При ДІСГ поряд з дифузним кальцинозом та окостенінням на рентгенограмах можуть виявлятися вакуум, звужуючий склероз і анкілоз (від часткового до повного), суглобовий простір без ерозій [26]. ДІСГ також може вражати інші частини осевого відділу хребта, як правило, грудний відділ хребта, спостерігається окостеніння

Таблиця 2. Диференціальна діагностика механічного БНЧС [8, 11, 15]

Діагноз	Ключові клінічні знахідки й характеристики
Ураження хребта	
Компресійний перелом хребця (4 %)	В анамнезі наявність травми (якщо не остеопоротична). Перелом може відбуватися повільно з плином часу або гостро з легким перебігом травми (при остеопорозі); гострі епізоди зазвичай минають через чотири-шість тижнів, але аномальне зростання або додаткові переломи можуть призвести до хронічного больового синдрому й функціональних порушень. Проявляється локальним болем, що посилюється при згинанні й часто вказує на напруженість при пальпації; біль погіршується при переході з лежачого до сидячого положення й із сидячого до стоячого положення. Фактори ризику включають збільшення віку, травми в анамнезі, хронічне вживання стероїдів та остеопороз; звичайна рентгенографія необхідна для підтвердження діагнозу
Грижа диска (від 5 до 10 %)	Біль у ногах сильніший за біль в попереку й посилюється при сидінні; біль при ураженні корінців L1-L3 віддає в стегно, при ураженні L4-S1 корінців біль іррадіює нижче від коліна. Найчастіше вражається нервовий корінець L5 або S1 при грижі міжхребцевих дисків L4-L5 або L5-S1; симптоми можуть включати біль, парестезію, зміну чутливості, втрату сили або рефлексів (колінного — при ураженні корінців L3-L4, ахіллової — при ураженні S1)
Спінальний стеноз (3 %)	Біль у ногах більший, ніж біль у спині; біль погіршується при стоянні й ходьбі й полегшується при відпочинку або згинанні хребта; біль може бути одностороннім (форамінальний стеноз) або двобічним (центральный або двобічний форамінальний стеноз); іноді з втратою чутливості або слабкістю в ногах; біль у литках при русі, що знімається відпочинком/сидінням (псевдоклаудикація); неврологічне обстеження дає нормальні результати, візуалізація є необхідною для діагностики
Спондилолістез (3–4 %)	Біль у ногах більший, ніж біль у спині; біль погіршується при стоянні й ходьбі і зменшується при відпочинку або згинанні хребта; біль може бути одностороннім або двобічним. Біль часто іррадіює в сідницю або задню частину стегна; часто проявляється як парестезії, оніміння або слабкість; зустрічається при ураженні L5 у 90 % випадків
Спондилоліз (менше за 5 %)	Поширений у молодих спортсменів; симптоми часто розвиваються підступно; біль при діяльності, що включає розтягнення попереку; візуалізація допомагає встановити діагноз, однак візуалізація за відсутності «червоних прапорців» є зазвичай недоцільною; зазвичай зустрічається в нижньому поперековому хребці, найчастіше на рівні L5
Напруження м'язів/розтягнення зв'язок поперекового відділу (70 %)	Часто після поодиноких травматичних випадків або повторного надмірного навантаження; біль посилюється при русі, знімається в спокої; при обстеженні може виявлятися обмежений діапазон рухів, напружені м'язи при пальпації, наявні тригерні точки
Поперековий спондилоз (10 %)	Частіше зустрічається в осіб, старших за 40 років; біль може бути присутній у стегнах або може мати іррадіюючий характер; біль посилюється при активності; біль може посилюватися при розгинанні або повороті поперекового відділу хребта; неврологічне обстеження зазвичай показує норму

передньої поздовжньої зв'язки. ДІСГ не обмежується осьовим скелетом, у пацієнтів спостерігається навколосуглобовий гіперостоз кистей, колін і ліктів, а також сухожилка чотириголового м'яза. Виявлення цих змін може бути корисним для диференціації ДІСГ від АС та інших спондилітів [22].

Конденсуючий остейт клубової кістки — ще один поширений стан, що викликає симптоми, подібні до сакроілеїту, уражає 0,9–2,5 % загальної популяції [27]. Цей стан однаковою мірою трапляється в чоловіків і жінок [27]. У клінічній картині осьовий біль у попереку домінує над скутістю [27]. При фізикальному огляді сенсорних або рухових змін немає [27]. КОКС може виникати в жінок під час вагітності, також може проявлятися хронічним боєм у спині, а іноді й боєм у ділянці стегна. Крім того, КОКС може бути клінічно асимптомним і діагностуватися лише рентгенологічно [28]. До інших клінічних ознак, що свідчать на користь діагнозу КОКС, належать: відсутність системного запалення, втрати ваги, анемії, нормальні показники маркерів запалення, відсутність запалення очей [29]. Крім того, КОКС не асоціюється з якимись певними антигенами HLA [27]. Рентгенологічно КОКС діагностується як трикутник склерозу в клубовій кістці, що прилягає до нижньої частини крижово-клубового суглоба, у той же час немає ерозій або звуження суглобового простору [30]. КОКС зазвичай буває двобічним і симетричним [27], однак може бути однобічним [29]. На МРТ при КОКС спостерігається склероз клубової кістки, можливо, прилеглих крижів, але без звуження суглобового простору або ерозій. Лікування, як правило, консервативне, зрідка в рефрактерних випадках потрібна хірургічна резекція уражень [27].

Інфекційний сакроілеїт зустрічається вкрай рідко і становить лише 1–4 % кісткових і суглобових інфекцій [31], переважно вражає дітей і молодих осіб [31]. Бруцельоз — це зоонозна інфекція, спричинена дрібними грамнегативними бактеріями, які називаються бруцелями, серед яких до 5 [32] різних видів заражають людей [33]. Зараження відбувається після контакту, проковтування або вдихання організмів від заражених тварин, включно з великою рогатою худобою, козами й вівцями [33]. Артралгії, міалгії і біль у спині часто виникають під час лихоманки, що буває гострою, хронічною або рецидивуючою [33]. При бруцельозі серед суглобів найчастіше страждає крижово-клубовий суглоб [31]. Рентгенографічні зміни при інфекційному сакроілеїті виникають приблизно через два тижні від початку захворювання. Ерозії можуть бути наявними при збільшенні суглобового простору [31]. Комп'ютерна томографія більш чутлива для виявлення ерозій і змін суглобового простору, що розширюється під час інфекції, а МРТ має ще більшу чутливість для діагностики бруцельозу суглобів, демонструючи наявність внутрішньосуглобової рідини, набряк кісткового мозку й присутність навколосуглобових уражень, особливо на ранній стадії захворювання. На МРТ добре ви-

дно субхондральний склероз, ерозії та анкілоз при хронічній інфекції [34]. У той же час сцинтиграфія кісток має високу чутливість, хоча й низьку специфічність для ідентифікації інфекції крижово-клубового суглоба [31].

Сакроілеїт також має місце при саркоїдозі, що є системним хронічним гранулематозним захворюванням, яке зазвичай вражає шкіру, легені й опорно-рухову систему. Одним з рідкісних проявів кісткового саркоїдозу є ураження крижово-клубових суглобів. Ураження крижово-клубової кістки при саркоїдозі може перебігати без типового анамнезу запального болю в спині [35]. Ураження крижово-клубових суглобів у пацієнтів із саркоїдозом може бути наслідком саркоїдного остейту або гранулематозної інфільтрації суглобів. Рентгенологічні дані сакроілеїту при саркоїдозі подібні до даних при АС, і для з'ясування діагнозу часто потрібні додаткові візуалізаційні дослідження. МРТ дуже чутлива до кісткових змін при саркоїдозі, і хоча вона не є специфічною [35], може допомогти у виборі місця біопсії. Біопсія крижово-клубового суглоба при саркоїдозі демонструє неказеозні гранульоми в синовії [36]. Навіть за наявності змін в біоптаті, типових для саркоїдозу, необхідно виключати туберкульозну етіологію ураження [22].

Хвороба Педжета, також відома як деформуючий остейт, є поширеним захворюванням кісток, при якому можуть бути ознаки сакроілеїту. Дана хвороба асоціюється з генами HLA-DR2 і SQSTM1 [37], а також у виникненні захворювання відіграють роль чинники навколишнього середовища. При даній патології найчастіше страждають кістки черепа, таза й трубчасті кістки. При хворобі Педжета рентгенологічно досить часто спостерігається одно- або двобічне зрощення крижово-клубових суглобів [38].

Отже, відповідно до сучасних уявлень, візуалізація, без сумніву, має важливе значення для диференціальної діагностики, вона надає точну морфологічну інформацію, впливає на прийняття терапевтичних рішень. Однак лікар повинен мати критичне мислення при призначенні нейровізуалізаційних методів дослідження у пацієнтів з БНЧС, оскільки, відповідно до даних літератури, від 40 до 59 % пацієнтів, які пройшли обстеження, не мали жодних показань до візуалізації [39, 40].

Зважаючи на вищезазначене, необхідно користуватися сучасними рекомендаціями при призначенні візуалізаційних методів дослідження: уникати візуалізації (магнітно-резонансної томографії, комп'ютерної томографії або рентгенографії) з приводу гострого болю в попереку без конкретних показань; не робити зображень поперекового відділу хребта у відділенні невідкладної допомоги для дорослих з нетравматичним боєм у спині, якщо пацієнт не має серйозного або прогресуючого неврологічного дефіциту або підозри на наявність серйозного основного захворювання (наприклад, інфекції хребта, синдром кінського хвоста або рак

з кістковими метастазами); не здійснювати візуалізації при болях у попереку протягом перших шести тижнів, якщо немає «червоних прапорців»; не рекомендовано вдосконалена візуалізація (наприклад, магнітно-резонансну томографію) хребта протягом перших шести тижнів пацієнтам з неспецифічними гострими болями в попереку за відсутності «червоних прапорців» [10].

Відповідно до сучасних даних літератури, медикаментозна терапія є найбільш рекомендованою інтервенцією, що застосовується для лікування хронічного БНЧС. Зокрема, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), ацетамінофен, антидепресанти, міорелаксанти, опіоїди продемонстрували ефективність у лікуванні хронічного БНЧС [41, 42]. Опитування, проведене в США за участю 700 дорослих віком до 70 років із хронічним БНЧС, виявило, що 37 % опитаних приймали принаймні один медикаментозний знеболюючий засіб за останні 30 днів, 19 % респондентів вживали опіоїди, 10 % приймали НПЗЗ, 8,5 % приймали міорелаксанти, а 7 % використовували габапентиноїди, антидепресанти й снодійні засоби вживали 18 і 5 % відповідно [43]. Зокрема, як ліки першої лінії для терапії хронічного БНЧС пацієнти часто використовують знеболюючий протизапальний препарат ацетамінофен (парацетамол), що пов'язано з його широкою доступністю, відносно сприятливим профілем безпеки. У той же час хворі з порушенням функції печінки та ті, які споживають надмірну кількість алкоголю, мають ризик розвитку серйозних побічних ефектів і ускладнень при тривалому застосуванні ацетамінофену [44, 45]. Доведено, що комбінація ібупрофену й ацетамінофену забезпечує більш швидке й ефективне знеболювання порівняно з монотерапією ібупрофеном у відкритому дослідженні при профілі безпеки, подібному до такого при монотерапії ібупрофеном [46]. Відзначено також, що комбіноване застосування ацетамінофену й трамадолу забезпечує синергічну, швидку й ефективну короточасну аналгезію для пацієнтів із хронічним БНЧС [47]. У той же час систематичний огляд ефективності ацетамінофену демонструє відсутність переваг щодо застосування останнього як знеболюючого препарату і щодо якості життя пацієнтів із БНЧС [48].

У більшості клінічних рекомендацій НПЗЗ, що чинять знеболюючу й протизапальну дію через інгібування ферментів циклооксигенази, відзначаються як препарати першої або другої лінії для лікування БНЧС. Однак при застосуванні цих препаратів слід враховувати їх можливий негативний вплив на шлунково-кишковий тракт, печінку, серцево-судинну й ниркову системи, особливо в літніх людей. Саме тому рекомендовано застосовувати НПЗЗ у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу в поєднанні із супутнім гастропротекторним лікуванням [49]. Відомо, що інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) вибірково впливають на фермент ЦОГ-2 і викликають менший ризик

кровотечі порівняно з традиційними НПЗЗ [50]. У той же час інгібітори ЦОГ-2, як і інші НПЗЗ, підвищують ризик тромботичних серцево-судинних подій [51]. Однак ризик цих подій може бути результатом складної взаємодії між молекулою препарату, дозою і вихідним ризиком серцево-судинних захворювань [52]. Для целекоксибу ризик виявився залежним від дози і був очевидним серед пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань [52, 53]. Питання тривалого застосування целекоксибу в пацієнтів із хронічним БНЧС потребує подальшого уточнення. Наявні дані літератури щодо безпеки застосування целекоксибу в пацієнтів з колоректальними аденомами. Зокрема, під час проведеного метааналізу з комплексною оцінкою співвідношення ризику/користі встановлено, що тривале застосування целекоксибу в дозі ≤ 400 мг/добу потенційно може розглядатися як безпечний варіант хіміопрофілактики в пацієнтів з колоректальними аденомами при застосуванні 400 мг один раз на день, особливо для хворих з високим ризиком розвитку аденоми, але з низьким ризиком серцево-судинних захворювань. Однак необхідні більш тривалі дослідження целекоксибу в дозі ≤ 400 мг один раз або двічі на день, щоб повністю з'ясувати справжній баланс між ризиком і користю цього засобу, зокрема при лікуванні пацієнтів із хронічним БНЧС [54]. В оновленому кокранівському огляді, спираючись на численні дослідження, у яких оцінювалася ефективність застосування НПЗЗ для лікування хронічного БНЧС, встановлено статистично значущі переваги від застосування НПЗЗ, що полягали в зменшенні інтенсивності болю й зниженні рівня інвалідизації пацієнтів із хронічним БНЧС [55]. З огляду на те, що хронічний БНЧС часто містить як ноцицептивні, так і нейропатичні компоненти, застосування різних засобів монотерапії продемонструвало лише часткову ефективність. Саме тому використання індивідуальної мультимодальної терапії, що поєднує ліки з різними механізмами дії, є раціональним підходом. На жаль, досліджень, що вивчають ефективність і безпечність комбінованої терапії, недостатньо [41]. Зокрема, у плацебо-контрольованому дослідженні проведено порівняння безпечності й ефективності поєданого застосування целекоксибу й прегабаліну і застосування цих засобів у монотерапії для лікування хронічного БНЧС різного походження. Встановлено, що монотерапія целекоксибом зменшувала вираженість болю на 12,4 %, монотерапія прегабаліном — на 10,4 %, а їх комбінація — на 51,8 %. Побічні ефекти були подібними під час монотерапії або комбінованого лікування. Отже, було продемонстровано, що поєднання прегабаліну й целекоксибу є більш ефективним, ніж монотерапія, і відносно безпечним у лікуванні пацієнтів із хронічним БНЧС [56]. В іншому дослідженні порівняли ефективність застосування НПЗЗ целекоксибу з трамадолом і встановили, що целекоксиб протягом 6 тижнів продемонстрував кращі результати в лікуванні пацієн-

тів із хронічним БНЧС [57]. На фармацевтичному ринку України з'явився новий препарат групи нестероїдних протизапальних засобів, інгібітор ЦОГ-2 Лекоса виробництва компанії World Medicine.

ЛЕКОКСА (ЛЕКОХА)

Склад: діюча речовина: целекоксиб; 1 капсула тверда містить целекоксибу 100 мг або 200 мг.

Фармакотерапевтична група. Протизапальні й антиревматичні засоби. Коксиби. Код АТХ M01A H01.

Механізм дії. Целекоксиб має знеболювальні, протизапальні й жарознижувальні властивості. Вважається, що механізм його дії пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландинів, переважно шляхом інгібування циклооксигенази-2.

Показання. Симптоматичне лікування остеоартриту, ревматоїдного артрити й анкілозивного спондиліту (див. розділ «Особливості застосування»). Лікування гострого болю в дорослих пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»). Лікування первинної дисменореї (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування та дози. Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Капсули можна приймати незалежно від вживання їжі.

Остеоартрит. Лікарський засіб застосовувати в дозі 200 мг 1 раз на добу або в дозі 100 мг 2 рази на добу.

Ревматоїдний артрит. Лікарський засіб застосовувати в дозі 100–200 мг 2 рази на добу.

Анкілозуючий спондиліт. Лікарський засіб застосовувати в дозі 200 мг, яку слід приймати одразу (прийом 1 раз на добу) або ділити (прийом 2 рази на добу).

Якщо протягом 6 тижнів не спостерігається позитивного ефекту, дозу можна збільшити до 400 мг на добу.

Інформація про спосіб та особливості застосування препарату, склад, взаємодію з іншими препаратами, фармакологічні властивості, а також повний перелік протипоказань і побічних реакцій міститься в інструкції для медичного застосування препарату Лекоса від 23.03.2021 № 548, РП № UA 18644/01/01, 18644/01/02.

Наявні дані літератури щодо лікування хронічного БНЧС свідчать про те, що НПЗЗ продемонстрували статистично значуще, але клінічно незначне покращання порівняно з плацебо. Короткочасне застосування НПЗЗ вважається відносно безпечним, у той час як тривале використання призводить до розвитку значних побічних ефектів [42].

Міорелаксанти часто призначають при лікуванні БНЧС із підозрою на міофасціальне походження. Систематичний огляд ефективності міорелаксантів у терапії пацієнтів з БНЧС виявив лише короткочасні анагетичні переваги останніх [58]. За умови нейропатичного болю немає жодних доказів, які б підтримували використання міорелаксантів [59]. Крім того, слід

пам'ятати, що міорелаксанти мають значний потенціал щодо можливого розвитку сонливості й залежності. Отже, немає доказів користі тривалого застосування міорелаксантів для лікування пацієнтів з БНЧС, ці препарати слід застосовувати протягом короткого періоду часу в пацієнтів з вираженими й частими м'язовими спазмами, що супроводжують БНЧС [60].

Габапентин і прегабалін зазначені як препарати першої лінії для лікування нейропатичного болю в більшості рекомендацій [61]. Габапентиніди мають знеболювальну активність через дію на субодиниці альфа-2-дельта-2 вольтажзалежних кальцієвих каналів, що розташовані на пресинаптичних рецепторах аферентних нейронів. Зважаючи на те, що нейропатичні механізми відіграють роль у причинно-наслідкових зв'язках щодо виникнення попереково-крижового корінцевого болю і нейрогенної переміжної кульгавості, пацієнтам часто призначають габапентиніди для лікування цих станів. Систематичні огляди, у яких проаналізовано результати клінічних випробувань щодо ефективності габапентинідів при хронічному БНЧС із корінцевим компонентом або без нього, не показали вірогідної переваги габапентинідів порівняно з плацебо або іншими анагетиками [62]. Слід також зважати на можливі побічні ефекти на тлі застосування даних препаратів у вигляді сплутаності свідомості, запаморочення, втоми й порушення зору [62]. Рекомендоване застосування цих препаратів у терапевтичних дозах до 4 тижнів з подальшим припиненням у разі відсутності ефекту [60].

Трициклічні антидепресанти й інгібітори зворотного захвату серотоніну і норадреналіну часто призначають пацієнтам із хронічним БНЧС з метою знеболювання, усунення депресії, занепокоєння й безсоння [60]. У недавньому систематичному аналізі фармакотерапії БНЧС не виявлено переваг від застосування антидепресантів порівняно з плацебо щодо знеболюючої дії. Однак у разі використання дулоксетину встановлено вірогідний знеболюючий вплив і функціональне покращання в пацієнтів із хронічним БНЧС порівняно з плацебо, у той же час були також виявлені підвищені ризики відміни препарату, пов'язані з побічними ефектами [48]. Відповідно до сучасних уявлень можна застосовувати трициклічні антидепресанти й інгібітори зворотного захвату серотоніну та адреналіну пацієнтам з нейропатичним БНЧС з поступовою відміною через 2–4 тижні у разі відсутності терапевтичного ефекту [60].

Наркотичні анагетики належать до ліків, що відпускаються за рецептом і часто використовуються при хронічному БНЧС [43], у той же час тривале їх застосування асоціюється з підвищеним ризиком зловживання й передозування. У систематичних оглядах літератури виявлено докази короткочасної їх ефективності (помірної — для болю й невеликої — для функції) порівняно з плацебо [48, 63], водночас встановлено, що вони неоднозначно впливали на якість життя пацієнтів, покращуючи лише фізичний стан, без впливу на психічний [64]. Відповідно до даних літератури наркотичні анагетики можна безпечно застосовувати для хронічного

рефрактерного БНЧС у ретельно відібраних пацієнтів за умови обмеженого дозування з урахуванням відсутності вагомих доказів користі від тривалої опіоїдної терапії і високої імовірності виникнення серйозних побічних ефектів [60, 65, 66]. В окремих дослідженнях продемонстрована ефективність знеболювання при застосуванні нових наркотичних аналгетиків (цебранопадолу) зі значним і клінічно значущим покращанням болю порівняно з плацебо (порівняно з тапентадолом), а також покращанням сну й функціональності в пацієнтів з хронічним БНЧС, при цьому також спостерігалася низька частота побічних ефектів [67].

На сьогодні потребує подальшого дослідження застосування в терапії хронічного БНЧС таких засобів, як канабіноїди, кетамін і ботулотоксин, ефективність яких уже було оцінено в клінічних дослідженнях. Зокрема, відповідно до даних окремих авторів, застосування або ботулотоксину А в лікуванні хронічного БНЧС сприяло вірогідному зменшенню болю й покращанню якості життя в пацієнтів порівняно з плацебо [68]. В іншому дослідженні ін'єкції ботулотоксину типу А в паравертебральні м'язи не виявилися ефективними для полегшення хронічного БНЧС, хоча негативний результат пов'язують з обмеженою кількістю включених пацієнтів і низькими дозами ботулотоксину [69]. Більш високі дози (> 200 одиниць на сеанс із 40–50 одиницями на одне місце введення) можуть зменшити інтенсивність БНЧС і покращити якість життя пацієнтів. Знеболюючий ефект ботулотоксину типу А опосередкований хімічною денервацією місцевих м'язів і пригніченням вивільнення нейромедіаторів болю й запалення. Добра клінічна відповідь на першу ін'єкцію передбачає відповідь на повторне введення ботулотоксину. У той же час пацієнти, які приймають опіоїди, не реагують так само добре, як пацієнти, які раніше не отримували опіоїди, на введення ботулотоксину типу А [60]. Стосовно додавання кетаміну до стероїдів у лікуванні БНЧС окремими авторами виявлено переваги такої терапії у вигляді зменшення болю й інвалідизації пацієнтів, хоча в даному дослідженні не було групи плацебо [70]. Однак слід зазначити, що епідуральне введення кетаміну може дати нейротоксичний ефект [60].

Призначення бісфосфонатів для лікування хронічного БНЧС приводило до значного зменшення болю й покращання функції [71]. Слід зазначити, що новіші бісфосфонати потребують менш частого введення й приводять до зменшення інтенсивності БНЧС у короткостроковій перспективі, можуть збільшити мінеральну щільність кісткової тканини. Водночас при їх введенні спостерігаються реакції гострої фази у вигляді лихоманки, грипоподібних симптомів, артралгії [72].

Застосування канабіноїдів виявилось ефективним у лікуванні рефрактерного БНЧС у поєднанні зі стимуляцією спинного мозку [73]. Також канабідіол у вигляді ін'єкції в запалені міжхребцеві диски послаблює дегенерацію у відповідь на індуковану травму, а тому може використовуватись у лікуванні дегенеративних захворювань міжхребцевого диска [74]. У той же час не слід забувати про побічні ефекти канабіноїдів, такі як за-

паморочення, сонливість, дефіцит уваги, сухість у роті, головний біль, мігрень, нудота, блювання, серцебиття, забудькуватість, затримка сечі, втома, утруднення рівноваги, міалгії, слабкість, припливи [60].

З комплексного підходу до лікування хронічного БНЧС не варто виключати нефармакологічні підходи до лікування, такі як фізіотерапія, психотерапія [1].

Отже, відповідно до сучасних настанов щодо лікування хронічного БНЧС, який триває понад 3 місяці, застосовуються наступні рекомендації [62, 75–78]:

1. За необхідності проводяться діагностичні обстеження й розробляється комплексний план лікування й реабілітації у співпраці лікарів різних спеціальностей.

2. Є корисним інтенсивне фізичне навантаження як частина міждисциплінарної реабілітації для зменшення частоти рецидивів.

3. Нестероїдні протизапальні препарати, опіоїди й топірамат більш ефективні, ніж плацебо, при короткочасному лікуванні неспецифічних хронічних болю в попереку (доказ А).

4. Ацетаминофен, антидепресанти (за винятком дулоксетину), лідокаїнові пластири й черезшкірна електрична стимуляція нервів не завжди ефективніші, ніж плацебо, при лікуванні хронічного болю в попереку. Дулоксетин може пом'якшувати хронічний біль у попереку краще, ніж плацебо, і його ефективність при хронічному болю в попереку можна порівняти з НПЗЗ і трамадолом (доказ В).

5. Габапентин і топірамат можуть пом'якшувати невропатичний біль.

6. Інтенсивне навчання пацієнтів, що включає поради залишатися активними, уникати обтяжливих рухів і якомога швидше повернутися до нормальної діяльності, а також обговорення частого доброякісного характеру болю в попереку є ефективним у пацієнтів з неспецифічним болем (доказ В).

Отже, призначення адекватної та ефективної фармакотерапії для лікування пацієнтів з хронічним БНЧС часто є справжнім викликом для лікарів. Саме тому терапія болю в спині повинна базуватися на розумінні патофізіологічних механізмів, що лежать в основі розвитку останнього, враховувати якість, інтенсивність болю, а не лише мати симптоматичну спрямованість. У разі призначення лікування необхідно враховувати терапію супутніх коморбідних станів. Усе вищезазначене дасть змогу оптимізувати лікування хронічного БНЧС.

Конфлікт інтересів. Стаття підготовлена за підтримки фармакологічної компанії World Medicine.

Список літератури

1. Malmivaara A., Pohjolainen T., Hirvensalo E., Jousimaa J. *Настанова 00435. Біль у попереку 2017. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. Адаптовані для України групою експертів МОЗ України. 2017. URL: guidelines.moz.gov.ua.*
2. Speed C. *ABC of rheumatology Low back pain. BMJ. 2004. P. 1119–21. doi: 10.1136/bmj.328.7448.1119.*

3. Manfrè L., Van Goethem J. Low Back Pain. 2020. Feb 15. In: Hodler J., Kubik-Huch R.A., von Schulthess G.K., editors. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging*. Cham (CH): Springer, 2020. Chapter 18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554336>. doi: 10.1007/978-3-030-38490-6_18.
4. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain. *N. Engl. J. Med.* 2001. 344. P. 363–70. doi: 10.1056/NEJM200102013440508.
5. Hoy D., March L., Brooks P. et al. The global burden of low back pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. 73. P. 968–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428.
6. Vos T., Allen C., Arora M., Barber R.M., Brown A., Carter A. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016. 388(10053). P. 1545–602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
7. Deyo R.A., Dworkin S.F., Amtmann D. et al. Report of the NIH task force on research standards for chronic low back pain. *Phys. Ther.* 2015. 95(2). e1–18. doi: 10.2522/ptj.2015.95.2.e1.
8. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2010. 24(6). 769–81. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
9. Mattle H., Mumenthaler M. *Fundamentals of Neurology: An Illustrated Guide*. 2nd ed. Berlin: Thieme, 2017. 456 p.
10. Will J.S., Bury D.C., Miller J.A. Mechanical Low Back Pain. *Am. Fam. Physician.* 2018. 98(7). P. 421–428. PMID: 30252425.
11. Patrick N., Emanski E., Knaub M.A. Acute and chronic low back pain. *Med. Clin. North Am.* 2014. 98(4). P. 777–789. doi: 10.1016/j.mcna.2014.03.005.
12. Casazza B.A. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Am. Fam. Physician.* 2012. 85(4). P. 343–350. PMID: 22335313.
13. McIntosh G., Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin. Evid.* 2011. 1102. PMID: 21549023; PMCID: PMC3217769.
14. Henschke N., Maher C.G., Refshauge K.M. et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis Rheum.* 2009. 60(10). P. 3072–3080. doi: 10.1002/art.24853.
15. Balagué F., Mannion A.F., Pellisé F., Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2012. 379(9814). P. 482–491. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60610-7.
16. Coccolini F., Stahel P.F., Montori G. et al. Pelvic trauma: WSES classification and guidelines. *World J. Emerg. Surg.* 2017. 12. 5. doi: 10.1186/s13017-017-0117-6.
17. Dydyk A.M., Forro S.D., Hanna A. Sacroiliac Joint Injury. [Updated 2021 Jul 12]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557881>.
18. Ivanov A.A. Lumbar fusion leads to increases in angular motion and stress across sacroiliac joint: a finite element study. *Spine*. 2009. 34(5). 162–9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181978ea3.
19. Hansen H., Manchikanti L., Simopoulos T.T. et al. A systematic evaluation of the therapeutic effectiveness of sacroiliac joint interventions. *Pain Physician.* 2012. 15(3). E247–78. PMID: 22622913.
20. Bower A., Flemming D. Chapter 7: the Sacroiliac Joint. *Arthritis in Black and White*. Philadelphia: Elsevier, 2012.
21. Montandon C., Costa M.A.B., Carvalho T.N. et al. Sacroiliitis: imaging evaluation. *Radiol. Bras.* 2007. 40(1). 53–60.
22. Antonelli M.J., Magrey M. Sacroiliitis mimics: a case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017. 18(1). 170. doi: 10.1186/s12891-017-1525-1.
23. Sykes M.P., Doll H., Sengupta R., Gaffney K. Delay to diagnosis in axial spondyloarthritis: are we improving in the UK? *Rheumatology (Oxford)*. 2015. 54(12). 2283–4. doi: 10.1093/rheumatology/kev288.
24. National Institute for Health and Care Excellence (UK). *Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2017. PMID: 28350428.
25. Bashir M.T., Iversen L., Burton C. Clinical features in primary care electronic records before diagnosis of ankylosing spondylitis: a nested case-control study. *BMC Fam. Pract.* 2020. 21(1). 78. doi: 10.1186/s12875-020-01149-2.
26. Olivieri I., D'Angelo S., Palazzi C., Padula A., Mader R., Khan M.A. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: differentiation from ankylosing spondylitis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2009. (5). 321–8. doi: 10.1007/s11926-009-0046-9.
27. Mitra R. Osteitis Condensans Ilii. *Rheumatol. Int.* 2010. 30(3). 293–6. doi: 10.1007/s00296-009-1100-7.
28. Cidem M., Capkin E., Karkucak M., Karaca A. Osteitis condensans ilii in differential diagnosis of patients with chronic low back pain: a review of the literature. *Mod. Rheumatol.* 2012. 22(3). 467–9. doi: 10.1007/s10165-011-0513-9.
29. Thompson M. Osteitis condensans ilii and its differentiation from ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1954. 13(2). 147–56. doi: 10.1136/ard.13.2.147.
30. Tuite M.J. Sacroiliac joint imaging. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 2008. 12(1). 72–82. doi: 10.1055/s-2008-1067939.
31. Abid H., Chaabouni S., Frikha F. et al. Contribution of imaging in the diagnosis of infectious sacroiliitis: about 19 cases. *Pan. Afr. Med. J.* 2014. 17. 171. doi: 10.11604/pamj.2014.17.171.2716.
32. Galińska E.M., Zagórski J. Brucellosis in humans — etiology, diagnostics, clinical forms. *Ann. Agric. Environ. Med.* 201. 20(2). 233–8. PMID: 23772567.
33. Rubach M.P., Halliday J.E., Cleaveland S., Crump J.A. Brucellosis in low-income and middle-income countries. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013. 26(5). 404–12. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283638104.
34. Bozgeyik Z., Aglamis S., Bozdog P.G., Denk A. Magnetic resonance imaging findings of musculoskeletal brucellosis. *Clin. Imaging*. 2014. 38(5). 719–23. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.04.007.
35. Binicier O., Sari I., Sen G., Onen F., Akkoc N., Manisali M., Akar S. Axial sarcoidosis mimicking radiographic sacroiliitis. *Rheumatol. Int.* 2009. 29(3). 343–5. doi: 10.1007/s00296-008-0677-6.
36. Briongos-Figuero L.S., Ruiz-de-Temiño Á., Pérez-Castrillón J.L. Sarcoidosis and sacroiliitis, a case report. *Rheumatol. Int.* 2012. 32(9). 2949–50. doi: 10.1007/s00296-011-2100-y.
37. Seton M. Paget disease of bone: diagnosis and drug therapy. *Cleve Clin. J. Med.* 2013. 80(7). 452–62. doi: 10.3949/ccjm.80a.12142.
38. Bezza A., Lechevalier D., Monréal M., el Maghraoui A., Magnin J., Eulry F. Sacro-iliac involvement in the course of Paget disease. Report of 6 cases. *Presse Med.* 1999. 19. 28(22). 1157–9. PMID: 10414238.
39. Rego M.H., Nagiah S. Over-imaging in uncomplicated low back pain: a 12-month audit of a general medical unit. *Intern. Med. J.* 2016. 46(12). 1437–1439. doi: 10.1111/imj.13279.

40. Avoundjian T., Gidwani R., Yao D. et al. Evaluating Two Measures of Lumbar Spine MRI Overuse: Administrative Data Versus Chart. Review. *J. Am. Coll. Radiol.* 2016. 13(9). 1057-66. doi: 10.1016/j.jacr.2016.04.013.
41. Romanò C.L., Romanò D., Lacerenza M. Antineuropathic and antinociceptive drugs combination in patients with chronic low back pain: a systematic review. *Pain. Res. Treat.* 2012. 2012. 154781. doi: 10.1155/2012/154781.
42. Peck J., Urits I., Peoples S. et al. Comprehensive Review of Over the Counter Treatment for Chronic Low Back Pain. *Pain Ther.* 2021. 10(1). 69-80. doi: 10.1007/s40122-020-00209-w.
43. Shmagel A., Ngo L., Ensrud K., Foley R. Prescription Medication Use Among Community-Based U.S. Adults With Chronic Low Back Pain: A Cross-Sectional Population Based Study. *J. Pain.* 2018. 19(10). 1104-1112. doi: 10.1016/j.jpain.2018.04.004.
44. McCrae J.C., Morrison E.E., MacIntyre I.M., Dear J.W., Webb D.J. Long-term adverse effects of paracetamol — a review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018. 84(10). 2218-2230. doi: 10.1111/bcp.13656.
45. Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H. et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2015. 31. 350. h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225.
46. Ostojic P., Radunovic G., Lazovic M., Tomanovic-Vujadinovic S. Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: a randomized open label multicenter clinical study. *Acta Reumatol. Port.* 2017. 42(1). 18-25. PMID: 27978532.
47. Teisunaga T., Teisunaga T., Tanaka M. et al. Effect of Tramadol/Acetaminophen on Motivation in Patients with Chronic Low Back Pain. *Pain Res. Manag.* 2016. 2016. 7458534. doi: 10.1155/2016/7458534.
48. Chou R., Deyo R., Friedly J. et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann. Intern. Med.* 2017. 4. 166(7). 480-492. doi: 10.7326/M16-2458.
49. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2017. 4. 166(7). 514-530. doi: 10.7326/M16-2367.
50. Aschenbrenner D.S. Cardiovascular Risk of Celecoxib no Worse Than That of Ibuprofen or Naproxen. *Am. J. Nurs.* 2018. 118(10). 19. doi: 10.1097/01.NAJ.0000546372.43432.fb. PMID: 30260880.
51. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006 Jun 3. 332(7553). 1302-8. doi: 10.1136/bmj.332.7553.1302.
52. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000. 13. 284(10). 1247-55. doi: 10.1001/jama.284.10.1247.
53. Dulai P.S., Singh S., Marquez E., Khera R., Prokop L.J., Limburg P.J., Gupta S., Murad M.H. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016. 5. 355. i6188. doi: 10.1136/bmj.i6188.
54. Veettil S.K., Nathisuwan S., Ching S.M. et al. Efficacy and safety of celecoxib on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag. Res.* 2019. 11. 561-571. doi:10.2147/CMAR.S180261.
55. Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. 10. 2(2). CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087.
56. Romanò C.L., Romanò D., Bonora C., Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J. Orthop. Traumatol.* 2009. 10(4). 185-91. doi: 10.1007/s10195-009-0077-z.
57. O'Donnell J.B., Ekman E.F., Spalding W.M., Bhadra P., McCabe D., Berger M.F. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J. Int. Med. Res.* 2009. 37(6). 1789-802. doi: 10.1177/147323000903700615.
58. Abdel Shaheed C., Maher C.G., Williams K.A., McLachlan A.J. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Pain.* 2017. 21(2). 228-237. doi: 10.1002/ejp.907.
59. Cohen S.P. Benzodiazepines for neuropathic back pain: when the cure is worse than the disease. *Pain.* 2010. 149(3). 424-425. doi: 10.1016/j.pain.2010.03.038.
60. Bhatia A., Engle A., Cohen S.P. Current and future pharmacological agents for the treatment of back pain. *Expert Opin. Pharmacother.* 2020. 21(8). 857-861. doi: 10.1080/14656566.2020.1735353.
61. Moulin D., Boulanger A., Clark A.J. et al. Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res. Manag.* 2014. 19(6). 328-35. doi: 10.1155/2014/754693.
62. Shanthanna H., Gilron I., Rajarathinam M. et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2017. 15. 14(8). e1002369. doi: 10.1371/journal.pmed.1002369.
63. Chaparro L.E., Furlan A.D., Deshpande A., Mailis-Gagnon A., Atlas S., Turk D.C. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014. 1. 39(7). 556-63. doi: 10.1097/BRS.0000000000000249.
64. Thornton J.D., Goyat R., Dwibedi N., Kelley G.A. Health-related quality of life in patients receiving long-term opioid therapy: a systematic review with meta-analysis. *Qual. Life Res.* 2017. 26(8). 1955-1967. doi: 10.1007/s11136-017-1538-0.
65. Abdel Shaheed C., Maher C.G., Williams K.A., Day R., McLachlan A.J. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2016. 1. 176(7). 958-68. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1251.
66. Petzke F., Klose P., Welsch P., Sommer C., Häuser W. Opioids for chronic low back pain: An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks of double-blind duration. *Eur. J. Pain.* 2020. 24(3). 497-517. doi: 10.1002/ejp.1519.
67. Christoph A., Eerdekens M.H., Kok M., Volkers G., Freynhagen R. Cebranopadol, a novel first-in-class analgesic drug candidate: first experience in patients with chronic low back pain in a randomized clinical trial. *Pain.* 2017. 158(9). 1813-1824. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000986.

68. Machado D., Kumar A., Jabbari B. Abobotulinum Toxin A in the Treatment of Chronic Low Back Pain. *Toxins (Basel)*. 2016. 8(12). 374. Published 2016 Dec 15. doi:10.3390/toxins8120374.
69. Cogné M., Petit H., Creuzé A., Liguoro D., de Seze M. Are paraspinous intramuscular injections of botulinum toxin a (BoNT-A) efficient in the treatment of chronic low-back pain? A randomised, double-blinded crossover trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017. 15. 18(1). 454. doi: 10.1186/s12891-017-1816-6.
70. Amr Y.M. Effect of addition of epidural ketamine to steroid in lumbar radiculitis: one-year follow-up. *Pain Physician*. 2011. 14(5). 475-81. Erratum in: *Pain Physician*. 2018. 21(5). 505. PMID: 21927052.
71. Pappagallo M., Breuer B., Lin H.M. et al. A pilot trial of intravenous pamidronate for chronic low back pain. *Pain*. 2014. 155(1). 108-117. doi: 10.1016/j.pain.2013.09.016.
72. Sakai A., Ikeda S., Okimoto N. et al. Clinical efficacy and treatment persistence of monthly minodronate for osteoporotic patients unsatisfied with, and shifted from, daily or weekly bisphosphonates: the BP-MUSASHI study. *Osteoporos Int*. 2014. 25(9). 2245-53. doi: 10.1007/s00198-014-2756-8.
73. Mondello E., Quattrone D., Cardia L. et al. Cannabinoids and spinal cord stimulation for the treatment of failed back surgery syndrome refractory pain. *J. Pain Res*. 2018. 6. 11. 1761-1767. doi: 10.2147/JPR.S166617.
74. Silveira J.W., Issy A.C., Castania V.A. et al. Protective effects of cannabidiol on lesion-induced intervertebral disc degeneration. *PLoS One*. 2014. 17. 9(12). e113161. doi: 10.1371/journal.pone.0113161.
75. Saragiotto B.T., Machado G.C., Ferreira M.L. et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016. 7. 2016(6). CD012230. doi: 10.1002/14651858.CD012230.
76. Roelofs P.D., Deyo R.A., Koes B.W., Scholten R.J., van Tulder M.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008. 23(1). CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.
77. Urquhart D.M., Hoving J.L., Assendelft W.W., Roland M., van Tulder M.W. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008. 23. 2008(1). CD001703. doi: 10.1002/14651858.CD001703.
78. Engers A., Jellema P., Wensing M., van der Windt D.A., Grol R., van Tulder M.W. Individual patient education for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008. 23. 2008(1). CD004057. doi: 10.1002/14651858.CD004057.

Отримано/Received 13.10.2021

Рецензовано/Revised 27.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2021 ■

O.O. Kopchak

PHEE "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

Modern aspects of differential diagnosis and treatment of chronic lower back pain

Abstract. The article presents the relevance of chronic lower back pain, describes the differential diagnosis of mechanical nonspecific pain in the lower back, presents the features of the differential diagnosis of sacroiliac joint syndrome as a cause of pain in the lower back. Based on the principles of evidence-based

medicine, the features of diagnostic and therapeutic approaches to the treatment of patients with chronic lower back pain are highlighted.

Keywords: chronic lower back pain; differential diagnosis; therapeutic approaches; review

УДК 616.8-009.836.14-036.12-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.8.2021.250817>Міщенко Т.С.¹, Забродіна Л.П.², Міщенко В.М.², Бовт Ю.В.²¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна²ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Хронічна інсомнія і методи її корекції (за результатами клінічного дослідження)

Резюме. У статті розглядаються питання класифікації, факторів ризику, патофізіології, патогенезу й методів лікування інсомнії — найбільш поширеного виду порушень нічного сну. Автори наводять результати дослідження, метою якого став аналіз ефективності й безпеки препарату Левана® ІС порівняно з препаратом Імован® у лікуванні інсомнії. Було залучено 60 хворих із клінічними симптомами первинної хронічної інсомнії. Лікування тривало 14 днів. Для оцінки ефективності лікування були використані такі методи дослідження: психодіагностичний (з використанням анкет і опитувальників), полісомнографія, статистичний. Проведене дослідження показало, що за більшістю якісних і кількісних показників оцінки сну препарат Левана® ІС продемонстрував швидку й виражену клінічну ефективність, що було підтверджено результатами полісомнографії.

Ключові слова: інсомнія; анкета бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну; опитувальник Епворта; полісомнографія; Левана® ІС

Сон виконує багато функцій в організмі людини, серед яких синхронізація організму з оточуючим середовищем, збереження енергії, синтез і накопичення білка й глікогену, консолідація пам'яті, видалення накопичених протягом дня в міжклітинному просторі головного мозку метаболітів [1]. Порушення нічного сну можуть виникати в будь-якому віці, але найчастіше — в людей похилого віку [2, 3]. Серед усіх порушень сну найчастіше зустрічається інсомнія. Інсомнія — це найпоширеніше порушення сну, що може розвинути-ся як при соматичному або психічному захворюванні, так і на тлі відносного благополуччя [1, 2]. Інсомнія — клінічний синдром, що поєднує кілька видів порушень сну. Інсомнія може призводити до розвитку серцево-судинних [3, 4], нейродегенеративних захворювань, когнітивних порушень [5], значно знижує якість життя й працездатність людини [2, 6]. Розроблено рекомендації щодо визначення інсомнії, які увійшли до Міжнародної класифікації розладів сну 3-го перегляду [7, 8].

Виділяють клінічні форми інсомнії: хронічна, гостра або ідіопатична (неуточнена). Гостра інсомнія триває менше за 3 місяці й зазвичай пов'язана з гострою стресовою подією. У цьому випадку лікар повинен купірувати її за допомогою снодійних препаратів [9]. Хронічна інсомнія триває понад 3 місяці й зазвичай вимагає проведення когнітивно-поведінкової терапії, а снодійні розглядаються як додатковий інструмент [1]. Ідіопатична інсомнія існує в пацієнта все життя й погано піддається терапії. Ці форми інсомнії вимагають особливої уваги фахівців, які мають доступ до всієї лінійки психофармакотерапії, а також працюють у тандемі з психологами [1].

Порушення нічного сну є поширеною проблемою в сучасному світі. Поширеність хронічної інсомнії в загальній популяції населення становить близько 10 %, а оборотні порушення сну виявляються набагато частіше (у 30–35 % осіб у загальній популяції). Хронічна інсомнія в 1,5 раза частіше зустрічається в жінок, ніж у чоло-

віків. Більш схильні до цього розладу особи з низьким соціально-економічним статусом, які не працюють або працюють за змінним графіком [10].

Виділяють 4 групи факторів, що впливають на формування інсомнії: біологічні, психологічні, соціальні, поведінкові [11].

До біологічних належать: зниження активності гальмівних систем, особливо гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), десинхронізація електроенцефалограми (ЕЕГ), підвищений тонус симпатичної нервової системи, підвищення рівнів катехоламінів, кортизолу, частоти серцевих скорочень і варіабельності серцевого ритму, посилення метаболізму [12].

Психологічні фактори включають підвищену емоційність, тривожність, іпохондричність, психологічну травму, афективні, депресивні розлади [9].

До соціальних факторів належать: змінна й нічна робота, низький соціоекономічний статус, сімейний анамнез інсомнії [11, 12].

На формування інсомнії впливають поведінкові розлади у вигляді порушень правил гігієни сну, куріння, зловживання алкоголем, сидячого способу життя [9]. Провокувати інсомнію можуть загострення хронічних захворювань, травма, стрес, переїзд до іншої країни, тривалий переліт, висока напруга, епідемії, стихійні лиха, психологічна травма тощо [11, 12].

Підтримують інсомнію дисбаланс гальмівних і активуючих систем, переважання тону симпатичної нервової системи, кіркова гіперактивація, безсистемне застосування снодійних, транквілізаторів, зловживання кавою, тютюном, алкоголем, перегляд телевізійних передач, некомфортні умови для сну, надлишок освітленості [11, 13].

Існують і інші причини інсомнії. Так, інсомнія є частим супутником психічних розладів, депресії і генералізованого тривожного розладу [1].

Гострі порушення сну можуть виникати при тиреотоксикозі, гастроентерогастральній рефлюксній хворобі.

Інсомнія часто виникає на тлі прийому лікарських засобів, особливо при самолікуванні або необгрунтованому призначенні препаратів. Найчастіше вона набуває хронічної форми на фоні прийому β -адреноблокаторів (за рахунок пригнічення ендogenous мелатоніну), селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (флуоксетин, пароксетин, циталопрам — за рахунок зміни співвідношення гальмівних і активуючих нейромедіаторів), ніфедипіну, стимуляторів, особливо кофеїну і його похідних тощо [14].

Виділяють первинну й вторинну інсомнії. Остання може виникати при синдромі неспокійних ніг, синдромі обструктивного апное сну та ін. [15, 16].

У даний час отримані переконливі докази того, що інсомнія може мати спадковий характер. В осіб зі спадковою першою ступеня інсомнія розвивається з частотою від 35 до 55 % випадків, що набагато більше, ніж у загальній популяції. Ці асоціації виявляються сильнішими при наслідуванні по материнській лінії [17].

У патофізіології інсомнії основну роль відіграють порушення у вигляді підвищеного збудження в ког-

нітивно-емоційній, поведінковій сферах, а також у вегетативній або центральній нервовій системі [18]. Це проявляється збільшенням частоти серцевих скорочень і варіабельності серцевого ритму, посиленням метаболізму протягом доби, підвищенням температури тіла, рівня секреції адренокортикотропного гормону й кортизолу (основних медіаторів реакції на стрес), особливо у вечірній час, збільшенням високочастотної електроенцефалографічної активності, що свідчить про підвищену активність симпатичної нервової системи й гіперактивацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи під час сну й неспання. Передбачається, що фізіологічна дисрегуляція цих систем і є основною причиною розвитку інсомнії [19].

Є кілька базових моделей патогенезу інсомнії. У клінічній практиці найчастіше спираються на модель «трех П», яку запропонував А. Шпільман у 1987 р. Згідно з цією моделлю існує 3 види факторів, що викликають інсомнію. Сприятливі фактори створюють ґрунт, на якому поступово розвивається інсомнія. Провокуючі фактори спричиняють гострий стрес, у рамках якого інсомнія дебютує. Підтримуючі фактори не дають пацієнтові відреагувати на стрес, і за рахунок цього інсомнія переходить у хронічну форму. Уявляючи сукупність «трех П» у конкретного пацієнта, можна намагатися індивідуалізувати терапію і прогнозувати її результат [12, 18]. Діагностика інсомній базується на анамнестичних даних щодо якості й тривалості сну з боку пацієнта і його родичів. Розроблено клінічні критерії для визначення інсомній [8, 13]. Для діагностики інсомній використовують опитувальники й шкали сонливості (Епворта, Стенфордська, Каролінська та ін.). У клінічній практиці найбільш поширеним є опитувальник Епворта. Найбільш ефективним інструментом для діагностики є метод полісомнографії (ПСГ), що дозволяє якісно й кількісно оцінити порушення сну [17].

Виділяють два підходи до лікування інсомнії [11, 19]. Перший — неспецифічний, застосовується при будь-якому виді інсомнії, особливо при хронічній. Це психотерапія, і вона має три напрямки: навчання пацієнта правилам гігієни сну; поведінкова терапія: створення відповідних умов для настання сну; когнітивна терапія: зміна уявлень про власний сон. Психотерапія інсомнії також ефективна, як і фармакотерапія. Але остання є більш специфічною в лікуванні інсомній.

Спить людина або не спить, залежить від балансу активності гальмівних і активуючих систем у головному мозку. Призначаючи снодійні, ми змінюємо цей баланс таким чином, щоб людині було легко розслабитись і заснути. Основні групи препаратів для лікування інсомній: похідні бензодіазепіну й фенобарбітал, інші ліганди ГАМК (Z-група), антидепресанти із седативною дією, що застосовуються для лікування первинної і вторинної інсомнії (тразодон, амітриптилін, міансерин і міртазапін, агомелатин) та ін. [8, 13].

Найбільш ефективними серед снодійних засобів вважаються похідні бензодіазепінів [20]. Похідні бензодіазепінів (феназепам, клоназепам, гідазепам та ін.) збільшують спорідненість гамма-аміномасляної кис-

лоти до рецептора, підвищують гальмівний постсинаптичний потенціал, знижують збудливість нейрона. Їх снодійний ефект реалізується через α_1 -субодиницю рецепторного комплексу ГАМК. Вони мають анксиолітичний, амнестичний, міорелаксуючий ефекти; з огляду на останній вони протипоказані при синдромі апное сну. Більшість бензодіазепінів дають відразу декілька перелічених ефектів і відрізняються тривалим, до 12 год і більше, періодом напіввиведення. Через свою низьку вибірковість і тривалу дію бензодіазепіни викликають побічні ефекти: погіршення пам'яті, денну сонливість, нестійкість. При тривалому застосуванні вони можуть спричинити звикання, що формується через зниження чутливості ГАМК-рецепторного комплексу. Щоб запобігти цьому, бензодіазепіни слід застосовувати не більше ніж 3–4 тижні.

До снодійних засобів належать блокатори центральних Н-рецепторів доксиламін, дифенілгідраміни, адаптогени (препарати мелатоніну) та інші ліганди ГАМК (Z-група). Низка молекул не мають бензодіазепінового компонента у своїй структурі, але здатні зв'язуватися з рецепторним комплексом ГАМК, виявляють високий афінитет до α_1 -субодиниці й тому більш безпечні; характеризуються відносно коротким (від 1 до 5 год) періодом напіввиведення. Ці молекули — зопіклон, золпідем і залеплон — широко застосовуються в клінічній практиці.

До цієї групи препаратів належить Левана® ІС (виробництва «ІнтерХім», Україна). Препарат є частковим (неповним) селективним агоністом ГАМК-А-рецепторного комплексу. Має виражену снодійну, анксиолітичну, помірну міорелаксуючу й протисудомну дію; посилює ефект снодійних, наркотичних і нейролептичних препаратів, етилового спирту. Особливістю снодійної дії препарату є здатність збільшувати тривалість не тільки повільнохвильового, але й парадоксального сну при незмінній кількості його епізодів, що робить снодійний ефект препарату більш фізіологічним. Препарат швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту, біодоступність становить близько 80 %, $T_{1/2}$ — 10–14 год (препарат може бути віднесений до засобів середньої тривалості дії). Виділяється ренальним і біліарним шляхами у вигляді активного метаболіту — 3-оксипохідного.

З наукової точки зору цікаво було вивчити ефективність і безпеку препарату Левана® ІС у лікуванні первинних інсомній і порівняти його з препаратом Імован®, що має достатню доказову базу. Імован® — снодійний препарат із групи циклопіролонів. Має снодійну, седативну, транквілізуючу, протисудомну й міорелаксуючу дії. Ці властивості пов'язані з його дією на рецептори центральної нервової системи, що належать до макромолекулярного комплексу ГАМК, модулюючи відкриття каналів для іонів хлору. Звикання до снодійної дії препарату відсутнє протягом тривалого періоду лікування, аж до 17 тижнів. Імован® швидко всмоктується. Значення $C_{\max}$ у плазмі крові досягаються в межах 1,5–2 год і становлять приблизно 30 і 60 нг/мл після прийому всередину

3,75 і 7,5 мг відповідно. Абсорбція препарату не залежить від статі, а також прийому їжі.

Мета дослідження: аналіз ефективності й безпеки препарату Левана® ІС порівняно з препаратом Імован® у лікуванні інсомнії.

Завдання дослідження:

— оцінити вплив препарату Левана® ІС порівняно з препаратом Імован® на динаміку вираженості інсомнії в процесі лікування за анкетною бальною оцінки суб'єктивних характеристик сну і за даними опитувальника денної сонливості Епворта (Epworth sleepiness scale);

— оцінити вплив препарату Левана® ІС порівняно з препаратом Імован® на динаміку показників психоемоційного стану в процесі лікування за даними шкали тривожності Спілбергера — Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory — STAI);

— оцінити вплив препарату Левана® ІС порівняно з препаратом Імован® на показники структури сну за даними полісомнографії;

— оцінити безпеку препарату Левана® ІС.

Матеріали та методи

Методи та дизайн дослідження

— Клінічне обстеження хворих, що містить збір анамнезу життя і захворювання; визначення демографічних (вік, стать) і антропометричних (маса тіла) даних, попередній і поточний прийом ліків; об'єктивне обстеження (аускультация серця і легенів, пальпація і перкусія живота, огляд шкіри і слизових), вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і температури тіла.

— Психодіагностичне обстеження з використанням анкети бальною оцінкою суб'єктивних характеристик сну, опитувальника денної сонливості Епворта і шкали тривожності Спілбергера — Ханіна.

— Полісомнографічне дослідження за допомогою комп'ютерного енцефалографа «Нейрон-Спектр 4/ВІМ» з програмним забезпеченням «Нейрон-Спектр ПСГ». Побудова гіпнограми з використанням епохи 30 с, розрахунок стадій і фаз сну за Міжнародною класифікацією Rechtschaffen and Kales (1968) [21].

— Лабораторні дослідження за такими показниками: загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, гематокрит, лейкоцити, швидкість осідання еритроцитів); загальний аналіз сечі (рН, питома вага, білок, цукор, лейкоцити, еритроцити, епітеліальні клітини, циліндри).

— Статистична обробка даних проводилась за допомогою програм Excel і SPSS, розраховувались середні значення показників (М) і стандартна помилка середнього значення (m), вірогідність відмінностей визначалась за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні — Вілкоксона при рівні значимості $p \leq 0,05$.

Тривалість дослідження для кожного пацієнта становила 18–20 днів, з них: 3–5 днів скринінг, 14 днів лікування, 1 день після закінчення прийому ліків — заключний візит. Під час дослідження було 4 візити: візит 1 — скринінг, візит 2 — рандомізація і 1-й день лікуван-

ня, візит 3 — на 7-й день терапії, візит 4 — на 15-й день від початку терапії.

Критерії включення:

- чоловіки і жінки віком від 18 до 40 років;
- пацієнти з наявністю первинної хронічної інсомнії неорганічної етіології;
- наявність скарг на розлад сну, що полягає в труднощах засинання, або в нічних пробудженнях, або в поганій якості сну;
- розлад сну відзначається не менше від трьох разів на тиждень;
- вираженість інсомнії за анкетною бальною оцінкою суб'єктивних характеристик сну 11–18 балів;
- негативний тест на вагітність для жінок репродуктивного віку, а також згода на застосування адекватних засобів контрацепції в період дослідження;
- інформована письмова згода пацієнта на участь в дослідженні.

Критерії виключення:

- відома з анамнезу індивідуальна чутливість до компонентів досліджуваних препаратів;
- вагітність, лактація;
- розлади сну, пов'язані із змінним режимом роботи;
- наявність органічної судинної патології;
- шизофренія, епілепсія, афективні розлади, депресія та інші клінічно значущі психічні порушення;
- тяжка хронічна дихальна недостатність в анамнезі,
- синдром зупинки дихання уві сні (апноє);
- спінальна й мозочкова атаксія;
- печінкова і/або ниркова недостатність в анамнезі;
- глаукома, у тому числі в анамнезі пацієнта або в сімейному анамнезі;
- міастенія;
- аденома і/або гіперплазія простати (симптоми затримки сечі) в анамнезі;
- верифіковані злоякісні новоутворення;
- алкоголізм або наркоманія в анамнезі;
- вроджена галактоземія, синдром порушення абсорбції глюкози й галактози, лактазна недостатність в анамнезі;
- лікування нейролептиками, антидепресантами, анксиолітиками, седативними або снодійними засобами протягом 4 тижнів, що передували скринінгу;
- будь-які інші супутні соматичні або психічні захворювання, наявність яких, на думку дослідника, може перешкоджати участі пацієнта в дослідженні або вплинути на результати дослідження;
- діяльність, що вимагає підвищеної уваги й швидкої рухової і психічної реакції (наприклад, водіння транспорту);
- одночасна участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні.

Результати та обговорення

Було обстежено в динаміці 60 хворих (20 чоловіків і 40 жінок) віком від 18 до 40 років (середній вік $34,47 \pm 1,41$ року). Хворі мали клінічні ознаки вегето-

судинної дистонії. У всіх обстежених визначені клінічні симптоми первинної хронічної інсомнії. Порушення сну тривали від 3 до 12 місяців (середній показник — $5,13 \pm 0,27$ місяця). Методом простої рандомізації всі хворі були поділені на 2 групи (основна група і група порівняння) по 30 хворих у кожній. Пацієнти основної групи отримували препарат Левана® ІС по 0,5 мг (1 таблетка) 1 раз на добу за 30 хвилин до сну. У разі недостатньої ефективності доза препарату збільшувалась до 1,0 мг (2 таблетки по 0,5 мг) 1 раз на добу за 30 хв до сну. У 5 пацієнтів на 2-й день терапії доза препарату Левана® ІС була збільшена до 1,0 мг на ніч. Пацієнти групи порівняння отримували препарат Імован® по 7,5 мг (1 таблетка) 1 раз на добу за 30 хв до сну. Курс лікування для всіх хворих становив 14 днів. Пацієнти додержувались рекомендацій з гігієни сну (лягати спати й вставати в один і той же час; виключити денний сон, особливо в другій половині дня; не вживати на ніч чай або каву; зменшити стресові ситуації, розумове навантаження, особливо у вечірні години; організувати фізичне навантаження не пізніше ніж за 2 години до сну; регулярно використовувати водні процедури перед сном).

Анкета бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну була запропонована О.М. Вейном [22]. Оціночна шкала включає наступні показники: тривалість часу засинання (від «миттєво» — 5 балів до «дуже довго» — 1 бал); тривалість сну (від «дуже довго» — 5 балів до «дуже коротка» — 1 бал); кількість нічних пробуджень (від «ні» — 5 балів до «дуже часто» — 1 бал); кількість сновидінь (від «ні» — 5 балів до «дуже часто» — 1 бал); якість сну (від «відмінно» — 5 балів до «дуже погано» — 1 бал); якість ранкового пробудження (від «відмінно» — 5 балів до «дуже погано» — 1 бал). Сумарний результат за всіма оцінками менше за 19 балів відповідає інсомнії; 19–21 бал — граничний стан; понад 22 бали — показник норми, максимальна сумарна оцінка — 30 балів.

У табл. 1 наведені дані сумарних показників оцінки суб'єктивних характеристик сну в пацієнтів обох груп спостереження в динаміці.

Як видно з табл. 1, в обох групах спостереження за три дні до початку лікування показники опитувальника суб'єктивної оцінки сну мали низькі значення, які відповідали рівню інсомнії, вірогідних міжгрупових відмінностей не визначено. З перших днів лікування в обох групах хворих спостерігалось нівелювання симптомів інсомнії. В основній групі в більшості пацієнтів на 3-й день прийому препарату Левана® ІС сумарний бал за суб'єктивною оцінкою показників сну досяг 22 балів, що відповідало нижній межі норми. У більшості пацієнтів групи порівняння, які приймали препарат Імован®, оцінка 22 бали була зафіксована тільки на 8-й день лікування. До кінця лікування в обох групах простежувалась позитивна динаміка, що проявлялась редукцією симптомів інсомнії.

Ми провели більш детальний аналіз суб'єктивних характеристик нічного сну. У пацієнтів основної групи на тлі прийому препарату Левана® ІС уже на 2-й день терапії визначались вірогідно вищі показники за шкалами «тривалість часу засинання» ($p = 0,04$) і «кількість

нічних пробуджень» ($p = 0,01$). На 3-й день лікування під впливом препарату Левана® ІС в обстежених пацієнтів поряд з вірогідно вищими показниками за шкалами «тривалість часу засинання» і «кількість нічних пробуджень» простежується ще й вірогідне підвищення показників за шкалами «якість сну» ($p = 0,01$) і «якість ранкового пробудження» ($p = 0,02$). На 5-й день лікування в обстежених нами хворих з'являються вірогідні розбіжності між показниками тривалості нічного сну з перевищенням у хворих основної групи. Починаючи з 5-го дня і до кінця курсу лікування в пацієнтів основної групи на тлі прийому препарату Левана® ІС простежується статистично значиме стійке перевищення значень таких показників, як тривалість часу засинання, тривалість сну, якість нічного сну і якість ранкового пробудження. Порівняння значень показників кількості нічних пробуджень довело нестійкість вірогідних розбіжностей між групами пацієнтів упродовж курсу лікування. А такий показник суб'єктивної оцінки нічного сну, як кількість сновидінь, взагалі не мав вірогідних відмінностей у групах спостереження впродовж всього курсу лікування.

У пацієнтів основної групи на 15-й день спостереження сумарний бал за суб'єктивною оцінкою нічного сну був вірогідно вищим.

Для оцінки вираженості денної сонливості в процесі лікування використовувався опитувальник Епворта. Опитувальник заповнювався пацієнтом протягом трьох

днів до початку лікування, а потім на 2–15-й дні лікування. Пацієнту пропонували оцінити можливість задрімати або навіть заснути в різних ситуаціях і оцінити ймовірність цього в балах (0 — ніколи, 1 — низька, 2 — помірна, 3 — висока): читання сидячи; перегляд телепередач; пасивна участь у громадських заходах (сидячи у театрі, на зборах); поїздка пасажиром у машині (якщо поїздка триває щонайменше годину); відпочинок лежачи після обіду, коли дозволяє ситуація; сидячи або розмовляючи з будь-ким; сидячи спокійно після їди (без вживання алкоголю); за кермом автомобіля, який зупинився на кілька хвилин під час руху. Сума показників за даними опитувальника Епворта характеризувала сонливість як: слабку (1–8 балів), помірну (9–16 балів), значну (17–24 бали).

У табл. 2 надані сумарні показники денної сонливості опитувальника Епворта в пацієнтів обох груп спостереження в динаміці.

Як видно з табл. 2, до початку лікування в усіх обстежених пацієнтів діагностовано денну сонливість помірної вираженості. На тлі проведення курсу лікування у всіх пацієнтів зменшувалась вираженість денної сонливості. Під впливом препарату Левана® ІС отримано статистично значимі більш низькі показники денної сонливості з перших днів лікування й до кінця курсу терапії. Так, у пацієнтів основної групи вже на 2-й день терапії помірно виражена денна сонливість перейшла в категорію слабкої сонливості, що зберігалась до кінця

Таблиця 1. Динаміка сумарних показників оцінки суб'єктивних характеристик сну в пацієнтів обох груп спостереження

День обстеження	Основна група, $M \pm m$	Група порівняння, $M \pm m$	p
За три дні до початку лікування	14,80 ± 0,32	14,70 ± 0,32	0,84
За два дні до початку лікування	14,87 ± 0,29	14,57 ± 0,31	0,56
За один день до початку лікування	14,87 ± 0,30	14,83 ± 0,34	0,98
2-й день лікування	20,47 ± 0,56	19,40 ± 0,33	0,02
3-й день лікування	22,23 ± 0,26	19,97 ± 0,24	0,01
4-й день лікування	22,57 ± 0,28	20,77 ± 0,27	0,01
5-й день лікування	23,27 ± 0,25	21,43 ± 0,28	0,01
6-й день лікування	23,73 ± 0,27	21,40 ± 0,25	0,01
7-й день лікування	23,90 ± 0,21	21,87 ± 0,25	0,01
8-й день лікування	24,33 ± 0,24	22,00 ± 0,26	0,01
9-й день лікування	24,43 ± 0,29	22,27 ± 0,30	0,01
10-й день лікування	24,60 ± 0,30	22,37 ± 0,27	0,01
11-й день лікування	24,80 ± 0,24	22,70 ± 0,24	0,01
12-й день лікування	24,67 ± 0,25	22,20 ± 0,29	0,01
13-й день лікування	24,87 ± 0,20	22,77 ± 0,24	0,01
14-й день лікування	24,97 ± 0,19	23,37 ± 0,23	0,01
15-й день спостереження (1-й день після лікування)	25,33 ± 0,16	23,37 ± 0,23	0,01

Примітка: p — вірогідність міжгрупових відмінностей за непараметричним критерієм Манна — Уїтні при рівні значимості $p \leq 0,05$.

лікування. Під впливом препарату Імован® денна сонливість вираженого ступеня зберігалася ще й на 2-й день терапії і почала послаблюватись на 3-й день терапії. Отже, під впливом препарату Левана® ІС визначені більш швидкі темпи нівелювання симптомів денної сонливості.

Враховуючи високу коморбідність порушень сну й тривожної симптоматики, ми провели обстеження пацієнтів обох груп спостереження за допомогою шкали тривожності Спілбергера — Ханіна до і після курсу лікування. Шкала діагностики самооцінки Ч.Д. Спілбергера була адаптована Ю.Л. Ханіним для кількісної оцінки рівня особистісної тривожності як стійкої характеристики людини й ситуативної тривожності як стану в конкретний момент часу. Рівень особистісної тривожності в обстежених хворих був дещо підвищений, а саме: в основній групі він відповідав оцінці $47,3 \pm 6,7$ бала, а в групі порівняння — $46,9 \pm 5,1$ бала, вірогідних міжгрупових відмінностей не визначено. За шкалою ситуативної тривожності до початку лікування також отримані дещо підвищені оцінки, у хворих основної групи — $49,3 \pm 4,7$ бала, а у хворих групи порівняння — $48,7 \pm 5,4$ бала, ці дані також вірогідно не відрізнялись. У хворих, які під час лікування приймали препарат Левана® ІС, рівень ситуативної тривожності знизився до $44,8 \pm 4,4$ бала, а в пацієнтів групи порівняння — до $45,5 \pm 5,0$ бала, але дані зміни не досягли статистично значимих відмінностей.

Проведення полісомнографічного дослідження в динаміці дозволило виявити об'єктивні зміни в структурі нічного сну в пацієнтів в обох групах спостереження. Ми проаналізували міжгрупові розбіжності таких показників сну, як тривалість часу засинання; тривалість нічного сну; тривалість неспанья в період сну; тривалість фази повільнохвильового сну (ФПС) у цілому, а також окремо тривалість стадії S1, тривалість стадії S2, тривалість стадії S3, тривалість стадії S4, тривалість дельта-сну (сумарно стадії S3 і S4); тривалість фази швидкого сну (ФШС); тривалість часу рухової активності; число епізодів рухової активності; тривалість латентного періоду стадії S2; тривалість латентного періоду стадії S3; тривалість латентного періоду стадії S4; тривалість латентного періоду ФШС; тривалість латентного періоду ФПС; кількість пробуджень (сумарно короткочасних і тривалих); число завершених циклів сну; індекс ефективності сну; число електроенцефалографічних патернів спонтанної реакції активації (ЕЕГ-активації) і середню частоту серцевих скорочень (ЧСС). У табл. 3 наведені дані пацієнтів обох груп спостереження до лікування.

Як видно з табл. 3, у пацієнтів в обох групах спостерігались подовження часу засинання, низька тривалість нічного сну, дефіцит повільнохвильового сну в цілому і передусім дельта-сну, подовження латентності фази швидкого сну, зменшення числа його епізодів і їх тривалості, що призводить до порушення циклічності

Таблиця 2. Динаміка сумарних показників денної сонливості опитувальника Епворта в пацієнтів обох груп спостереження

День обстеження	Основна група, М ± m	Група порівняння, М ± m	p
За три дні до початку лікування	8,47 ± 0,66	8,27 ± 0,50	0,81
За два дні до початку лікування	8,40 ± 0,66	8,33 ± 0,52	0,97
За один день до початку лікування	8,47 ± 0,65	8,30 ± 0,51	0,86
2-й день лікування	6,83 ± 0,60	8,20 ± 0,51	0,05
3-й день лікування	5,87 ± 0,48	7,67 ± 0,45	0,01
4-й день лікування	5,10 ± 0,44	6,87 ± 0,41	0,01
5-й день лікування	4,67 ± 0,40	6,40 ± 0,39	0,01
6-й день лікування	4,57 ± 0,41	6,33 ± 0,38	0,01
7-й день лікування	4,27 ± 0,39	6,07 ± 0,34	0,01
8-й день лікування	4,10 ± 0,37	5,93 ± 0,31	0,01
9-й день лікування	3,97 ± 0,35	5,73 ± 0,33	0,01
10-й день лікування	3,77 ± 0,32	5,77 ± 0,33	0,01
11-й день лікування	3,73 ± 0,32	5,50 ± 0,27	0,01
12-й день лікування	3,63 ± 0,32	5,50 ± 0,30	0,01
13-й день лікування	3,47 ± 0,32	5,33 ± 0,29	0,01
14-й день лікування	3,40 ± 0,32	5,13 ± 0,29	0,01
15-й день спостереження (1-й день після лікування)	3,40 ± 0,32	5,17 ± 0,30	0,01

Примітка: p — вірогідність міжгрупових відмінностей за непараметричним критерієм Манна — Уїтні при рівні значимості $p \leq 0,05$.

ті сну. Подовження періодів нічного неспання, часті нічні пробудження сприяли зменшенню ефективності сну. Ми не аналізували окремо випадки короточасних (здебільшого не усвідомлюваних) і довготривалих (понад 3 хв) пробуджень, бо вони мають спільний механізм формування, а їх тривалість відображалась у показниках тривалості нічного неспання. Також були відмічені часті патерни спонтанних ЕЕГ-активацій, що перешкоджали поглибленню нічного сну, переходу до стадій поверхневого чи дрімотного сну або пробудження. Стан вегетативного забезпечення оцінювали за показником середньої ЧСС. Результати аналізу показали, що до початку лікування показники сну за даними ПСГ в обох групах спостереження вірогідно не відрізнялись. Далі ми провели аналіз показників ПСГ в обох групах спостереження після проведення 14-денного курсу лікування інсомнії. У табл. 4 наведені дані пацієнтів обох груп спостереження після лікування.

Як видно з табл. 4, за більшістю показників у пацієнтів основної групи визначено статистично значиме переважання порівняно з групою контролю. Основні

статистично підтверджені переваги, що обумовлювались впливом препарату Левана® ІС, такі: скорочення часу засинання, зменшення тривалості часу неспання в період сну, зменшення тривалості латентних періодів стадій фази повільнохвильового сну й фази швидкого сну, зменшення тривалості дрімотного стану впродовж ночі, збільшення тривалості дельта-сну й тривалості ФШС, зменшення числа ЕЕГ-активацій, нормалізація циклічної структури сну й збільшення числа завершених циклів сну, також визначено вірогідне зменшення числа епізодів рухової активності й кількості нічних пробуджень, що значно покращило ефективність нічного сну. За такими показниками, як загальна тривалість нічного сну, тривалість ФПС взагалі і стадії S2 зокрема, тривалість часу рухової активності й середня ЧСС, вірогідні відмінності після лікування не визначені.

Проведено аналіз показників ПСГ-дослідження в основній групі до і після лікування препаратом Левана® ІС. Дані наведені в табл. 5.

Після проведеного лікування інсомнії препаратом Левана® ІС практично за всіма обраними показниками

Таблиця 3. Показники полісомнограми в пацієнтів обох груп спостереження до лікування

Показник ПСГ	Групи спостереження		p
	Основна група, М ± m	Група порівняння, М ± m	
Тривалість часу засинання, хв	67,40 ± 10,08	70,10 ± 7,43	0,60
Тривалість нічного сну, хв	305,90 ± 21,77	306,20 ± 18,35	0,88
Тривалість неспання в період сну, хв	112,30 ± 22,42	123,50 ± 21,24	0,60
Тривалість стадії S1, хв	33,90 ± 6,18	53,50 ± 11,50	0,19
Тривалість стадії S2, хв	174,10 ± 19,93	161,30 ± 13,98	0,57
Тривалість стадії S3, хв	38,20 ± 7,30	36,00 ± 6,19	0,94
Тривалість стадії S4, хв	20,70 ± 2,98	15,80 ± 3,87	0,40
Тривалість ФШС, хв	27,50 ± 5,20	30,60 ± 4,03	0,88
Тривалість дельта-сну, хв	59,40 ± 9,24	52,20 ± 7,42	0,57
Тривалість ФПС, хв	268,00 ± 19,25	267,30 ± 16,09	0,76
Тривалість часу рухової активності, хв	10,00 ± 1,10	7,70 ± 1,33	0,12
Число епізодів рухової активності	19,60 ± 1,94	15,10 ± 2,42	0,11
Тривалість латентного періоду стадії S2, хв	76,50 ± 10,35	75,50 ± 7,50	0,85
Тривалість латентного періоду стадії S3, хв	90,10 ± 12,95	113,10 ± 16,63	0,65
Тривалість латентного періоду стадії S4, хв	127,30 ± 24,04	163,80 ± 41,48	0,60
Тривалість латентного періоду ФШС, хв	266,40 ± 31,75	271,40 ± 31,25	0,76
Тривалість латентного періоду ФПС, хв	67,40 ± 10,08	70,10 ± 7,43	0,60
Кількість пробуджень (сумарно короточасних і тривалих)	21,10 ± 1,90	17,60 ± 3,19	0,21
Число завершених циклів сну	1,90 ± 0,23	1,90 ± 0,28	0,83
Індекс ефективності сну	60,80 ± 4,06	59,80 ± 3,78	0,82
Число ЕЕГ-активацій	104,30 ± 27,81	174,00 ± 42,75	0,33
Середня ЧСС, уд/хв	61,90 ± 2,62	61,40 ± 1,22	0,65

Примітка: p — вірогідність міжгрупових відмінностей за непараметричним критерієм Манна — Уїтні при рівні значимості $p \leq 0,05$.

Таблиця 4. Показники полісомнограми в пацієнтів обох груп спостереження після лікування

Показник ПСГ	Групи спостереження		Р
	Основна група, М ± m	Група порівняння, М ± m	
Тривалість часу засинання, хв	9,20 ± 1,24	15,50 ± 1,82	0,01
Тривалість нічного сну, хв	476,20 ± 5,82	455,20 ± 8,16	0,10
Тривалість неспання в період сну, хв	12,90 ± 2,14	30,30 ± 4,57	0,01
Тривалість стадії S1, хв	15,80 ± 2,78	34,70 ± 4,01	0,01
Тривалість стадії S2, хв	233,90 ± 7,94	247,50 ± 7,26	0,31
Тривалість стадії S3, хв	73,90 ± 3,70	61,80 ± 4,75	0,02
Тривалість стадії S4, хв	72,30 ± 4,59	56,00 ± 4,30	0,03
Тривалість ФШС, хв	73,70 ± 4,43	46,40 ± 4,08	0,01
Тривалість дельта-сну, хв	146,60 ± 7,65	118,10 ± 7,41	0,02
Тривалість ФПС, хв	396,80 ± 7,31	400,90 ± 5,36	0,88
Тривалість часу рухової активності, хв	5,20 ± 0,66	7,50 ± 0,91	0,07
Число епізодів рухової активності	10,90 ± 1,23	16,40 ± 1,77	0,03
Тривалість латентного періоду стадії S2, хв	11,20 ± 1,21	17,20 ± 2,03	0,02
Тривалість латентного періоду стадії S3, хв	25,30 ± 3,00	39,50 ± 4,23	0,02
Тривалість латентного періоду стадії S4, хв	38,20 ± 6,21	68,70 ± 9,95	0,01
Тривалість латентного періоду ФШС, хв	116,50 ± 8,80	169,80 ± 19,18	0,01
Тривалість латентного періоду ФПС, хв	9,20 ± 1,24	15,50 ± 1,82	0,01
Кількість пробуджень (сумарно короткочасних і тривалих)	8,50 ± 0,89	13,50 ± 1,41	0,01
Число завершених циклів сну	4,20 ± 0,20	2,60 ± 0,30	0,01
Індекс ефективності сну	93,90 ± 0,72	89,40 ± 0,79	0,01
Число ЕЕГ-активацій	45,50 ± 11,77	83,30 ± 17,52	0,03
Середня ЧСС, уд/хв	62,50 ± 1,86	63,70 ± 2,39	0,70

Примітка: р — вірогідність міжгрупових відмінностей за непараметричним критерієм Манна — Уїтні при рівні значимості $p \leq 0,05$.

Таблиця 5. Динаміка показників полісомнограми в пацієнтів основної групи, які приймали препарат Левана® ІС

Показник ПСГ	Основна група		Р
	До лікування, М ± m	Після лікування, М ± m	
1	2	3	4
Тривалість часу засинання, хв	67,40 ± 10,08	9,20 ± 1,24	0,01
Тривалість нічного сну, хв	305,90 ± 21,77	476,20 ± 5,82	0,01
Тривалість неспання в період сну, хв	112,30 ± 22,42	12,90 ± 2,14	0,01
Тривалість стадії S1, хв	33,90 ± 6,18	15,80 ± 2,78	0,03
Тривалість стадії S2, хв	174,10 ± 19,93	233,90 ± 7,94	0,01
Тривалість стадії S3, хв	38,20 ± 7,30	73,90 ± 3,70	0,01
Тривалість стадії S4, хв	20,70 ± 2,98	72,30 ± 4,59	0,01
Тривалість ФШС, хв	27,50 ± 5,20	73,70 ± 4,43	0,01
Тривалість дельта-сну, хв	59,40 ± 9,24	146,60 ± 7,65	0,01
Тривалість ФПС, хв	268,00 ± 19,25	396,80 ± 7,31	0,01
Тривалість часу рухової активності, хв	10,00 ± 1,10	5,20 ± 0,66	0,01

Закінчення табл. 5

1	2	3	4
Число епізодів рухової активності	19,60 ± 1,94	10,90 ± 1,23	0,01
Тривалість латентного періоду стадії S2, хв	76,50 ± 10,35	11,20 ± 1,21	0,01
Тривалість латентного періоду стадії S3, хв	90,10 ± 12,95	25,30 ± 3,00	0,01
Тривалість латентного періоду стадії S4, хв	127,30 ± 24,04	38,20 ± 6,21	0,01
Тривалість латентного періоду ФШС, хв	266,40 ± 31,75	116,50 ± 8,80	0,01
Тривалість латентного періоду ФПС, хв	67,40 ± 10,08	9,20 ± 1,24	0,01
Кількість пробуджень (сумарно короткочасних і тривалих)	21,10 ± 1,90	8,50 ± 0,89	0,01
Число завершених циклів сну	1,90 ± 0,23	4,20 ± 0,20	0,01
Індекс ефективності сну	60,80 ± 4,06	93,90 ± 0,72	0,01
Число ЕЕГ-активацій	104,30 ± 27,81	45,50 ± 11,77	0,03
Середня ЧСС, уд/хв	61,90 ± 2,62	62,50 ± 1,86	0,52

Примітка: *p* — вірогідність міжгрупових відмінностей за непараметричним критерієм Манна — Уїтні при рівні значимості *p* ≤ 0,05.

нічного сну (табл. 5) отриманий статистично значимий позитивний результат, що проявлявся в нормалізації процесу засинання, збільшенні тривалості нічного сну, збільшенні тривалості глибоких стадій ФПС і скороченні стадій дрімотного стану, збільшенні тривалості ФШС, відновленні циклічності сну і його ефективності. Відсутність вірогідних відмінностей визначена тільки щодо показника середньої ЧСС, який зберігав достатньо стабільні значення в межах норми.

Аналогічно були проаналізовані дані ПСГ-дослідження в пацієнтів групи порівняння до і після лікування препаратом Імован®. Під впливом препарату Імован® також відбувається редукція багатьох об'єктивних показників інсомнії. Визначено, що значно покращувався процес засинання, збільшувалась тривалість нічного сну, збільшувалась тривалість ФПС і її глибоких стадій, збільшувалась тривалість ФШС, зменшувалась тривалість латентних періодів фаз і стадій сну, покращувалась ефективність сну. Відсутність вірогідних відмінностей визначена щодо таких показників, як тривалість стадії S1, тривалість часу рухової активності і число епізодів рухової активності, кількість нічних пробуджень, число ЕЕГ-активацій, число завершених циклів сну і середня ЧСС.

Слід відзначити, що впродовж усього терміну спостереження за пацієнтами обох груп побічних ефектів, які вимагали відміни призначених препаратів, не зареєстровано. Показники клінічних аналізів крові й сечі впродовж лікування не мали клінічно значущих відхилень. Показники температури, ЧСС і артеріального тиску, які вимірювались під час візитів, зберігались у межах норми.

Висновки

1. Проведене дослідження за більшістю показників суб'єктивної і об'єктивної оцінки статистично підтвердило швидку й виражену клінічну ефективність пре-

парату Левана® ІС порівняно з препаратом Імован® у лікуванні інсомнії.

2. Доведено, що під впливом препарату Левана® ІС на 3-й день терапії в більшості пацієнтів сумарний бал за суб'єктивною оцінкою показників сну досяг 22, що відповідало нижній межі норми. Також починаючи з 2-го дня терапії спостерігалось зменшення інтенсивності денної сонливості.

3. Показано, що покращення якості нічного сну приводило до зменшення рівня ситуативної тривожності в обох групах спостереження з деяким переважанням в групі, у якій проводилось лікування препаратом Левана® ІС.

4. За даними ПСГ-дослідження встановлено, що на тлі терапії препаратом Левана® ІС простежувалась нормалізація процесу засинання, збільшення тривалості нічного сну, збільшення тривалості глибоких стадій фази повільного сну й зменшення стадій дрімотного стану, збільшення тривалості фаз швидкого сну, відновлення циклічності сну і його ефективності.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Ellis J.G., Perils M.L., Bastien C.H., Gardani M., Espie C.A. The Natural History of Insomnia: Acute Insomnia and First-onset Depression. *Sleep*. 2014. 37(1). 97-106. <https://doi.org/10.5665/sleep.3316>.
2. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J. Clin. Sleep Med*. 2007. 3 (Suppl. 5). 7-10.
3. Мищенко В.Н., Бовт Ю.В., Забродина Л.П., Мищенко В.К. Особенности нарушения структуры ночного сна у пациентов с болезнью мелких сосудов. *Український вісник психоневрології*. 2018. Т. 26. Вип. 4(97). С. 32-38.
4. Eguchi K., Hoshida S., Ishikawa S. et al. Short sleep duration is an blind predictor of stroke events in elderly hypertensive

patients. *J. Hypertens.* 2010. 4(5). 255-262. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2010.09.001>.

5. Gianfagna F., Veronesi G., Bertu L. et al. Influence of sleep disturbances on age at onset and long-term incidence of major cardiovascular events: the monica-brianza and pamel cohort studies. *Sleep Med.* 2016. 21. 126-132. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.01.007>.

6. Мищенко В.Н., Забродина Л.П., Мищенко Т.С. Нарушения сна и его коррекция у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Психіатрія, неврологія та медична психологія.* 2019. Вип. 11. С. 38-50. DOI: 10.26565/2312-5675-2019-12-05.

7. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research.* 2017. 26(6). 675-700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>.

8. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

9. Ellis J.G., Gehrman P., Espic C.A., Riemann D., Perlis M.L. Acute insomnia: Current conceptualizations and future directions. *Sleep Medicine Reviews.* 2012. 16(1). 5-14. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.02.002>.

10. Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med. Rev.* 2002. 6(2). 97-111. <https://doi.org/10.1053/smrv.2002.0186>.

11. Michael M.L. Etiology and Pathophysiology of Insomnia. *Principles and practice of sleep medicine / Kryger M., Roth T., Dement W.C., eds. Elsevier, Inc.: Philadelphia, 2016. 769-784.*

12. Мельников А.Ю. Острая инсомния: естественное течение и возможности коррекции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвып.* 2019. 119. 28-35.

13. Wilson S.J., Nutt D.J., Alford et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J. Psychopharmacol.* 2010. 24. 1577-601.

14. Левин Я.И. Мелатонин в неврологической практике. *Consilium Medicum.* 2012. 2. 111-115.

15. Shepertycky M.R., Banno K., Kryger M.H. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2005. 28. 309-14.

16. Franklin K.A., Anttila H., Axelsson S. et al. Effects and side-effects of surgery for snoring and obstructive sleep apnea — a systematic review. *Sleep.* 2009. 32. 27-36.

17. Бурчаков Д.И., Тардов М.В. Инсомния (бессонница): причины, методы лечения и клинические ситуации. *Consilium Medicum.* 2020. № 22(2). С. 75-82. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.2.200101>.

18. Ковальзон В.М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование-сон. *Физиология человека.* 2013. 39. 13-23.

19. Дубенко А.Е., Бабкина Ю.А. Инсомнии: критерии постановки диагноза и клинические особенности у взрослых пациентов. *Heiironews.* 2019. № 1(102). С. 31-38.

20. Vinkers C.H., Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA(A) Receptor Modulators. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2012. 2012. 416864.

21. Sleep computing committee of the Japanese Society of Sleep Research Society (JSSR): et al. Proposed supplements and amendments to 'a manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry and clinical neurosciences.* 2001. Vol. 55. № 3. С. 305-310.

22. Вейн А.М., Левин Я.И. Принципы современной фармакотерапии инсомний. *Журнал неврологии и психиатрии.* 1998. № 5. С. 39-43.

Отримано/Received 16.11.2021

Рецензовано/Revised 02.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.12.2021 ■

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>

L.P. Zabrodina, PhD, Head of Department sleep medicine, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: inpn_zabrodina@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8756-3479>

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>

Yu.V. Bovt, MD, PhD, Leading Research Fellow at the 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: inpn_bovt@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0693-2242>

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. Mishchenko¹, L.P. Zabrodina², V.N. Mishchenko², Yu.V. Bovt²

¹V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

²SI "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Chronic insomnia and methods of its correction (the results of the clinical study)

Abstract. The article considers the classification, risk factors, pathophysiology, pathogenesis, and methods of treatment of insomnia — the most common type of sleep disorders. The authors present the results of a study aimed at analyzing the efficacy and safety of Levana® IC compared to Imovan® in the treatment of insomnia. Sixty patients with clinical symptoms of primary chronic insomnia were involved. The treatment lasted for 14 days. To assess the effectiveness

of treatment, the following research methods were used: psychodiagnostic (using questionnaires), polysomnography, statistical. The study showed that Levana® IC demonstrated rapid development of clinical efficacy by most qualitative and quantitative indicators of sleep assessment, which was confirmed by polysomnography results.

Keywords: insomnia; subjective sleep scores questionnaire; Epworth questionnaire; polysomnography; Levana® IC

УДК 612.017.1:616-008]:577.164.17:577.121

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.8.2021.250818>

Мальцев Д.В.

Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Результати ретроспективного аналізу застосування нормального внутрішньовенного імуноглобуліну людини у високій дозі для лікування імунозалежної енцефалопатії з клінічною картиною розладів аутистичного спектра в дітей з генетичним дефіцитом фолатного циклу

Резюме. Актуальність. Раніше неодноразово повідомлялося про ефективність внутрішньовенної імуноглобулінотерапії в деяких дітей з розладами аутистичного спектра (РАС) без уточнення критеріїв відбору потенційних респондентів на імунотерапію. **Мета:** оцінити ефективність і безпечність 6-місячного курсу високодозової імуноглобулінотерапії при імунозалежній енцефалопатії з клінічною картиною РАС у дітей з генетичним дефіцитом фолатного циклу (ГДФЦ). **Матеріали та методи.** Досліджувану групу (ДГ) ретроспективного аналізу становили 225 дітей віком від 2 до 9 років із РАС, асоційованим із ГДФЦ, які отримували імуноглобулін внутрішньовенно в дозі 2 г/кг/міс протягом 6 місяців. До контрольної групи (КГ) увійшли діти з РАС, асоційованим із ГДФЦ, з аналогічним розподілом за віком і статтю, які отримували лише немедикаментозну реабілітаційну підтримку. Методом полімеразної ланцюгової реакції з рестрикцією виявляли такі патогенні поліморфізми, як MTHFR 677 C>T, MTHFR 1298 A>C, MTRR A>G і MTR A>G у різних комбінаціях. Динаміку психіатричних симптомів оцінювали за шкалою Aberrant Behavior Checklist (ABC). **Результати.** Вірогідне покращення за шкалою ABC було досягнуто в 199 із 225 дітей ДГ (88 % випадків; $p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Паралельно відзначали позитивну динаміку інших клінічних проявів фенотипу ГДФЦ: PANS/PITANDS/PANDAS (у 27 із 32 % випадків; $p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$), епілепсії (у 33 із 43 % випадків; $p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$) та шлунково-кишкового синдрому (у 69 із 82 % випадків; $p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Позитивної динаміки з боку симптомів ураження пірамідного та мозочкового тракту зареєстровано не було ($p > 0,05$; $Z > Z_{0,05}$). Досягнуто зниження загального герпесвірусного навантаження та збільшення абсолютної кількості природних кілерів (NK) у периферичній крові ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Майже повне зникнення МР-симптомів лейкоенцефалопатії спостерігалось в 69 із 88 % випадків у ДГ ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). **Висновки.** Внутрішньовенний імуноглобулін у високій дозі справляє комплексний полімодальний позитивний вплив на прояви ГДФЦ, включаючи РАС, екстрапірамідні порушення, обсесивно-компульсивний синдром, епілептиформну активність кори головного мозку, імунозапальне ураження кишечника, дефіцит NK-клітин і лейкоенцефалопатію. **Ключові слова:** PANS/PITANDS/PANDAS; епілепсія; гастроінтестинальний синдром; імунотерапія; NK-клітини; імуномодуляція; нейропротекція

Вступ

Розлади аутистичного спектра (РАС) — це група гетерогенних нейропсихіатричних порушень, які є варіабельними за фенотипом і клінічно характеризуються дефіцитом соціальних взаємодій, порушенням комунікації та стереотипною поведінкою [18]. Сьогодні відбувається стрімке зростання частоти цієї тяжкої патології в дитячій популяції, причини чого досі недостатньо зрозумілі. Як зазначають Н.К. Hughes зі співавт. у систематичному огляді щодо проблеми РАС, в США за період з 1972 по 2014 рік частота зареєстрованих випадків зазначеної нейропсихіатричної патології зростає з 1 випадку на 10 тисяч осіб (0,01 %) до 1 випадку на 57 дітей (2 %), тобто у 200 разів, що не можна пояснити лише підвищенням якості виявлення цієї патології сучасною медициною [25].

На сьогодні накопичені докази участі імунних механізмів в патогенезі РАС у дітей, що може відкрити шлях до апробації імунотерапевтичних втручань при цій тяжкій і поширеній хворобі. Так, продемонстрований зв'язок РАС з певними локусами антигенів гістосумісності HLA, так само як це відзначається і в низки аутоімунних та алергічних синдромів людини [49]. У дітей із РАС описані різні форми імунodefіцитів [26, 51, 54], а дослідження, присвячені деяким первинним імунним дисфункціям, вказують на підвищений ризик розвитку аутизму в таких випадках [57, 64, 65]. Існують непоодинокі повідомлення про появу РАС у дорослих і дітей після перенесених епізодів нейроінфекцій, переважно опортуністичної природи [19, 24, 35]. У дітей із РАС виявляють різні аутоантитіла до мозкових аутоантигенів, що не утворюються у здорових осіб [8, 40, 61]. Більше того, результати низки клінічних досліджень вказують на користь від застосування імунотерапії в окремих пацієнтів із РАС [14, 21, 42]. Усі ці вагомі аргументи змушують звернути увагу на роль імунозалежних механізмів у патогенезі РАС у людей.

Важливим кроком у поглибленні розуміння участі імунозалежних розладів у розвитку нейропсихіатричних порушень є з'ясування асоціації генетичного дефіциту фолатного циклу (ГДФЦ) і РАС у дітей, докази якої наведені в результатах щонайменше 5 метааналізів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень [29, 38, 48, 50, 55]. Охарактеризовані специфічні біохімічні порушення, зумовлені ГДФЦ [20, 67], що призводять до патологічних відхилень у функціонуванні імунної системи з формуванням особливого імунodefіциту, ядро якого становить дефіцит природних кілерів (NK) і природних кілерних Т-лімфоцитів (NKT), а також знижена активність мієлопероксидази нейтрофілів [33]. Видається очевидним, що саме цей імунodefіцит за посередництва зниження імунорезистентності та індукції стану імунної дисрегуляції відповідальний за розвиток енцефалопатії з клінічними проявами РАС, яка, найбільш імовірно, має імунозалежний запальний механізм розвитку. Сьогодні відомі щонайменше 3 різних імунопоосередкованих механізми ураження центральної нервової системи (ЦНС) при ГДФЦ, зумовлених персистуючою імун-

ною дисфункцією, що роблять суттєвий внесок у формування енцефалопатії з клінічною картиною РАС. Йдеться про розвиток нейротропних опортуністичних та умовно-патогенних інфекцій [35, 41], аутоімунних реакцій щодо аутоантигенів нейронів і мієліну півкуль великого мозку [8, 61], системного та пов'язаного з цим інтрацеребрального асептичного запалення з нейротоксичною дією [36, 56].

Пригнічення або усунення імунозалежних механізмів пошкодження ЦНС видається перспективною стратегією лікування РАС у дітей з ГДФЦ [9]. Зокрема, вважають, що супресія аутоімунітету та нейронів і мієліну ЦНС може суттєво покращити психічні функції хворих дітей. В цьому напрямку вже проведено низку клінічних досліджень. Зокрема, у повідомленнях про клінічні випадки і результатах невеликих випробувань показана користь від застосування глюкокортикостероїдів та деяких інших протизапальних агентів у дітей із РАС, механізм дії яких убачають саме в реалізації протизапальної дії та пригніченні антимозкового аутоімунітету. Як зазначають J. Marchezan зі співавт. у систематичному огляді, присвяченому аналізу обмеженої доказової бази клінічних випробувань протизапальних ліків при РАС, всі апробовані дотепер препарати можна поділити на дві основні групи: а) засоби з первинною протизапальною та імунomodуючою дією, до яких відносяться сульфорафан, цефекоксид, леналідомід, пентоксифілін, спіронолактон, лютеолін флавоноїдів, кортикостероїди, пероральний і внутрішньовенний імуноглобулін, клітинна терапія, діалізований екстракт лімфоцитів крові, міноциклін та піоглітазон; б) інші препарати, що призначаються за неімунологічними показаннями, проте справляють додатковий імунomodуючий вплив, не пов'язаний з основним механізмом дії, зокрема ризперидон, вітамін D, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, гінгко білоба, L-карнозін, N-ацетилцистеїн, та відновлення кишкової мікрофлори [34].

Проведено щонайменше 9 клінічних досліджень щодо випробування імунomodуючого біологічного агента нормального внутрішньовенного (в/в) імуноглобуліну людини при РАС, що, як вважають, покращує психічні функції пацієнтів завдяки пригніченню інтрацеребрального запалення й аутоімунних реакцій проти мозкових аутоантигенів [5, 6, 11, 14, 21, 32, 37, 42, 46]. Нещодавно інфліксимаб, препарат моноклональних антитіл проти прозапальної молекули фактора некрозу пухлини альфа, продемонстрував ефективність щодо пригнічення проявів гіперактивності та гіперзбудливості у дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ, у невеликому контрольованому клінічному дослідженні [30]. Відповідно до цього в іншому контрольованому клінічному випробуванні ритуксимаб, препарат моноклональних антитіл до молекули CD20 В-лімфоцитів, показав здатність призводити до суттєвого покращення психічного статусу дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ, шляхом пригнічення аутоімунної реакції проти аутоантигенів гіпокампів скроневих часток півкуль великого мозку [31].

Саме нормальний в/в імуноглобулін людини, який вже добре зарекомендував себе у лікуванні різних аутистичних та імунозапальних хвороб людини в неврології та ревматології [7], видається найперспективнішою стратегією лікування імунозалежної запальної енцефалопатії в дітей із ГДФЦ завдяки великій широті терапевтичної дії та гарній переносимості. Раніше вже були опубліковані результати невеликого контрольованого клінічного випробування 6-місячної високодозової в/в імуноглобулінотерапії в дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ, які продемонстрували суттєве покращення за всіма кінцевими точками дослідження наприкінці курсу імунотерапії [32]. Обнадійливі результати цього пілотного дослідження мають спонукати до проведення більшого клінічного випробування з більшою кількістю учасників. Досі достеменно не уточнений механізм впливу імуноглобулінотерапії при РАС, так само як і точно не встановлені підгрупи пацієнтів, які потенційно можуть позитивно відповідати на імунотерапію. Є обґрунтовані підстави припускати, що пацієнти з РАС, асоційованими з ГДФЦ, є тією специфічною підгрупою, яка належним чином відповідає на в/в імуноглобулінотерапію, що потрібно перевірити у спеціально спланованих контрольованих клінічних дослідженнях.

Мета дослідження: оцінити ефективність і безпечність 6-місячного курсу високодозової імуноглобулінотерапії при імунозалежній енцефалопатії з клінічною картиною РАС у дітей із ГДФЦ.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети ретроспективно проаналізовані дані медичних карток 225 дітей віком від 2 до 9 років із ГДФЦ, в яких відзначалися клінічні прояви РАС (183 хлопчики і 42 дівчинки). Усі вони були пацієнтами спеціалізованої нейроімунологічної клініки Vivere (реєстраційне досьє від 22.12.2018 № 10/2212-М). Отримання даних для дослідження та обробка матеріалу проводилися згідно з договором № 150221 від 15.02.2021 р. та висновком комісії біоетичної експертизи (протокол № 140 від 21.12.2020 р. НМУ імені О.О. Богомольця). Клінічний діагноз РАС був встановлений дитячими психіатрами за критеріями DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) та ICD-10 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems).

Патогенні поліморфні варіанти генів фолатного циклу визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з рестрикцією («Сінево», Україна) на підставі виявлення заміни нуклеотидів MTHFR C677T у моноформі (68 пацієнтів), а також у поєднанні з іншими замінами нуклеотидів — MTHFR A1298C, MTRR A66G і/або MTR A2756G (157 осіб). Ці особи становили досліджувану групу (ДГ). Таким дітям, окрім конвенційних освітніх програм, призначали препарати нормального в/в імуноглобуліну людини у дозі 2 г/кг/міс 1 раз на 30 днів протягом 6 місяців поспіль. Уведення в/в імуноглобуліну здійснювали за 3–5 суміжних діб зі швидкістю 20–25 крапель на хвилину, а інтервали між курсами імунотерапії становили від 27 до 25 діб відповідно.

До контрольної групи (КГ) увійшли 50 дітей (36 хлопчиків та 14 дівчаток) аналогічного вікового розподілу, які також страждали на ГДФЦ та РАС відповідної тяжкості. Ці пацієнти не отримували в/в імуноглобулінотерапію, а проходили тільки конвенційні реабілітаційні заходи, що включали роботу з логопедами/дефектологами, спеціально навченими педагогами, психіатрами та фізіотерапевтами.

Динаміку психічних симптомів РАС протягом даного клінічного дослідження у групах спостереження оцінювали за допомогою шкали Aberrant Behavior Checklist (ABC) [1].

Усім пацієнтам проводилось комплексне імунологічне обстеження в Інституті імунології та алергології НМУ імені О.О. Богомольця і/або лабораторії «Сінево», яке, крім загального аналізу крові, включало вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів із використанням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр Epics XL, США) і методу непрямої імуофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів із 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, а також за активністю ферментів мієлопероксидази (проточна цитофлуориметрія) і НАДФ-оксидази (НСТ-тест). Сироваткові концентрації імуноглобулінів основних класів (М, G, A) визначали за результатами простої радіальної імунодифузії за Манчіні та твердофазного ІФА. Концентрацію класів IgE, IgD та субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) у сироватці крові вимірювали за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу («ВекторБЕСТ», РФ; MDI Limbach Berlin GmbH, Німеччина).

Крім цього, проводилася діагностика реактивованої вірусної інфекції за результатами кількісної ПЛР лейкоцитів крові з видоспецифічними праймерами герпесвірусів (вірусів простого герпесу 1-го і 2-го типів (HSV-1 і HSV-2), вірусу варицела зостер (VZV), вірусу Епштейна — Барр (EBV), цитомегаловірусу (CMV), вірусів герпесу людини 6, 7 і 8-го типів (HHV-6, HHV-7, HHV-8), вірусів кору і краснухи (реактиви «ДНК-Технологія», РФ).

Всі діти проходили контрольну МРТ головного мозку в конвенційних режимах (T1- і T2-зважений, FLAIR) на томографах з величиною магнітної індукції не менше 1,5 Тл щонайменше двічі: до початку та після завершення участі в дослідженні. Типовими були ознаки лейкоенцефалопатії різної тяжкості. Також у 46 % випадків спостерігалась додаткова МР-картина скроневого медіанного склерозу (temporal mesial sclerosis). Переважно такі діти страждали на епілептичний синдром і мали когнітивні порушення. У 17 % випадків відзначалися типові ознаки вродженої цитомегаловірусної нейроінфекції у вигляді вентрикуломегалії, перивентрикулярних кальцинованих вогнищ, кіст у полюсах скровених часток, гіпогенезії мозолистого тіла і зон затримки

мієлінізації в тім'яних частках півкуль великого мозку. Ці дані відповідають результатам 18-річного ретроспективного дослідження R. Pinillos-Pisón зі співавт. [44]. Такі діти переважно мали симптоми ураження пірамідних і мозочкових шляхів, у зв'язку з чим їм нерідко встановлювали діагноз дитячого церебрального паралічу, хоча при цьому також спостерігалися прояви РАС.

Критеріями включення пацієнта у дане дослідження були наявність поліморфізмів генів фолатного циклу, дефіциту NK- і/або NKT-клітин, реактивованої інфекції, викликаной лімфотропними герпесвірусами, ознак лейкоенцефалопатії на МРТ головного мозку, клінічних симптомів РАС згідно зі шкалою ABC. Критеріями виключення пацієнта з даного дослідження були відмова батьків дитини від використання медичної документації у дослідженні, наявність додаткової верифікованої генетичної патології, причетної до розвитку картини наявних психічних порушень, відсутність фенотипу дефіциту NK- і/або NKT-клітин та ознак лейкоенцефалопатії, а також розвиток побічних ефектів імунотерапії, які унеможлилювали продовження апробованого лікування згідно з планом. Кінцевими точками дослідження були основні клінічні прояви розладів РАС за шкалою ABC, дані МРТ головного мозку в конвенційних режимах, абсолютна кількість NK- і NKT-клітин у периферичній крові, поточне вірусне навантаження лімфотропними герпесвірусами за даними ПЛР лейкоцитів крові, а також динаміка основних додаткових клінічних проявів, асоційованих з ГДФЦ, включно з PANS/PITANDS/PANDAS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome/pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorder/pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections), кишковим синдромом (персистуючими імунозапальними ентеропатією/колітом), скроневою медіанною епілепсією, асоційованою зі скронеvim медіанним склерозом (TME-TMS), і клінічними симптомами ураження пірамідних і мозочкових рухових шляхів ЦНС.

Статистичний аналіз отриманої інформації оброблений з використанням методів структурного і порівняльного аналізів за допомогою електронної програми Microsoft Excel. Для вивчення розподілу варіант у варі-

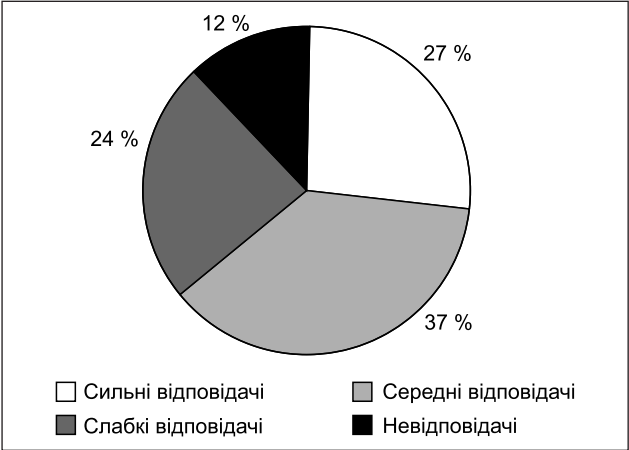


Рисунок 1. Структура ДГ (n = 225) за ефективністю 6-місячного курсу нормального в/в імуноглобуліну людини в високій дозі щодо купірування симптомів РАС за даними шкали ABC

аційному ряді використовували тест Shapiro-Wilk. З метою встановлення вірогідності відмінностей результатів застосовували Т-критерій Стьюдента з розрахунком коефіцієнта довірчої ймовірності p (параметричний критерій) і кількість знаків Z за Урбахом (непараметричний критерій). Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$ і $Z < Z_{0,05}$.

Дослідження виконувалось як фрагмент науково-дослідної роботи на замовлення МОЗ України (номер держреєстрації 0121U107940).

Результати та обговорення

Нормальний в/в імуноглобулін людини у високій дозі виявився ефективним для зменшення клінічних симптомів РАС за показниками шкали ABC у 199 із 225 дітей ДГ (88 % випадків; відповідачі на імунотерапію), однак вираженість досягнутого позитивного клінічного ефекту, так само як і стійкість отриманого прогресу в психомовленнєвому розвитку дитини, варіювала в різних пацієнтів (табл. 1, рис. 1). Резистентність до проведеної імунотерапії з боку проявів РАС серед дітей ДГ відзначалась відповідно в 12 % випадків (невідповідачі на імунотерапію).

Таблиця 1. Порівняння рівнів показників шкали ABC у пацієнтів ДГ (n = 225) і КГ (n = 50) наприкінці 6-місячного періоду спостереження

Субшкали	ДГ (n = 225)	КГ (n = 50)
ABC		
Збудливість (irritability)	7,1 ± 0,6*	14,3 ± 0,8
Гіперактивність (hyperactivity)	12,1 ± 0,7*	23,4 ± 1,2
Неадекватний очний контакт (inadequate eye contact)	5,4 ± 0,5*	9,7 ± 0,6
Невідповідне мовлення (inappropriate speech)	2,8 ± 0,3*	7,6 ± 0,7
Symptom Checklist		
Сонливість (drowsiness)	6,4 ± 0,6*	13,3 ± 1,0
Знижена активність (decreased activity)	2,7 ± 0,2*	4,8 ± 0,3

Примітка: * — $p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$.

Значне зменшення аутистичних симптомів (щонайменше на 50 % від вихідного рівня) з наявністю вираженого дефіциту знань і вмінь у дитини відзначалось у 61 випадку серед дітей ДГ (27 % випадків; сильні відповідачі). Частковий регрес досягнень у психомовленнєвому розвитку дитини після відміни імунотерапії мав місце лише в п'яти пацієнтів із підгрупи сильних відповідачів на в/в імуноглобулін (8 % випадків). Інші діти розвивалися нормально і досягли рівня однолітків через 3–5 років після курсу імунотерапії під впливом немедикаментозного лікування, включаючи заняття з логопедом, педагогами загального профілю, психіатрами і психотерапевтами. Помірний регрес аутистичних проявів (на 30–50 % від вихідного рівня) спостерігався у 83 випадках серед дітей ДГ (37 % випадків; середні відповідачі), дозволяючи пацієнтам суттєво розширити діапазон поточної соціальної адаптації. 32 дитини із числа середніх відповідачів (39 % випадків цієї підгрупи) продовжили демонструвати позитивну динаміку зменшення психічних розладів після завершення імуноглобулінотерапії під впливом реабілітаційних заходів. Інші діти (61 % випадків цієї підгрупи) зберігали суттєві аутистичні риси через 2–3 роки після імунотерапії. Очевидно, проведений 6-місячний курс імунотерапії виявився для них занадто коротким, а подальшої позитивної динаміки психічних розладів можна було б досягти при кількаразовому повторенні аналогічних курсів високодозової в/в імуноглобулінотерапії за рахунок кумулятивного ефекту. Проте 55 дітей ДГ (24 % випадків; слабкі відповідачі) відповіли лише невираженою позитивною динамікою з боку наявних психічних порушень за типом РАС (покращення не більше як на 20 % від вихідного рівня) після проходження повного курсу імунотерапії. У половини з цих слабких відповідачів відзначалась втрата досягнень у психомовленнєвому розвитку вже через 2–4 місяці після завершення в/в імуноглобулінотерапії, та, очевидно, вони потребували багаторазового повторення курсів імунотерапії в майбутньому для досягнення належного клінічного результату.

Серед дітей КГ слабка або помірна позитивна динаміка з боку основних клінічних симптомів РАС за шкалою ABC у кінці періоду спостереження мала місце в 12 з 51 особи (24 % випадків) і, очевидно, була відображенням природного перебігу захворювання і/або проведених рекомендованих реабілітаційних заходів ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). У жодної дитини з КГ у кінці періоду спостереження не зареєстровано скорочення клінічного фенотипу РАС на 50 % і більше від вихідного рівня за шкалою ABC протягом 6-місячного періоду спостереження ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$).

Отримані дані дозволяють говорити про виражений позитивний модифікуючий вплив високодозової в/в імуноглобулінотерапії на психічний розвиток дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ (рис. 2, табл. 1).

Клінічну ефективність препаратів нормального в/в імуноглобуліну людини при РАС у дітей пов'язують як із прямою нейтралізацією циркулюючих у крові таких пацієнтів антимозкових автоантитіл екзогенними моле-

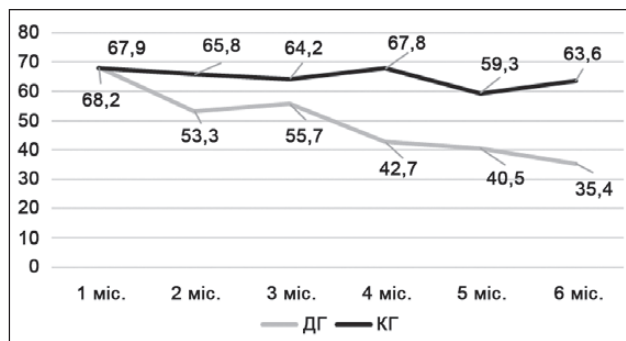


Рисунок 2. Динаміка загальної бальної оцінки тяжкості основних клінічних проявів РАС за шкалою ABC у дітей ДГ (n = 225) і КГ (n = 50) протягом 6-місячного періоду спостереження

кулами IgG імунобіологічного агента, так і з непрямим ефектом, обумовленим пригніченням опосередкованої Т-клітинами активації автореактивних В-лімфоцитів, комітованих до синтезу антимозкових автоантитіл [9], хоча в даному клінічному дослідженні ми виявили додаткові механізми позитивного впливу застосовуваної імунотерапії при РАС, про які йтиметься нижче.

Раніше вже повідомлялось про користь від застосування нормального в/в імуноглобуліну людини при РАС у дітей. При цьому застосовували різні дози зазначеного імунобіологічного препарату і режими імунотерапії, які, як сьогодні видається очевидним, суттєво відрізняються за клінічною ефективністю.

Так, А. V. Plioplys уперше провів невелике неконтрольоване клінічне дослідження за участю 10 дітей (2 дівчинки і 8 хлопчиків) віком від 4 до 17 років, які страждали на РАС. Пацієнти отримували низькодозову імунотерапію нормальним в/в імуноглобуліном людини (у дозі 200–400 мг/кг) кожні 6 тижнів у вигляді чотирьох курсів протягом 5 місяців поспіль. Тільки в однієї дитини із групи спостереження відзначався виражений регрес проявів РАС після курсу імунотерапії. Ще в 4 пацієнтів, які отримали в/в імуноглобулін, мало місце невелике покращення з боку психічних розладів, однак інші 5 дітей виявилися резистентними до лікування [46]. G. DelGiudice-Asch зі співавторами вивчали ефективність низькодозової імунотерапії у відкритому пілотному дослідженні за участю 5 дітей із клінічною картиною РАС. Препарат нормального в/в імуноглобуліну людини призначали в дозі 400 мг/кг на місяць протягом півроку. Із 10 застосованих шкал оцінки тяжкості клінічних симптомів РАС тільки шкала Ritvo-Freeman демонструвала позитивну динаміку клінічних показників психічного статусу протягом курсу імунотерапії [14]. S. Gupta вивчав ефективність низькодозової імуноглобулінотерапії у 10 дітей віком 3–12 років із РАС у відкритому пілотному клінічному дослідженні. Імунобіологічний препарат призначали в дозі 400 мг/кг кожні 4 тижні протягом 6 місяців поспіль. Поліпшення з боку симптомів РАС відзначалося майже в усіх випадках, причому реєструвалось як дослідником, так і фахівцями з поведінкових і мовленнєвих розладів, батьками і медсестрами, які здійснювали інфузії препарату.

Діти раннього віку реагували на імунотерапію краще, ніж пацієнти старших вікових груп [21]. Н. Niederhofer зі співавт. провели невелике подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне клінічне дослідження за участю 12 хлопчиків віком від 4,2 до 14,9 року з РАС. Пацієнти отримували низькодозову терапію нормальним в/в імуноглобуліном людини одноразово (400 мг/кг). Продемонстроване покращення за основними критеріями шкали ABC: гіперзбудливість, гіперактивність, неадекватний зоровий контакт, невідповідне мовлення [42]. М. Boris зі співавт. провели ретроспективне дослідження ефективності імунотерапії у 27 дітей із РАС (21 хлопчик і 6 дівчаток). Пацієнти отримували нормальний в/в імуноглобулін людини у дозі 400 мг/кг кожні 4 тижні протягом 6 місяців поспіль. Для контролю динаміки показників психічного статусу використовували шкалу ABC. Майже в усіх учасників даного дослідження відзначалось істотне покращення за досліджуваними показниками, що характеризують РАС: гіперактивністю, невідповідним мовленням, гіперзбудливістю, млявістю і стереотипіями. Проте у 22 із 26 дітей, які відповіли на імунотерапію, спостерігалось повернення багатьох усунених симптомів РАС через 2–4 місяці після завершення курсу в/в імуноглобуліну [5].

Таким чином, накопичені дотепер докази свідчать, що низькодозова імуноглобулінотерапія (400 мг/кг/міс) дає непостійний, помірний і, очевидно, недовготривалий позитивний клінічний ефект при РАС у дітей.

Перше неконтрольоване клінічне дослідження, в якому вивчалась ефективність високодозової імуноглобулінотерапії, показало більш обнадійливі результати. 13 дітей із РАС віком від 2,7 до 10,9 року (10 хлопчиків і 3 дівчаток) отримували нормальний в/в імуноглобулін людини у дозі 1,5–2,0 г/кг/міс. Відзначалось виражене покращення поведінки, мовлення, функції соціальної інтерференції в усіх учасників, причому у двох дітей мало місце повне усунення фенотипу аутизму. На відміну від низькодозового режиму, не відзначалось втрати досягнень у психомовленнєвому розвитку після завершення курсу імунотерапії [6].

В подальшому I.R. Melamed зі співавт. провели неконтрольоване пілотне клінічне дослідження високодозової в/в імуноглобулінотерапії (1 г/кг/міс) 14 пацієнтам із РАС у вигляді 10 курсів з інтервалом 1 раз на 3 тижні, отримавши позитивну динаміку щодо неадекватної поведінки, соціальної інтерференції та комунікації згідно з даними шкал оцінки тяжкості клінічних проявів РАС Children's Communication Checklist (CCC-2), Social Responsiveness Scale (SRS), ABC, Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) і Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I), Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) та Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT). Паралельно відзначалося зниження рівня лабораторних біомаркерів церебрального запалення, таких як CD154, Toll-like receptor-4, В-клітини пам'яті, FOXP3 і результати тесту стимуляції лімфоцитів [37].

Згідно з цим К. Connery зі співавт. здійснили контрольоване клінічне дослідження за участю 82 пацієнтів

із РАС з ознаками автоімунної енцефалопатії за результатами панелі Каннінгема (наявність автоантитіл до дофамінових рецепторів 2-го типу та тубуліну нейронів). 49 із них додатково отримали нормальний в/в імуноглобулін людини у високій дозі, а 32 пацієнти — лише рекомендовані освітні програми. Покращення з боку хоча б одного показника шкал оцінки тяжкості РАС SRS та ABC відзначалось у 90 % випадків, тоді як поліпшення з боку 2 і більше показників — у 71 % випадків серед пацієнтів ДГ, що вірогідно відрізнялося від результатів КГ. Як і в попередньому дослідженні, не відзначався регрес отриманих навиків після відміни імунотерапії. Імунобіологічний препарат не тільки зменшував прояви РАС, але й призводив до позитивної динаміки з боку інших імунозалежних симптомів хвороби [11].

Сьогодні найбільше за кількістю учасників проспективне контрольоване клінічне дослідження з апробації високодозової в/в імуноглобулінотерапії (2 г/кг/міс протягом 6 місяців поспіль) за участю 78 пацієнтів із РАС, асоційованими з ГДФЦ, та 32 аналогічних осіб, які не приймали нормальний в/в імуноглобулін людини, продемонструвало майже повне усунення клінічних проявів РАС у найближчій перспективі принаймні у третині випадків, а також виражене і стійке покращення симптомів РАС за даними шкали ABC ще в 40 % пацієнтів. Як демонструють результати даного дослідження, правильний відбір пацієнтів за наявністю ГДФЦ і асоційованих з ним клінічних і параклінічних проявів, включаючи лейкоенцефалопатію, дозволяє суттєво підвищити ефективність проведеної імунотерапії [32].

Результати проведених клінічних досліджень в галузі імуноглобулінотерапії РАС сьогодні узагальнені в даних систематичного огляду та метааналізу клінічних досліджень, підготовлених D.A. Rossignol, R.E. Frye зі співавт. в 2021 році. Проаналізовано 27 відповідних випробувань, із них 4 проспективних контрольованих (одне — подвійне сліпе плацебо-контрольоване), 6 проспективних неконтрольованих, 2 ретроспективних контрольованих і 15 ретроспективних неконтрольованих. Загальний клінічний результат апробації препаратів нормального в/в імуноглобуліну людини, за даними цього метааналізу, полягає в покращенні з боку спілкування, гіперзбудливості, гіперактивності, пізнання, уваги, соціальної взаємодії, зорового контакту, ехології, мовлення, реакції на команди, сонливості, зниженої активності, а в деяких випадках — і в повному усуненні симптомів РАС [52].

Дані цієї наукової роботи не увійшли до зазначеного метааналізу, однак повністю узгоджуються з його результатами. Результати презентованого дослідження відповідають даним попередніх чотирьох клінічних випробувань, що продемонстрували вищу ефективність високодозової в/в імуноглобулінотерапії у дітей із РАС [6, 11, 32, 37] порівняно з режимами низькодозового застосування в/в імуноглобуліну [5, 14, 21, 42, 46] зі збереженням отриманих досягнень у психічному розвитку дитини після завершення курсу імунотерапії.

Щодо інших клінічних проявів ГДФЦ, то усунення або виражене пригнічення симптомів PANS/PITANDS/

PANDAS мало місце у 27 із 32 % випадків в ДГ, тоді як в КГ не спостерігалось позитивної динаміки екстрапірамідних розладів і обсесивно-компульсивного синдрому в усіх дітей з проявами автоімунного субкортикального енцефаліту ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Раніше у подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні була продемонстрована клінічна ефективність високодозової імуноглобулінотерапії при PANDAS у дітей, причому досягнутий результат відповідав такому у плазмаферезу [43].

Покращення з боку епілептичного синдрому, що полягало у зменшенні частоти/тяжкості епіпадів і позитивній динаміці даних ЕЕГ, було досягнуто у 33 із 43 % випадків у пацієнтів ДГ, які мали вказані розлади, і лише у 12 із 40 % дітей КГ ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). L. Monge-Galindo зі співавт. у клінічному лонгітюдному дослідженні показали тісний зв'язок між РАС і скроневим медіанним склерозом у дітей [39]. Водночас нейротропний опортуністичний агент HHV-6, що часто зазнає реактивації в дітей із РАС, виявили у біоптатах із зони гіпокампального склерозу при ТМЕ-TMS [15], прояви якої нерідко реєструються в дітей з аутизмом. Раніше A. Plebani зі співавт. продемонстрували ефективність в/в імуноглобулінотерапії при рефрактерній дитячій епілепсії в пацієнтів із селективним дефіцитом субкласів IgG. Клінічний ефект імунотерапії пояснили поєднаною імунозамісною й імуномодуючою дією імунобіологічного препарату [45]. Пізніше A.D. Billiau зі співавт. продемонстрували клінічну ефективність нормального в/в імуноглобуліну людини при рефрактерній епілепсії в дітей без урахування особливостей імунного статусу пацієнта [3].

Позитивна динаміка з боку клінічних проявів кишкового синдрому зареєстрована у 69 із 82 % випадків у ДГ, що підсилювало ефект призначеної раніше елімінаційної безглютенної/безказеїнової дієти. Водночас подальше покращення роботи кишечника спостерігалось тільки в 25 із 84 % випадків у КГ ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Раніше A.J. Russo зі співавт. описали ілеоцекальну лімфоїдну нодулярну гіперплазію в дітей із РАС, яка нагадувала добре відому лімфоцитарну нодулярну гіперплазію кишечника у пацієнтів з первинними імунодефіцитами [54]. Разом із тим F. Torrente зі співавт. охарактеризували імунозапальну тонкокишкову ентеропатію з епітеліальними депозитами білків комплементу та молекул IgG у дітей з регресивним аутизмом [63]. Ефективність нормального в/в імуноглобуліну людини щодо кишкового синдрому в дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ, можна пояснити відомим імуномодуючим, протимікробним і протизапальним впливом імунобіологічного препарату, враховуючи встановлений імунозалежний механізм ураження кишечника в таких випадках. Раніше препарат перорального нормального імуноглобуліну показав клінічну ефективність при кишковому синдромі в дітей із РАС у проспективному пілотному дослідженні [58], хоча подальше плацебо-контрольоване клінічне випробування не підтвердило отриманого позитивного ефекту [22]. В даній науковій роботі продемонстрована клінічна ефективність системної висо-

кодозової імуноглобулінотерапії при персистуючій ентеропатії/коліті в дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ.

Рухові прояви зменшилися тільки у 7 з 21 % випадків серед дітей ДГ і в 5 з 19 % у пацієнтів КГ ($p > 0,05$, $Z > Z_{0,05}$) (табл. 2), що вказує на відсутність вірогідного позитивного впливу нормального в/в імуноглобуліну людини у високій дозі на симптоми ураження пірамідних і мозочкових провідникових шляхів нервової системи в дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ. Частково це можна пояснити тим, що нерідко наявні рухові симптоми були резидуальними явищами перенесеного раніше патологічного процесу, наприклад природженої цитомегаловірусної інфекції [16], тобто не були наслідком імуноопосередкованих реакцій у реальному часі. Проте в деяких пацієнтів з ДГ відзначався драматичний позитивний ефект з боку рухових розладів після призначення нормального в/в імуноглобуліну людини, і ці пацієнти змогли самостійно ходити після тривалого періоду часткового знерухомлення.

Таким чином, нормальний в/в імуноглобулін людини в високій дозі (2 г/кг/міс) чинить комплексний полімодальний позитивний вплив у дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ, що полягає не тільки в усуненні або зменшенні розладів психіки за типом РАС, але й у поліпшенні з боку екстрапірамідних порушень, обсесивно-компульсивного синдрому, кишкових розладів та епілептиформної активності головного мозку. Такий широкий клінічний ефект застосованого імунобіологічного агента можна пояснити подібними імунозалежними механізмами розвитку на перший погляд різних за своєю природою клінічних проявів хвороби. Раніше про широкий клінічний фенотип, що включає епілепсію, кишкові порушення, автоімунні розлади, гіперчутливість сповільненого типу та дефіцит специфічних антиполісахаридних антитіл, при РАС у дітей повідомляли H. Juonouchi зі співавт. в результатах спеціально спланованого дослідження [26].

Наявність множинних реактивованих вірусних інфекцій у дітей ДГ можна повністю пояснити наявним дефіцитом NK- і/або NKT-клітин. Раніше T. Binstock виділив особливу підгрупу дітей із РАС, в яких спостерігалась патологічно знижена резистентність до інтрамоноцитарних патогенів [4], а G.L. Nicolson зі співавт. виявили в таких дітей аномально підвищену частоту виявлення в крові ДНК *Mycoplasma* spp., *Chlamydia pneumoniae* та HHV-6 [41]. Видається очевидним, що йшлося саме про випадки розладів РАС, асоційованих з ГДФЦ, при яких відзначається первинний дефіцит NK- і/або NKT-клітин. Вірусні агенти можуть індукувати затримку мієлінізації/дем'єлінізацію в головному мозку, як продемонстрували A. Kamei зі співавт. у разі первинної HHV-6-інфекції [27], а R. Pinillos-Pisón зі співавт. — при реактивації CMV зі стану латентності [44]. Відповідно до цього існує низка описів розвитку фенотипу аутизму після перенесених вірусних енцефалітів у раніше психічно здорових людей [19, 24, 35].

Крім того, шляхом механізму молекулярної мімікрії віруси можуть бути причетними до феномена продукції антимозкових автоантитіл у дітей із РАС. Так,

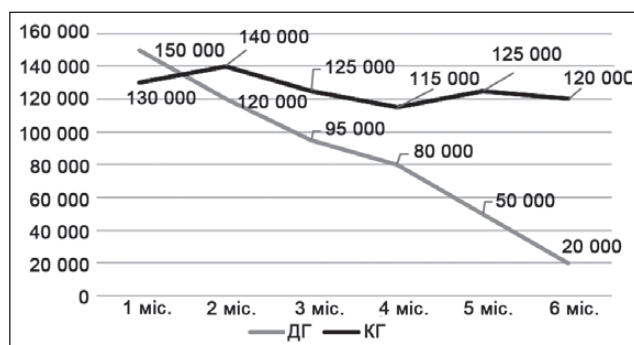


Рисунок 3. Динаміка сумарного вірусного навантаження в лейкоцитах крові, обумовленого лімфотропними герпесвірусами (EBV, CMV, HHV-6, HHV-7), за даними ПЛР у пацієнтів ДГ (n = 225) та КГ (n = 50) протягом періоду спостереження

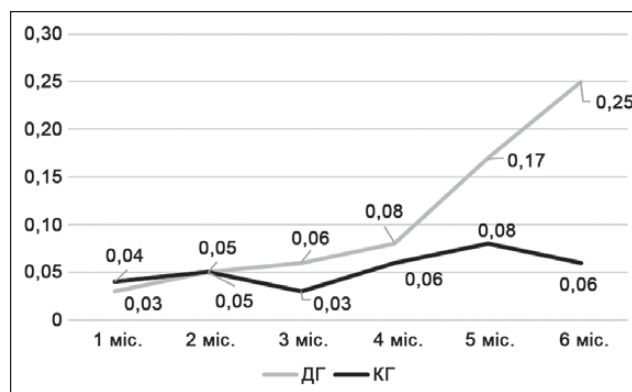


Рисунок 4. Динаміка абсолютної кількості NK-клітин у периферичній крові пацієнтів ДГ (n = 225) та КГ (n = 50) протягом періоду спостереження

V.K. Singh зі співавторів продемонстрували стійку асоціацію наявності вірусу кору або HHV-6 у реактивованому стані та продукції автоантитіл до мозкових антигенів у дітей із РАС, в тому числі й до мієліну білої речовини півкуль великого мозку [60]. В іншому дослідженні показана перехресна реактивність між антикоровими антитілами та автоантитілами до основного білка мієліну в дітей із РАС [59].

З огляду на ці дані ми вважаємо вкрай корисним, що нормальний в/в імуноглобулін людини в високій дозі призводив до поступового, але неухильного зниження сумарного вірусного навантаження, обумовленого лімфотропними герпесвірусами, в лейкоцитах крові серед пацієнтів ДГ (рис. 3), чого не відбувалося в КГ ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$).

На сьогодні нормальний в/в імуноглобулін людини рутинно застосовується для профілактики реактивованих опортуністичних вірусних інфекцій в імунокомпromетованих осіб із рівнем доказовості А-С залежно від нозології. Так, J. Cowan зі співавторів нещодавно провели систематичний огляд контрольованих клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності імунотерапії для профілактики вірусних інфекцій у реципієнтів алогенних гемопоетичних клітин крові, продемонструвавши очевидну користь від застосування імунотерапії [12].

Також під час даного дослідження виявили поступове зростання раніше патологічно зниженої абсолютної кількості NK-клітин у периферичній крові пацієнтів ДГ, яке було відтермінованим і найсильніше проявлялось лише на 5–6-й місяць курсу імунотерапії (рис. 4). Раніше R.W. Finberg зі співавторів продемонстрували, що високодозова імуноглобулінотерапія сприяє зростанню функціональної активності NK-клітин у людей, найбільш імовірно, шляхом імуномодуляції за рахунок впливу на Fc-рецептори цих лімфоцитів [17]. Водночас використання середньо- і низькодозового режиму імунотерапії (400–800 мг/кг/міс) призводить, навпаки, до зниження кількості й активності природних кілерів, як це продемонстрували J.E. Ruiz зі співавторів у клінічному дослідженні за участю жінок із множинними епізодами

спонтанних абортів, пов'язаними з імунною дисрегуляцією [53].

Окрім цього, застосовуваний нормальний в/в імуноглобулін людини сприяв компенсації гіпо- або дисімуноглобулінемії, що спостерігалася в багатьох дітей ДГ, тобто реалізовував імунозамісний ефект щодо гуморального компонента імунодефіциту, зумовленого ГДФЦ. Як відомо, препарати нормального в/в імуноглобуліну людини сьогодні рутинно застосовуються з замісною метою при лікуванні первинних гіпоімуноглобулінемій у людей з рівнем доказовості В [2]. Раніше L. Heuer зі співавторів встановили, що знижені рівні імуноглобулінів у крові при РАС тісно корелюють із тяжкістю клінічних проявів розладів психіки в дітей [23]. Таким чином, застосована високодозова імуноглобулінотерапія сприяла компенсації або принаймні субкомпенсації обумовленого ГДФЦ специфічного імунодефіциту в дітей ДГ шляхом імуномодуляції й імунного заміщення.

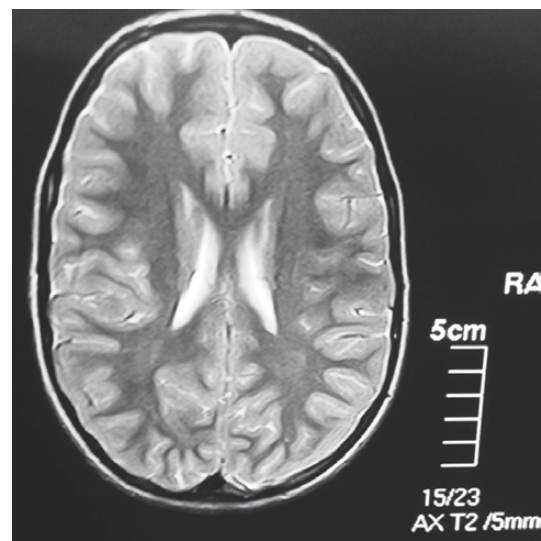
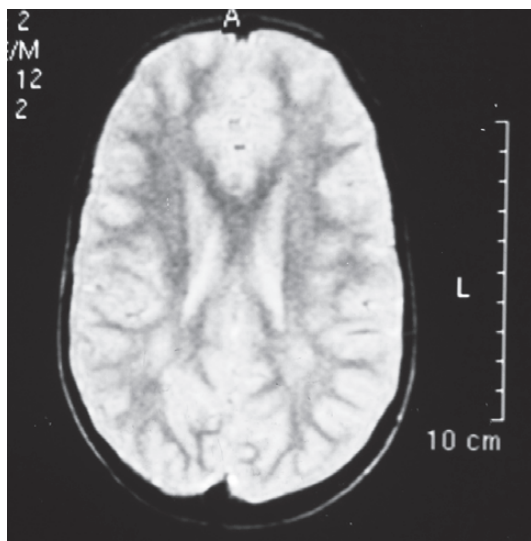
І, нарешті, під час даного клінічного дослідження була отримана виражена позитивна динаміка з боку тяжкості МР-ознак лейкоенцефалопатії, що відзначалась у більшості дітей із РАС. Раніше T. Strunk зі співавторів описали феномен аномально полегшеної демієлінізації провідників білої речовини півкуль великого мозку при ГДФЦ [62]. Повне або часткове усунення МР-ознак передіснюючої лейкоенцефалопатії спостерігалось в 69 із 88 % випадків у ДГ (рис. 5). Відсутність позитивних змін з боку МР-ознак лейкоенцефалопатії в кінці курсу імунотерапії, що були зареєстровані в 19 % випадків серед пацієнтів ДГ, виявилась асоційованою з незначним клінічним покращенням з боку проявів психічних розладів і високим ризиком повернення усунених симптомів РАС після припинення курсу імунотерапії. У КГ помірна позитивна динаміка з боку МР-ознак лейкоенцефалопатії відзначалась тільки в 15 із 83 % випадків ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$) (табл. 2), що, очевидно, відображало природний перебіг хвороби. Отриманий позитивний нейрорадіологічний ефект імунотерапії можна пояснити антимікробними й імуномодулюючими властивостями нормального в/в імуноглобуліну людини, зокрема, продемонстрованою вище здатністю знижувати аномально

високе мікробне навантаження, сформоване лімфотропними герпесвірусами, та здатністю пригнічувати автоімунні реакції проти автоантигенів мієліну ЦНС.

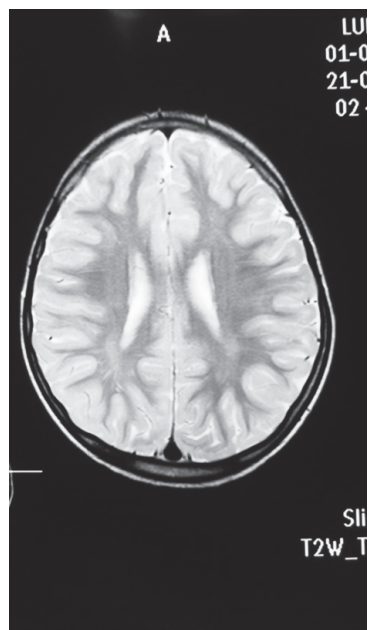
Відомо, що нормальний в/в імуноглобулін людини в високій дозі здатний стимулювати ремієлінізацію периферичних нервових волокон при синдромі Гієна — Барре і хронічній запальній демієлінізуючій поліневропатії (рівень доказовості А), що пов'язують із пригніченням під впливом імунобіологічного препарату автоімунної реакції, яка є основною патогенетичною ланкою при розвитку цих хвороб [7]. Однак

В. Сіріс зі співавт. описали прямий стимулюючий вплив нормального в/в імуноглобуліну людини на процес ремієлінізації периферичних нервових волокон, не залежний від імуномодуляції, що, як вважають, пов'язаний із безпосереднім впливом молекул IgG препарату на Fc-рецептори шванівських клітин, які є продуцентами мієліну [10].

У даному клінічному дослідженні констатований виражений потенціюючий вплив високодозової в/в імуноглобулінотерапії на процес мієлінізації/ремієлінізації нервових провідників у білій речовині півкуль великого



Випадок 1



Випадок 2

Рисунок 5. Редукція перивентрикулярних зон порушеної мієлінізації в тім'яних частках півкуль великого мозку після 6-місячного курсу високодозової в/в імуноглобулінотерапії у 2 пацієнтів із РАС, асоційованими з ГДФЦ (МР-знімки головного мозку в аксіальній проекції, T2-зваженому режимі; 1,5 Тл; власні спостереження) (ліворуч — до імунотерапії, праворуч — після курсу в/в імуноглобуліну; власні спостереження)

Таблиця 2. Відмінності за кінцевими точками дослідження у пацієнтів ДГ (n = 225) і КГ (n = 50)

Кінцева точка	ДГ, %		КГ, %		Т-критерій (параметричний)	Кількість знаків Z (непараметричний)
	+	–	+	–		
РАС	69	31	37	64	p < 0,05*	Z < Z _{0,05} *
PANDAS	27	5	0	100	p < 0,05*	Z < Z _{0,05} *
Епілептичний синдром	33	10	12	28	p < 0,05*	Z < Z _{0,05} *
Кишковий синдром	69	13	25	59	p < 0,05*	Z < Z _{0,05} *
Рухові порушення	7	14	5	14	p > 0,05	Z > Z _{0,05}
Герпесвірусне навантаження в лейкоцитах крові	61	21	19	56	p < 0,05*	Z < Z _{0,05} *
Кількість NK-клітин у крові	72	16	15	71	p < 0,05*	Z < Z _{0,05} *
МР-ознаки лейкоенцефалопатії	69	19	15	58	p < 0,05*	Z < Z _{0,05} *

Примітка: * — вірогідні відмінності.

мозку в дітей із РАС, асоційованими з ГДФЦ, за даними МРТ головного мозку в конвенційних режимах. На нашу думку, саме цим індукованим імунотерапією нейрореабілітаційним феноменом значною мірою можна пояснити позитивний модифікуючий терапевтичний вплив проведеної імунотерапії на основні клінічні прояви РАС у дітей ДГ згідно зі шкалою ABC.

Досягнуті зміни з боку всіх кінцевих точок даного клінічного дослідження у групах спостереження підсумовані у табл. 2.

Нормальний в/в імуноглобулін людини зарекомендував себе під час даного клінічного дослідження як безпечний препарат із задовільною толерантністю. Транзиторний грипоподібний синдром під час інфузій цього імунобіологічного агента відзначався тільки в 74 із 225 пацієнтів ДГ (33 % випадків). У 29 дітей ДГ (13 % випадків) мали місце однократні епізоди блювання невдовзі після введення в/в імуноглобуліну. Ці помірні побічні ефекти не були перешкодою для продовження курсу імунотерапії. Інших небажаних явищ на фоні застосування нормального в/в імуноглобуліну людини серед дітей ДГ не було зареєстровано.

Раніше С.С. Price зі співавт. у спеціально спланованому клінічному дослідженні продемонстрували, що препарати нормального в/в імуноглобуліну людини безпечні та не сприяють розвитку аутизму в дітей [47]. Відповідно до цього Л.А. Сгоен зі співавт. показали, що застосування антирезусного імуноглобуліну для профілактики гемолітичної хвороби плода також не підвищує ризик розвитку аутистичних розладів у дітей [13]. Як вказують J.L. Wynn зі співавт., застосування високодозової в/в імуноглобулінотерапії не тільки не пригнічує розвиток імунної системи дитини, але й сприяє пришвидшеному дозріванню незрілої імунної системи в недоношених дітей [66].

Висновки

Таким чином, констатовано факт високої клінічної ефективності й належної безпечності в/в імуноглобулінотерапії в дозі 2 г/кг/міс у дітей із РАС, асо-

ційованими з ГДФЦ. Таке лікування призводить не тільки до усунення або принаймні послаблення наявних психічних порушень, але й до покращення з боку додаткових екстрапірамідних, епілептичних і кишкових розладів. Полімодальний позитивний клінічний ефект нормального в/в імуноглобуліну людини, очевидно, пов'язаний з добре відомою імунозамісною, імуномодуючою, протимікробною і протизапальною дією препарату та асоційований із різким зниженням вірусного навантаження у крові, підвищенням раніше критично зниженої абсолютної кількості природних кілерів і усуненням радіологічних проявів лейкоенцефалопатії в таких дітей. Раніше відзначили, що в пацієнтів із ГДФЦ, які страждають від РАС, має місце особливий первинний імунодефіцит, який, очевидно, і є безпосередньою причиною широкого клінічного фенотипу імунозалежних проявів, що охоплює психічні, екстрапірамідні, епілептичні, рухові, когнітивні, кишкові, інфекційні, автоімунні та алергічні синдроми, а також лейкоенцефалопатію. Нормальний в/в імуноглобулін людини в високій дозі чинить комплексний (полімодальний) позитивний вплив на більшість компонентів широкого клінічного фенотипу в дітей із ГДФЦ. Цей лікувальний підхід сприяє компенсації або принаймні субкомпенсації різноманітних імунозалежних мозкових і позамозкових клінічних проявів первинного імунодефіциту, асоційованого з ГДФЦ, а не тільки зменшує симптоми РАС.

Чинні сьогодні клінічні рекомендації не підтримують застосування імуноглобулінотерапії при РАС у дітей [28], хоча ми твердо переконані, що така терапевтична стратегія може бути випробувана у багатьох пацієнтів з резистентністю до інших лікувальних підходів, особливо в дітей із ГДФЦ у разі позитивних клінічних, лабораторних та інструментальних біомаркерів імунозалежної запальної енцефалопатії. З огляду на обнадійливі результати даного ретроспективного аналізу клінічних випадків, доцільно продовжити дослідження в зазначеному напрямку з більшою кількістю учасників і досконалішим дизайном.

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

Список літератури

1. Amman M.G., Singh N.N., Stewart A.W., Field C.J. Psychometric characteristics of the aberrant behavior checklist. *Am. J. Ment. Def.* 1985. Vol. 99. P. 492-502.
2. Baris S., Ercan H., Cagan H.H. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in children with common variable immunodeficiency. *Immunol.* 2011. Vol. 21(7). P. 514-521.
3. Billiau A.D., Witters P., Ceulemans B. et al. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity and cerebrospinal fluid cytokine profile. *Epilepsia.* 2007. Vol. 48. P. 1739-1749.
4. Binstock T. Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups. *Med. Hypotheses.* 2001. — Vol. 56(4). P. 523-531.
5. Boris M., Goldblatt A., Edelson S.M., Edelson P.A.-C. Improvement in children with autism treated with intravenous gamma globulin. *J. Nutr. Environ. Medicine.* 2006. Vol. 15(4). P. 1-8.
6. Bradstreet J., Singh V.K., El-Dahr J. High dose intravenous immunoglobulin improves symptoms in children with autism. The international symposium on autism. 1999 Dec. 28. Atnhem, Netherlands.
7. Buchwald B., Ahangari R., Weishaupt A., Toyka K.V. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology.* 2002. Vol. 51. P. 673-680.
8. Cabanlit M., Wills S., Goines P. et al. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 107. P. 92-103.
9. Chez G.M., Guido-Estrada N. Immune therapy in autism: historical experience and future directions with immunomodulatory therapy. *Neurotherapeutics.* 2010. Vol. 7. P. 293-301.
10. Ciric B., Van Keulen V., Paz Soldan M. et al. Antibody-mediated remyelination operates through mechanism independent of immunomodulation. *J. Neuroimmunology.* 2004. Vol. 146. P. 153-161.
11. Connery K., Tippet M., Delhey L.M., Rose S. Intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalopathy in children with autism. *Transl. Psychiatry.* 2018. Vol. 8(1). P. 148.
12. Cowan J., Camero n D.W., Knoll G., Tay J. Protocol for updating a systematic review of randomised controlled trials on the prophylactic use of intravenous immunoglobulin for patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Open.* 2015. Vol. 5(8). e008316.
13. Croen L.A., Matevia M., Yoshida C.K., Grether J.K. Maternal Rh D status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism. *Spectrumdisorders. Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 99(3). P. 234.
14. DelGiudice-Asch G., Simon L., Schmeidler J. Brief report: a pilot open clinical trial of intravenous immunoglobulin in childhood autism. *J. Autism Dev. Disord.* 1999. Vol. 29(2). P. 157-160.
15. Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A. et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology.* 2003. Vol. 61(10). P. 1405-1411.
16. Engman M.L., Sundin M., Miniscalco C. Prenatal acquired cytomegalovirus infection should be considered in children with autism. *Acta Paediatr.* 2015. Vol. 104(8). P. 792-795.
17. Finberg R.W., Newburger J.W., Mikati M.A. et al. Effect of high doses of intravenously administered immune globulin on natural killer cell activity in peripheral blood. *J. Pediatr.* 1992. Vol. 120(3). P. 376-380.
18. Frye R.E. Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder. *Epilepsy Behav.* 2015. Vol. 47. P. 147-157.
19. Ghaziuddin M., Al-Khoury I., Ghaziuddin N. Autistic symptoms following herpes encephalitis. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2002. Vol. 11(3). P. 142-146.
20. Guo B.Q., Li H.B., Ding S.B. et al. Blood homocysteine levels in children with autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020. Vol. 291. P. 113283.
21. Gupta S. Treatment of children with autism with intravenous immunoglobulin. *J. Child. Neurol.* 1999. Vol. 14(3). P. 203-205.
22. Handen B.L., Melmed R.D., Hansen R.L. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of oral human immunoglobulin for gastrointestinal dysfunction in children with autistic disorder. *J. Autism. Dev. Disord.* 2009. Vol. 39(5). P. 796-805.
23. Heuer L., Ashwood P., Schauer J. et al. Reduced Levels of Immunoglobulin in Children With Autism Correlates With Behavioral Symptoms. *Autism. Res.* 2008. Vol. 1(5). P. 275-283.
24. Hiroshi H., Seiji K., Toshihiro K., Nobuo K. An adult case suspected of recurrent measles encephalitis with psychiatric symptoms. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2003. Vol. 105(10). P. 1239-1246.
25. Hughes H.K., Ko E.M., Rose D., Ashwood P. Immune Dysfunction and Autoimmunity as Pathological Mechanisms in Autism Spectrum Disorders. *Front. Cell. Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 405. doi: 10.3389/fncel.2018.00405.
26. Jyonouchi H., Geng L., Streck D.L., Toruner G.A. Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): case study. *J. Neuroinflammation.* 2012. Vol. 9. P. 4.
27. Kamei A., Ichinohe S., Onuma R. et al. Acute disseminated demyelination due to primary human herpesvirus-6 infection. *Eur. J. Pediatr.* 1997. Vol. 156(9). P. 709-712.
28. Kooij S.J., Bejerot S., Blackwell A. et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry.* 2010. Vol. 10. P. 67.
29. Li Y., Qiu S., Shi J. et al. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020. Vol. 20(1). P. 449.
30. Maltsev D., Natrus L. The effectiveness of infliximab in autism spectrum disorders associated with folate cycle genetic deficiency. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychologythis.* 2020. Vol. 11(3). P. 583-594.
31. Maltsev D.V. Efficacy of Rituximab in Autism Spectrum Disorders Associated with Genetic Folate Cycle Deficiency with Signs of Antineuronal Autoimmunity. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychologythis.* 2021. Vol. 12(3). P. 471-486.
32. Maltsev D.V. Efficiency of a high dose of intravenous immunoglobulin in children with autistic spectrum disorders associated with genetic deficiency of folate cycle enzymes. *Journal of global pharma technology.* 2019. Vol. 11(05). P. 597-609.
33. Maltsev D.V. Features of folate cycle disorders in children with ASD. *Bangladesh Journal of Medical Sciencethis.* 2020. Vol. 19(4). P. 737-742.
34. Marchezan J., Winkler Dos Santos E.A., Deckmann I., Dos Santos Riesgo R. Immunological Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: A Potential Target for Therapy. *Neuroimmunomodulation.* 2018. Vol. 25(5-6). P. 300-319. doi: 10.1159/000492225.

35. Marques F., Brito M.J., Conde M. Autism spectrum disorder secondary to enterovirus encephalitis. *J. Child Neurol.* 2014. Vol. 29(5). P. 708-714.
36. Masi A., Quintana D.S., Glozier N. et al. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry.* 2015. Vol. 20(4). P. 440-446.
37. Melamed I.R., Heffron M., Testori A., Lipe K. A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5 % for autism: Impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation. *Autism Res.* 2018. Vol. 11(3). P. 421-433.
38. Mohammad N.S., Shruti P.S., Bharathi V. et al. Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders. *Psychiatr. Genet.* 2016. Vol. 26(6). P. 281-286.
39. Monge-Galindo L., Pérez-Delgado R., López-Pisón J. Mesial temporal sclerosis in paediatrics: its clinical spectrum. Our experience gained over a 19-year period. *Rev. Neurol.* 2010. Vol. 50(6). P. 341-348.
40. Mostafa G.A., Al-Ayadhi L.Y. Increased serum levels of anti-ganglioside M1 auto-antibodies in autistic children: relation to the disease severity. *J. Neuroinflammation.* 2011. Vol. 25. P. 8-39.
41. Nicolson G.L., Gan R., Nicolson N.L., Haier J. Evidence for *Mycoplasma ssp.*, *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders. *J. Neurosci Res.* 2007. Vol. 85(5). P. 1143-1148.
42. Niederhofer H., Staffen W., Mair A. Immunoglobulins as an alternative strategy of psychopharmacological treatment of children with autistic disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2003. Vol. 28(5). P. 1014-1015.
43. Perlmuter S.J., Leitman S.F., Garvey M.A. et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet.* 1999. Vol. 354(9185). P. 1153-1158.
44. Pinillos-Pisón R., Llorente-Cereza M.T., López-Pisón J. Congenital infection by cytomegalovirus. A review of our 18 years' experience of diagnoses. *Rev. Neurol.* 2009. Vol. 48(7). P. 349-353.
45. Plebani A., Duse M., Tiberti S. Intravenous gamma-globulin therapy and serum IgG subclass levels in intractable childhood epilepsy. *Monogr. Allergy.* 1988. Vol. 23. P. 204-215.
46. Plioplys A.V. Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism. *J. Child. Neurol.* 1998. Vol. 13(2). P. 79-82.
47. Price C.S., Thompson W.W., Goodson B. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics.* 2010. Vol. 126(4). P. 656-664.
48. Pu D., Shen Y., Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Res.* 2013. Vol. 6(5). P. 384-392.
49. Puangpetch A., Suwannarat P., Chamnanphol M. et al. Significant Association of HLA-B Alleles and Genotypes in Thai Children with Autism Spectrum Disorders: A Case-Control Study. *Dis. Markers.* 2015. Vol. 2015. P. 724935.
50. Rai V. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility. *Metab. Brain Dis.* 2016. Vol. 31(4). P. 727-735.
51. Reinert P., Moulias R., Goust J.M. Demonstration of cellular immunity deficiency limited to measles virus in 20 cases of subacute sclerosing leukoencephalitis. *Arch. Fr. Pediatr.* 1972. Vol. 29(6). P. 655-665.
52. Rossignol D.A., Frye R.E. A Systematic Review and Meta-Analysis of Immunoglobulin G Abnormalities and the Therapeutic Use of Intravenous Immunoglobulins (IVIG) in Autism Spectrum Disorder. *J. Pers. Med.* 2021. Vol. 11(6). P. 488.
53. Ruiz J.E., Kwak J.Y., Baum L. et al. Intravenous immunoglobulin inhibits natural killer cell activity in vivo in women with recurrent spontaneous abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35(4). P. 370-37.
54. Russo A.J., Krigsmann A., Jepson B., Wakefield A. Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2009. Vol. 2. P. 85-94.
55. Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Mirzaee-Khoramabadi K. et al. Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis. *Asian J. Psychiatr.* 2019. Vol. 46. P. 54-61.
56. Saghazadeh A., Ataeinia B., Keynejad K. et al. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. *J. Psychiatr. Res.* 2019. Vol. 115. P. 90-102.
57. Santaella M.L., Varela Y., Linares N., Disdier O.M. Prevalence of autism spectrum disorders in relatives of patients with selective immunoglobulin A deficiency. *P.R. Health. Sci J.* 2008. Vol. 27(3). P. 204-208.
58. Schneider C.K., Melmed R.D., Barstow L.E. et al. Oral human immunoglobulin for children with autism and gastrointestinal dysfunction: a prospective, open-label study. *J. Autism. Dev. Disord.* 2006. Vol. 36(8). P. 1053-1064.
59. Singh V.K., Lin S.X., Newell E., Nelson C. Abnormal measles-mumps-rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism. *J. Biomed. Sci.* 2002. Vol. 9(4). P. 359-364.
60. Singh V.K., Lin S.X., Yang V.C. Serological association of measles virus and human herpesvirus-6 with brain autoantibodies in autism. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1998. Vol. 89(1). P. 105-108.
61. Singh V.K., Warren R.P., Odell J.D. et al. Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior. *Brain. Behav. Immun.* 1993. Vol. 7(1). P. 97-103.
62. Strunk T., Gottschalk S., Goepel W. Subacute leukoencephalopathy after low-dose intrathecal methotrexate in an adolescent heterozygous for the MTHFR C677T polymorphism. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003. Vol. 40(1). P. 48-50.
63. Torrente F., Ashwood P., Day R. et al. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol. Psychiatry.* 2002. Vol. 7(4). P. 375-382.
64. Warren R.P., Odell J.D., Warren W.L. et al. Brief report: immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects. *J. Autism. Dev. Disord.* 1997. Vol. 27(2). P. 187-192.
65. Wasilewska J., Kaczmarek M., Stasiak-Barmuta A. et al. Low serum IgA and increased expression of CD23 on B lymphocytes in peripheral blood in children with regressive autism aged 3-6 years old. *Arch. Med. Sci.* 2012. Vol. 8(2). P. 324-331.
66. Wynn J.L., Seed P.C., Cotten C.M. Does IVIg administration yield improved immune function in very premature neonates? *J. Perinatol.* 2010. Vol. 30(10). P. 635-642.
67. Yektaş Ç., Alpay M., Tufan A.E. et al. Comparison of serum B₁₂, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019. Vol. 15. P. 2213-2219.

Отримано/Received 26.11.2021

Рецензовано/Revised 08.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.12.2021

Information about author

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>

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.

D.V. Maltsev

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

The results of a retrospective analysis of the use of normal intravenous human immunoglobulin in high dose for the treatment of immune-dependent encephalopathy with a clinical picture of autism spectrum disorders in children with genetic deficiency of the folate cycle

Abstract. Backgrounds. Previously, the effectiveness of i/v immunoglobulin therapy in some children with autism spectrum disorders (ASD) without specifying selection criteria of potential responders to immunotherapy was repeatedly reported. The study was aimed to evaluate the effectiveness and safety of a 6-month course of high-dose immunoglobulin therapy in immune-dependent encephalopathy with a clinical picture of ASD in children with genetic deficiency of folate cycle (GDFC). **Materials and methods.** The study group (SG) of the retrospective analysis consisted of 225 children aged 2 to 9 years with ASD associated with GDFC, who have been on i/v immunoglobulin at a dose of 2 g/kg/month for 6 months. The control group (CG) included children with ASD associated with GDFC of similar age and gender distribution, who received only non-drug rehabilitation support. The PCR with restriction determined such pathogenic polymorphisms as MTHFR 677 C>T, MTHFR 1298 A>C, MTRR A>G, and MTR A>G in various combinations. The dynamics of psychiatric symptoms were assessed using the Aberrant Behavior Checklist (ABC) scale. **Results.** The pronounce improvement was achieved by ABC scale in 199 of 225 children of SG (88 % cases;

$p < 0.05$; $Z < Z_{0.05}$). In parallel, we evaluated positive dynamic of other clinical manifestations of GFCD phenotype: PANS/PITANDS/PANDAS (in 27 % of 32 % cases; $p < 0.05$; $Z < Z_{0.05}$), epilepsy (in 33 % of 43 % cases; $p < 0.05$; $Z < Z_{0.05}$), and gastrointestinal syndrome (in 69 % of 82 % cases; $p < 0.05$; $Z < Z_{0.05}$). There were no positive dynamics of the pyramidal and cerebellar tracts lesion symptoms ($p > 0.05$; $Z > Z_{0.05}$). A decrease in the total herpesviral load and an increase in the absolute number of natural killer (NK) cells in the peripheral blood were achieved ($p < 0.05$; $Z < Z_{0.05}$). Almost complete elimination leukoencephalopathy MR-symptoms was observed in 69 % of 88 % cases in SG ($p < 0.05$; $Z < Z_{0.05}$). **Conclusions.** I/v immunoglobulin in a high dose has a complex polymodal positive impact on the manifestation of a GDFC, including ASD, extrapyramidal disturbances, obsessive-compulsive syndrome, epileptiform brain activity, immunoinflammatory bowel disease, NK-cell immune deficiency, and leukoencephalopathy.

Keywords: PANS/PITANDS/PANDAS; epilepsy; gastrointestinal syndrome; immunotherapy; NK-cell; immunomodulation; neuroprotection

Сучасна корекція нейрокогнітивних порушень у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями

Резюме. Огляд присвячений застосуванню цитиколіну — одного з найбільш добре вивчених і відомих у світі нейтропротекторів. Висвітлено основні фармакологічні властивості цитиколіну та механізми його терапевтичної дії, наведено результати численних експериментальних та клінічних досліджень впливу цитиколіну на хронічну ішемію, гіпоксію мозку та когнітивні функції.

Ключові слова: цереброваскулярні захворювання; хронічна ішемія мозку; когнітивні порушення; цитиколін

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) — одна із ключових проблем сучасної неврології. ЦВЗ відносяться до числа основних причин смертності і стійкої втрати працездатності. Найбільш поширеними є ішемічні форми ЦВЗ, що обумовлено значним поширенням атеросклерозу і артеріальної гіпертензії (АГ). Одне з перших місць серед ЦВЗ посідає хронічна ішемія мозку (ХІМ), яка, згідно з епідеміологічними даними, становить близько 67 % [1, 2]. Серед усіх ХІМ 15–20 % зумовлені кардіогенною патологією, 47–55 % — атеросклеротичним ураженням судин мозку в поєднанні з артеріальною гіпертензією [2]. Також ХІМ може бути обумовлена цукровим діабетом, васкулітом, метаболічним синдромом, генетичними ангіопатіями, артеріальною гіпотензією, захворюваннями крові.

Одним із домінуючих клінічних проявів хронічної ішемії мозку є порушення когнітивних функцій [3–5]. На ранньому етапі це зниження пам'яті, уповільнення темпу розумової діяльності, труднощі процесів узагальнення понять, швидка виснаженість. Надалі відбувається їх прогресування, що може закінчитися розвитком судинної деменції, яка, за даними офіційної статистики, у 40 % випадків є наслідком саме ХІМ [6]. Тому своєчасне лікування ХІМ та корекція когнітивних порушень — важливі аспекти запобігання розвитку судинної деменції та покращення життя пацієнтів і їх оточення.

Дефініція цереброваскулярних хвороб та хронічної ішемії мозку, їх місце в МКХ-11, діагностичні критерії

Цереброваскулярні хвороби — група захворювань головного мозку, обумовлених патологічними змінами церебральних судин (зниження мозкового кровотоку, тромбоз або емболія, пов'язані із захворюваннями су-

дин, серця або крові), що викликають порушення мозкового кровообігу [7].

Хронічна ішемія мозку — це повільно прогресуюча дисфункція головного мозку, що виникла внаслідок дифузного і/або дрібновогнещого пошкодження мозкової тканини (у тому числі в поєднанні з наслідками перенесеного інсульту) в умовах тривало існуючої недостатності церебрального кровопостачання [7].

В офіційній версії Міжнародної класифікації хвороб Всесвітньої організації охорони здоров'я 11-го перегляду (МКХ-11), яка набирає чинності з 01.01.22 року, розділ 8B0–8B2 «Цереброваскулярні хвороби» розміщено в главі 08 «Хвороби нервової системи». В МКХ-11 хронічна ішемія мозку кодується як 8B22.Y «Інше уточнене цереброваскулярне захворювання (Other specified cerebrovascular disease), що відповідає I67.8 в МКХ-10, або як 8B22.8 «Гіпертензивна енцефалопатія» (Hypertensive encephalopathy) — I67.4 в МКХ-10 [8].

Для встановлення діагнозу хронічної ішемії мозку необхідна наявність таких критеріїв [9]:

1. Клінічні ознаки ураження головного мозку: неврологічні, когнітивні, емоційно-афективні розлади, підтверджені психодіагностичними, психопатологічними методами.
2. Серцево-судинне захворювання (атеросклероз, АГ та ін.), що виявляється з анамнезу та інструментальними методами.
3. Причинно-наслідковий зв'язок між першим і другим критерієм.
4. Структурні зміни головного мозку за даними нейровізуалізації (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія головного мозку).
5. Клінічні та параклінічні ознаки прогресування цереброваскулярної недостатності.

Патогенетичні основи хронічної ішемії мозку

У патогенезі хронічного порушення мозкового кровообігу основним фактором є ішемія, яка призводить до гіпоксії головного мозку. Цей процес обумовлений ураженням насамперед дрібних мозкових артерій, які забезпечують кровопостачання глибинних відділів головного мозку. При множинному ураженні дрібних артерій виникають дифузне двостороннє ураження білої речовини (лейкоареоз), а також лакунарні інфаркти в ділянках базальних гангліїв [7].

З біохімічної точки зору при хронічній недостатності мозкового кровообігу відбуваються наступні процеси [14–16]:

— Порушення синтезу АТФ і підвищення рівня лактату. З огляду на те, що мозок містить мінімальні запаси глікогену і низькі концентрації АТФ, будь-яке зниження надходження кисню призводить до структурних і електрофізіологічних змін у нейроні. Порушення надходження кисню і глюкози при неадекватній церебральній перфузії призводить до порушення синтезу АТФ із АДФ, метаболізм глюкози відбувається анаеробним шляхом, і в результаті гліколізу утворюється лактат. Таким чином, уже на цьому етапі виникає лактацидоз.

— Ураження Na^+ - K^+ -АТФазного насоса. У результаті порушення роботи цього насоса, що створює в нормі трансмембранний градієнт, позаклітинні іони — натрій, хлор і за ними вода надходять у клітину і викликають її набряк і набухання, а калій виводиться з клітини.

— Викид глутамату і аспартату. Порушення розподілу іонів призводить до пресинаптичної деполяризації, що стає причиною масивного викиду збуджуючих нейромедіаторів глутамату і аспартату в позаклітинний простір. Останні активізують постсинаптичні рецептори (NMDA, AMPA, kainate), у результаті чого відкриваються іонні канали для Na^+ , K^+ і Ca^{2+} . Збільшення концентрації позаклітинного K^+ призводить до подальшого наростання деполяризації, що пізніше стає причиною зниження збудливості нейронів.

— Підвищення вмісту Ca^{2+} у клітині. Унаслідок відкриття Ca -каналів збільшується кількість внутрішньоклітинного Ca^{2+} , що є ключовою ланкою каскаду розвитку церебральної ішемії, тому що призводить до активізації низки біохімічних реакцій, що ведуть до необоротного пошкодження нейронів. У нормі іони Ca^{2+} , як відомо, беруть участь у регуляції активності низки ферментів, таких як мітохондріальні дегідрогенази, ліпази, протеази, кінази, фосфатази і ендонуклеази. В умовах ішемії збільшення рівня внутрішньоклітинного Ca^{2+} помітно збільшує активність NO-синтаз і утворення окису азоту (NO), що має пряму цитотоксичну дію, унаслідок пригнічення активності ферментів, зайнятих у тканинному диханні в мітохондріях, синтезі ДНК. Крім того, NO посилює руйнівну дію глутамату, знижуючи його поглинання і підтримуючи відкритими NMDA-рецептори. NO є слабким вільним радикалом, і, як і інші вільні радикали, сприяє утворенню пероксинітратів — потужних нейротоксичних факторів. Акти-

вація внутрішньоклітинних фосфоліпаз (А і С) сприяє посиленню деградації фосфатидилхоліну, зниженню рівня фосфоліпідів клітини, погіршенню функції мембран нервових клітин, а також порушенню передачі нервового імпульсу. Поряд зі зниженням інтенсивності синтезу, вивільнення і зв'язування ацетилхоліну цей патогенетичний механізм лежить в основі розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з ХІМ [17–19]. Активізація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і протеаз викликає фрагментацію, порушення репарації ДНК і пошкодження клітинного остова.

— Утворення вільних радикалів. Ацидоз, що виникає як результат гіпоксії/ішемії, сприяє розвитку набряку мозку, порушує гомеостаз іонів кальцію в нервовій системі і підсилює утворення вільних радикалів. Вільні радикали також блокують активність Na^+ - K^+ -АТФ-залежної помпи, посилюючи порушення в розподілі іонів. Окислюючи протеїни і ліпіди, радикали руйнують клітинні мембрани. Утворюються перекисні сполуки, порушується проникність гематоенцефалічного бар'єра, у результаті чого розвиваються набряк мозку і судинний спазм.

Незбалансована активація перекисного окиснення ліпідів призводить до пошкодження мембран мітохондрій, пригнічення окисного фосфорилування і зниження утворення АТФ. У мозку містяться такі ферменти, як супероксиддисмутаза, каталаза і глутатіонпероксидаза, які поряд з антиоксидантами, такими як альфа-токоферол, аскорбат і глутатіон, протидіють утворенню вільних радикалів. Однак ендогенний рівень антиоксидантів недостатній для протидії тій кількості вільних радикалів, що утворюється в результаті церебральної ішемії.

Енергодефіцит, зміни фосфоліпідного обміну, особливо фосфатидилхоліну, активація ПОЛ та утворення вільних радикалів є факторами, які запускають механізми активації апоптотичного каскаду та викликають смерть нейронів [10, 11].

Від патогенезу хронічної ішемії мозку до патогенетичного лікування: фокус на цитиколін

Таким чином, стає ясною необхідність фармакологічної корекції порушень метаболізму фосфоліпідів за допомогою препаратів, здатних справляти репаративну і нейропротективну дію, модулювати механізми нейропластичності [12, 13]. Дослідження останніх років довели високу ефективність і безпеку застосування цитиколіну.

Цитиколін (Нейроксон®) — цитидин-5'-дифосфат холін, або ЦДФ-холін, — ендогенний нуклеозид, що бере участь як проміжна ланка в трьох основних метаболічних шляхах, будучи необхідною речовиною в синтезі фосфатидилхоліну, сфінгомієліну, а також структурного фосфоліпиду внутрішньої мембрани мітохондрій — кардіоліпіну [20]. Він впливає на різні етапи ішемічного каскаду [20], зменшує глутаматну ексайтотоксичність, що, у свою чергу, призводить до зменшення розмірів вогнища ішемії [22].

Цитиколін складається з цитидину і холіну, пов'язаних дифосфатним містком. Цитидин-нуклеотид (компонент РНК) утворюється при з'єднанні цитозину з рибозою β -N1-глікозидним зв'язком. Холін є субстратом для утворення ацетилхоліну, стимулює активність тирозингідроксилази і секрецію дофаміну [21], збільшує рівні норадреналіну (у корі і гіпоталамусі), дофаміну (у смугастому тілі), серотоніну (у корі, смугастому тілі і гіпокампі) [23]. Дофамін відіграє важливу роль у забезпеченні пізнавальної діяльності. Активізація дофамінергічної передачі необхідна в процесі перемикання когнітивних процесів з одного на інший [24]. Роль норадреналіну полягає в підтримці стану активного неспання. Є припущення, що зі збільшенням активності норадренергічної системи пов'язане краще запам'ятовування емоційно забарвлених подій порівняно з емоційно нейтральними подіями [25].

Холін у поєднанні з цитидином стимулює секрецію нормального нейротрофічного амілоїдного білка-попередника мозковими клітинами [21]. Застосування нейротрофічних факторів (наприклад, основного фактора росту фібробластів) покращує когнітивні функції у моделі ішемічної енцефалопатії шляхом збільшення кількості холінергічних нейронів в СА-ділянці гіпокампа [25, 26]. Цитиколін здатний знижувати відкладення бета-амілоїду в головному мозку, а також, імовірно, стимулювати перерозподіл основного транспортера глутамату EAAT2 в мікродомени ліпідних рафтів, що призводить до підвищення засвоєння глутамату і клінічно виявляється в поліпшенні інтегральних показників когнітивних функцій [25].

М.Е. Tornos et al. виявлено, що при гіпоксії цитиколін викликає активацію енергетичного метаболізму і підвищення активності мітохондріальної цитохромоксидази в головному мозку [33]. О. Hurtado et al. встановили, що цитиколін вірогідно збільшує концентрацію аденозинтрифосфату в мозку як у контрольних тварин, так і у тварин з ішемією, причому збільшення рівня АТФ корелювало з позитивним впливом препарату на транспорт глутамату, справляючи таким чином антиексайтотоксичну дію [34].

Антиагрегантний механізм дії препарату — новий предмет вивчення плейотропних ефектів, пов'язаних з роллю фосфоліпідів у процесах гемокоагуляції [27]. Внутрішньосудинне фібриноутворення характеризується глибокими розладами системи згортання крові з одночасним порушенням співвідношення між нейтральними (НФЛ) і кислими (КФЛ) класами фосфоліпідів [28]. Процес трансформації фібриногену в фібрин, що супроводжується зменшенням вмісту КФЛ і зростанням рівня НФЛ, спричинює істотні зрушення в співвідношення між зазначеними групами фосфоліпідів. Він характеризується в кожному конкретному випадку змінами їх про- або антикоагулянтної активності, що може проявлятися стимулюючою або інгібуючою дією на показники протромбінового часу, тромбoplastичної активності, часу згортання крові, кількості фібриногену і фібринолітичної активності [29, 30].

Таким чином, цитиколін [21] сприяє підтримці нормальних рівнів кардіоліпіну (основний компонент мітохондріальних мембран) і сфінгомієліну; призводить до активації біосинтезу фосфатидилхоліну; стимулює синтез глутатіону і ослаблення процесів пероксидації ліпідів (антиоксидантний ефект); нормалізує активність Na^+ - K^+ -АТФази; знижує активність фосфоліпази А2; активує енергетичні процеси в нейронах та нейрональні мітохондріальні цитохромоксидази (нормалізація процесів тканинного дихання); інгібує глутаматіндукований апоптоз; посилює синтез ацетилхоліну і активність тирозингідроксилази, секрецію дофаміну, збільшує рівні норадреналіну і серотоніну.

При використанні в клінічній практиці слід брати до уваги фармакологічні характеристики цитиколіну. Препарат при екзогенному введенні (як пероральному, так і внутрішньовенному) має 100% біодоступність [32]. Після всмоктування розпадається на холін і цитидин, які легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр, розподіляються в структурах головного мозку зі швидким проникненням холіну в структурні фосфоліпіди і цитидину — в цитидинові нуклеотиди і нуклеїнові кислоти. Цитиколін добре абсорбується при прийомі всередину. Після прийому концентрація холіну в плазмі крові істотно підвищується. Препарат метаболізується в кишечнику і печінці з утворенням холіну і цитидину. При цьому тільки 15 % введеної дози виводиться з організму людини: менше ніж 3 % нирками і через кишечник, близько 12 % — з видихуванням CO_2 . Виведення препарату має дві фази: перша фаза — швидке виведення (із сечею — протягом перших 36 годин, через дихальні шляхи — протягом перших 15 годин), друга фаза — повільне виведення із сечею та через дихальні шляхи.

Починаючи з 2004 року цитиколін застосовується в США [21]. На сьогодні як рецептурний препарат він використовується більше ніж у 50 країнах світу, включаючи Європу (Іспанія, Франція, Росія), Америку (Мексика, Бразилія, Аргентина), Африку, Середній Схід (Алжир, Йорданія, Ірак) та Азію (Японія, Китай, Південна Корея).

В Україні єдиний генеричний цитиколін з доведеною терапевтичною еквівалентністю — препарат Нейроксон® (Корпорація «Артеріум»), який гарантує високу ефективність та безпеку лікування хронічної ішемії головного мозку та порушення когнітивних функцій.

Нейроксон® виробляють із субстанції провідного японського виробника Kyowa Hakko Bio Co. Ltd.

Цитиколін: доведена ефективність і безпека при хронічній ішемії мозку та когнітивних порушеннях

У 2004 році були опубліковані результати систематичного кохранівського огляду, присвяченого ефективності та безпеці цитиколіну в лікуванні когнітивних, емоційних та поведінкових порушень у пацієнтів літнього віку з хронічною ішемією мозку [35]. Автори проаналізували дослідження з 1970-х рр. до 2003 р. До систематичного огляду було включено 14 європейських рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, у

яких брали участь літні пацієнти з когнітивними порушеннями внаслідок хронічної ішемії мозку. Завданням авторів була оцінка впливу терапії цитиколіном на увагу, пам'ять, поведінку та контроль за своїми діями, на загальний стан пацієнта, а також визначення безпеки та можливих побічних ефектів цитиколіну.

Середній вік пацієнтів у систематичному огляді становив 60 років. Цитиколін призначався в дозах від 100 до 1000 мг щодня, перорально або парентерально. Тривалість терапії цитиколіном в 14 дослідженнях теж була різною — від 20 днів до 3 місяців. Максимальний період спостереження за пацієнтами становив 3 місяці.

Отримано такі дані:

1. *Вплив цитиколіну на увагу.* Були проаналізовані результати тестів на увагу у 760 пацієнтів, із яких 369 отримували терапію цитиколіном, а 391 — плацебо. Сумарний ефект терапії цитиколіном становив $-0,08$ [$-0,23$; $0,06$]. Зроблено висновок, що терапія цитиколіном покращує увагу.

2. *Вплив цитиколіну на пам'ять.* Оцінено результати тестів на пам'ять у 894 пацієнтів, із них 441 пацієнт отримував терапію цитиколіном, а 453 — плацебо. Сумарний ефект терапії цитиколіном становив $0,39$ [$0,10$; $0,68$]. Показано, що цитиколін вірогідно значимо покращує пам'ять.

3. *Вплив цитиколіну на поведінкові порушення.* Проведено аналіз тестів на поведінкові порушення у 814 пацієнтів, із них 397 отримували терапію цитиколіном, а 417 — плацебо. Сумарний ефект терапії цитиколіном становив $-0,70$ [$-1,20$; $-0,20$]. Зроблено висновок, що цитиколін справляє позитивний вплив на поведінку пацієнтів.

4. *Вплив цитиколіну на загальний клінічний стан пацієнтів.* Оцінено результати тестів у 217 пацієнтів, із яких 115 отримували терапію цитиколіном і 102 — плацебо. Сумарний ефект терапії цитиколіном порівняно з плацебо дорівнював $8,89$ [95% ДІ $5,19$; $15,22$], що демонструє позитивний ефект препарату щодо загального стану пацієнтів.

5. *Безпека, переносимість і побічні ефекти терапії цитиколіном.* Аналіз переносимості терапії був проведений у 891 пацієнта: 452 отримували цитиколін, а 439 — плацебо. Показник відсутності побічних ефектів цитиколіну порівняно з плацебо становив $1,61$ [95% ДІ $0,98$; $2,65$]. Відзначено, що побічні ефекти цитиколіну зустрічалися рідше, ніж при використанні плацебо. Зроблено висновок, що терапія цитиколіном безпечна і добре переноситься пацієнтами.

Автори огляду підкреслили, що в цілому цитиколін справляє стійкий позитивний вплив на судинні когнітивні порушення, особливо на пам'ять, розумові здібності і контроль за поведінкою.

Показовим дослідженням ефективності цитиколіну вважається відкрите багатоцентрове клінічне дослідження IDEALE (2013), метою якого було оцінити ефективність та безпеку цитиколіну (1 г/добу) в осіб похилого віку з помірними судинними когнітивними порушеннями [36]. Вік учасників становив 65 років ($n = 387$). Критеріями включення були наявність

21 бала за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) чи суб'єктивні скарги на пам'ять, але без ознак дефіциту, або ж обидва симптоми, а також підтвердження судинних уражень за допомогою нейрорентгенологічних методів дослідження. З дослідження виключались особи з імовірною хворобою Альцгеймера та іншими видами деменції. У цілому вказаним критеріям відповідали 349 пацієнтів. Учасники були розподілені в групу прийому цитиколіну (500 мг двічі на день перорально натще) або ж у групу без терапії (контрольну). Таким чином, група лікування нараховувала 265 пацієнтів, а контрольна — 84 особи. Учасникам була проведена оцінка стану на вихідному рівні (T0), через 3 (T1) та через 9 місяців (T2), тобто через 6 місяців після T1. У досліджуваній групі основні результати включали зміни за MMSE, шкалами повсякденної (ADL) та інструментальної активності в повсякденному житті (IADL) порівняно з контрольною. Також вивчалися побічні ефекти. Показники за MMSE у групі прийому цитиколіну залишалися практично незмінними в динаміці за часом ($22,4 \pm 4,0$ на етапі T0; $22,7 \pm 4,0$ на T1; $22,9 \pm 4,0$ на T2). Протягом 9 місяців дослідження було виявлено незначне поліпшення в середньому на 0,5 пункта. Важливо відзначити, що в контрольній групі протягом 9 місяців відмічалось зниження балів за MMSE ($21,5$ на етапі T0; $20,4$ на T1; $19,6$ на T2; $-1,9$ пункта між T0 і T2). Крім того, значна різниця показників за цією шкалою була виявлена між групами лікування і контролю на етапах T1 ($p < 0,0001$) і T2 ($p < 0,0001$), але при цьому була відсутня різниця між T0 і T1 та між T0 і T2 в групі прийому цитиколіну. Щодо показників за шкалами ADL і IADL між двома групами ніяких відмінностей виявлено не було. Між основною і контрольною групою було відзначено невеликі розбіжності за геріатричною шкалою депресії (GDS) ($p = 0,06$). Ніяких істотних побічних ефектів за цей період зареєстровано не було.

Автори дослідження дійшли висновку, що найбільш виражені переваги лікування цитиколіном, імовірно, пов'язані з активацією біосинтезу фосфоліпідів у мембранах нейронів, збільшенням мозкового метаболізму і нейропротекторною дією при гіпоксії та ішемії. Крім того, імовірно, при тривалому використанні відбувається акумуляція препарату. Це підтверджується кількома позитивними результатами в групі лікування та в контрольній групі — зниженням балів за MMSE лише через 9 місяців після початку дослідження.

У дослідженні S.A. Nemkova et al. (2021) вивчався вплив цитиколіну на стан вищих психічних функцій (пам'ять, увагу, зорово-моторну координацію, динамічний праксис, вербальне мислення і увагу) у пацієнтів з легкими когнітивними порушеннями [37].

Було проведено обстеження 54 осіб (із них 16 чоловіків та 38 жінок) віком від 18 до 50 років (середній вік $28,5 \pm 10,5$ року) з діагнозом «легкі когнітивні порушення». Усі вони були рандомізовані в 2 підгрупи: основна підгрупа (26 осіб) отримувала пероральну терапію цитиколіном протягом 30 днів з добовою дозою препарату 500 мг, у контрольній групі (28 осіб) ноотропна медикаментозна терапія не проводилася. Стандартні психо-

метричні методики використовувалися для вивчення вищих психічних функцій. Усі випробовувані були обстежені тричі (на початку, у середині дослідження — на 15-ту добу, у кінці дослідження — на 30-ту добу).

Через 2 тижні лікування цитиколіном відзначалося поліпшення концентрації уваги на 81,9 %, пам'яті — на 50 % ($p = 0,008$), продуктивності вербальної уяви — на 68,2 % ($p = 0,015$), функцій рахунку — на 60 % ($p = 0,015$), зорово-моторної координації і динамічного праксису — на 86,4 % ($p = 0,003$), а також підвищення швидкості та ефективності розумової роботи ($p = 0,001$).

Після 30-денного курсу використання цитиколіну поліпшення пам'яті було зафіксовано у 58,3 % пацієнтів ($p = 0,007$), підвищення концентрації уваги — у 64 %, поліпшення рахункових функцій — у 64,3 % ($p = 0,011$), продуктивності вербальної уяви — у 63,3 %, зорово-моторної координації і динамічного праксису — у 86,4 % ($p = 0,007$), підвищення швидкості і ефективності розумової роботи ($p = 0,006$), що свідчить про комплексний позитивний вплив цитиколіну на вищі розумові функції у пацієнтів з легкими когнітивними порушеннями.

Agnoli et al. [39] провели дослідження за участю 84 пацієнтів похилого віку з порушенням пам'яті легкого та помірного ступеня тяжкості. Особи, у яких за оцінкою MMSE виявлено погіршення пам'яті, отримували цитиколін 1000 мг/добу або плацебо протягом 6 тижнів. Тестування пам'яті за методом Randt проводили через 3 тижні і наприкінці лікування. Крім основних функцій пам'яті, таких як безпосереднє та відстрочене пригадування і рівень загальної пам'яті, тест Randt визначає три параметри пізнавальної функції: кодування й організації, когнітивну ефективність, ефективність набутої пам'яті. Результати показали, що при лікуванні цитиколіном спостерігалось поліпшення останнього параметра, у той час як два перших залишилися незмінними. Оскільки ефективність набутої пам'яті безпосередньо пов'язана з увагою, дослідники припустили, що отримані результати свідчать про дофамінергічний ефект цитиколіну, зумовлений асоціацією між дофамінергічною стимуляцією і поліпшенням пов'язаних з увагою когнітивних механізмів. Слід зазначити, що у пацієнтів, які отримували ЦДФ-холін, спостерігалось також поліпшення обсягу загальної пам'яті. У результаті терапії цитиколіном у літніх людей з відносно порушеною пам'яттю покращилась функція вербальної пам'яті. Таким чином, цитиколін виявляється ефективним у лікуванні пов'язаного з віком когнітивного дефіциту, який може бути предиктором деменції. У більшості проведених досліджень доведено, що використання цитиколіну перорально покращувало когнітивні можливості пацієнтів.

У дослідженні Nakazaki et al. (2021) оцінювався вплив цитиколіну на пам'ять людей похилого віку з віковим порушенням когнітивних функцій [38]. У ньому взяли участь 100 здорових чоловіків і жінок віком від 50 до 85 років з віковим зниженням пам'яті, які були рандомізовані в групу цитиколіну 500 мг/добу ($n = 49$) і плацебо ($n = 51$). Функцію пам'яті оцінювали на почат-

ку і в кінці втручання — через 12 тижнів за допомогою комп'ютерних тестів (Cambridge Brain Sciences, Канада). Оцінювання безпеки включало запит про небажані явища, масу тіла, артеріальний тиск, показники крові та метаболічну панель. Опитування щодо небажаних явищ проводилося з використанням відкритого запитування на 0, 6 і 12-му тижні, а також під час телефонних дзвінків між відвідуваннями.

Після 12-тижневого втручання учасники, які отримували цитиколін, показали значну перевагу у поліпшенні епізодичної пам'яті (за оцінкою парного асоційованого тесту) порівняно з учасниками, які отримували плацебо (середнє: 0,15 проти 0,06 відповідно, $p = 0,0025$). Крім статистично значущого поліпшення в парних асоціаціях, також спостерігалась тенденція до поліпшення в групі цитиколіну при виконанні завдання «просторовий інтервал», що пов'язано з активацією середньої венотролатеральної лобової кори. Показник комбінованої пам'яті (вторинний результат), який був розрахований з використанням результатів 4 тестів пам'яті, також значно покращився у групі цитиколіну (середнє значення: 3,78) порівняно з плацебо (середнє значення: 0,72, $p = 0,0052$).

Небажані явища (НЯ) не були серйозними: 6 НЯ в групі цитиколіну (підвищений апетит, збільшення ваги, підвищений метеоризм (2 випадки), головний біль і посилення відрижки) були легкими і тимчасовими та не потребували відміни препарату.

Автори дослідження дійшли висновку, що цитиколін виявляється ефективним та безпечним препаратом для лікування вікового погіршення пам'яті.

Висновки

— Найбільш поширеними є ішемічні форми ЦВЗ, що обумовлено значним поширенням атеросклерозу і артеріальної гіпертензії. Одне з перших місць серед ЦВЗ посідає хронічна ішемія мозку, яка, згідно з епідеміологічними даними, становить близько 67 %.

— Хронічна ішемія мозку — це повільно прогресуюча дисфункція головного мозку, що виникла внаслідок дифузного і/або дрібновогнищового пошкодження мозкової тканини (у тому числі в поєднанні з наслідками перенесеного інсульту) в умовах тривало існуючої недостатності церебрального кровопостачання. Одним із домінуючих клінічних проявів хронічної ішемії мозку є порушення когнітивних функцій.

— Патогенетичною основою ХІМ є енергодефіцит, зміни фосфоліпідного обміну, особливо фосфатидилхоліну, активація ПОЛ та утворення вільних радикалів, які запускають механізми активації апоптотичного каскаду та викликають смерть нейронів.

— Цитиколін підтримує на нормальному рівні кардіоліпін (основний компонент мітохондріальних мембран) і сфінгомієлін; призводить до активації біосинтезу фосфатидилхоліну; стимулює синтез глутатіону і ослаблення процесів пероксидації ліпідів (антиоксидантний ефект); нормалізує активність $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}^{\text{ази}}$; знижує активність фосфоліпази А2; активує енергетичні процеси в нейронах та нейрональні мітохондріальні цитохром-

оксидази (нормалізація процесів тканинного дихання); інгібує глутаматіндукований апоптоз; посилює синтез ацетилхоліну і активність тирозингідроксилази, секрецію дофаміну, збільшує рівні норадреналіну і серотоніну.

— Результати клінічних та експериментальних досліджень демонструють терапевтичний потенціал цитиколіну в лікуванні хронічної ішемії мозку та когнітивних розладів. Прийом препарату може покращити функціональний і неврологічний стан пацієнта з церебральною патологією і сприяти відновленню когнітивних функцій. Крім цього, цитиколін має хороший профіль безпеки та добре переноситься хворими.

Список літератури

1. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Хроническая ишемия головного мозга: патогенетические механизмы и принципы лечения. *Фарматека*. 2010. № 8.
2. Коваленко О.Е. Хронічна ішемія головного мозку як одна з найпоширеніших патологій у практиці сімейного лікаря та невролога. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2020. № 18 (487).
3. Захаров В.В., Громова Д.О. Диагностика и лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2015. № 2. С. 48-54.
4. Мищенко Т.С. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Международный неврологический журнал*. 2015. № 5 (75). С. 55-64.
5. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В., Кабанов А.А. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Consilium medicum*. 2004. Т. 6. № 8. С. 598-601.
6. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013. Vol. 80. P. 844-866.
7. Барна О.М., Корост Я.В., Аліфер О.О., Одинець М.О. Хронічні цереброваскулярні захворювання в практиці сімейного лікаря: місце комбінованого ноотропа Олатропілу. *Ліку України*. 2017. № 9–10 (215–216).
8. Сорокин Ю.Н. Цереброваскулярные болезни: сопоставление кодов МКБ-10 и МКБ-11. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. № 120(3). С. 119-125.
9. Мищенко Т.С. Сучасна діагностика і лікування в неврології та психіатрії. Київ, 2008. 624 с.
10. Kandel E.R. et al. *Principles of Neural Science*. 5th edition. N.Y., 2000.
11. Peters A. et al. *The Fine Structure of the Nervous System*. Oxford; N.Y., 1991.
12. Homayoun P. et al. Cortical Impact Injury in Rats Promotes a Rapid and Sustained Increase in Polyunsaturated Free Fatty Acids and Diacylglycerols. *Neurochem. Res.* 2000. Vol. 25. P. 269.
13. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on cholinecontaining phospholipids. *J. Neural. Transm.* 2000. Vol. 107. P. 1027-63.
14. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина, 2001.
15. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф. Когнитивные и аффективные нарушения у постинсультных больных и возможности их коррекции. *Международный неврологический журнал*. 2007. № 2. С. 26-30.
16. Федина А.И. Избранные лекции по амбулаторной неврологии. Москва: AST 345, 2014.
17. Bisschops R.H., Kappelle L.J., Mali W.P., van der Grond J. Hemodynamic and metabolic changes in transient ischemic attack patients: a magnetic resonance angiography and (1)H-magnetic resonance spectroscopy study performed within 3 days of onset of a transient ischemic attack. *Stroke*. 2002. Vol. 33(1). P. 110-5.
18. Rutgers D.R., van Osch M.J., Kappelle L.J. et al. Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Stroke*. 2003. Vol. 34(3). P. 648-52.
19. Muñoz Maniega S., Cvorov V., Armitage P.A. et al. Choline and creatine are not reliable denominators for calculating metabolite ratios in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2008. Vol. 39(9). P. 2467-9.
20. Secades J.J., Alvarez-Sabín J., Castillo J., Díez-Tejedor E., Martínez-Vila E., Ríos J., Oudovenko N. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016. Vol. 25(8). P. 1984-1996.
21. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev. Neurol.* 2016. Vol. 63(03). P. 1-73.
22. Lee B.K., Jung Y.S. Sustained Intracellular Acidosis Triggers the Na⁺/H⁺ Exchanger-1 Activation in Glutamate Excitotoxicity. *Biomol. Ther. (Seoul)*. 2017. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.018>.
23. Yuliani S., Widyarini S., Mustofa, Partadiredja G. Turmeric extract inhibits apoptosis of hippocampal neurons of trimethyltin-exposed rats. *Bratisl. Lek. Listy*. 2017. Vol. 118(3). P. 142-148.
24. Marston K.J., Brown B.M., Rainey-Smith S.R., Peiffer J.J. Resistance exercise-induced responses in physiological factors linked with cognitive health. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019. <https://doi.org/10.3233/JAD-181079>.
25. Ye J., Lin H., Mu J., Cui X., Ying H., Lin M., Wu L., Weng J., Lin X. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010. Vol. 107(6). P. 931-939.
26. Putilina M.V., Teplova N.V. Algorithms of rational therapy in chronic brain ischemia. *Clinical recommendations. Nervous Diseases*. 2019. Vol. 1. P. 11-16.
27. Chang R.C., Chiu K., Ho Y.S., So K.F. Modulation of neuro-immune responses on glia in the central nervous system: Implication in therapeutic intervention against neuroinflammation. *Cellular & Molecular Immunology*. 2009. Vol. 6. P. 317-326.
28. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Larsen E.C. CDP-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting Phospholipase A2 and CTP: phosphocholine cytidyltransferase after Stroke. *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 10. P. 6718-6725.
29. Tavoosi N., Davis-Harrison R., Pogorelov T., Ohkubo Y., Arcario M., Rienstra Ch., Morrissey J. Molecular Determinants of Phospholipid Synergy in Blood Clotting. *J. Biol. Chem.* 2018. Vol. 286. P. 23247-23253.
30. Kovalenko T., Pantelev M., Sveshnikova A. Substrate delivery mechanism and the role of membrane curvature in factor X activation by extrinsic tenase. *Journal of Theoretical Biology*. 2017. Vol. 435. P. 125-133.
31. Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Klocheva E.G. Circulating endothelial cells and their precursors as a marker of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension who have suffered an ischemic stroke (review). *Arterial Hypertension*. 2018. Vol. 24(1). P. 57-64.
32. Сидоренко І. Ефективність цитиколіну при когнітивних порушеннях. *HeïpoNews*. 2017. № 1.

33. Tornos M.E. Pharmacological study of CDP-choline. Protection against toxicity in a model of experimental hypoxia. *Arzneimittelforschung*. 1983. Vol. 33(7A). P. 1022-1024.
34. Hurtado O. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiology of Disease*. 2005. Vol. 18. № 2. P. 336-345.
35. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005 Apr 18. Vol. 2. CD000269.
36. Cotroneo A.M., Castagna A., Putignano S. et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin. Interv. Aging*. 2013. Vol. 8. P. 131-7.
37. Nemkova S.A., Semenov D.V., Petrova E.A., Zavadenko N.N., Vozyshaeva M.Y. The effect of the use of the drug recognan (citicoline) on the state of higher mental functions in patients with mild cognitive impairment. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 2021. Vol. 121(9). P. 51-57.
38. Nakazaki E., Mah E., Sanoshy K., Citrolo D., Watanabe F. Citicoline and Memory Function in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J. Nutr.* 2021 Aug. Vol. 151(8). P. 2153-2160.
39. Agnoli A. et al. Efficacy of CDPcholine in chronic cerebral vascular diseases (CCV) In: *Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine*. Elsevier, 1985. P. 305-315.

Підготувала Т. Чистик ■

T. Chistyuk

Current approach to the management of neurocognitive disorders in patients with cerebrovascular diseases

Abstract. The review deals with citicoline usage — one of the most well-studied and known neuroprotectants worldwide. The article presents the basic pharmacological features of citicoline and the mechanisms of its therapeutic action, the results of the numerous

experimental and clinical studies of citicoline impact on chronic ischemia, brain hypoxia, and cognitive functions.

Keywords: cerebrovascular diseases; chronic brain ischemia; cognitive disorders; citicoline



«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



AKSIMED.UA • 044 390 00 55



Швейцарські стандарти якості



Нова форма випуску

ЛАМОТРИН® 25, 50, 100 мг

Таблетки дисперговані

UA-LAMO-M-022020-015

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАМОТРИН 25, 50, 100 мг

Діюча речовина. Ламотриджин. 1 таблетка диспергована містить 25 мг, 50 мг або 100 мг ламотриджину. **Лікарська форма.** Таблетки дисперговані. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X09. **Фармакологічні властивості.** Ламотриджин – це протисудомний препарат, механізм дії якого пов'язаний з блокуванням потенціалозалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної активації та з припиненням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислота, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу). **Показання.** Епілепсія. Дорослі та діти віком від 12 років: монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса – Гасто. Діти віком від 2 до 12 років: додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса – Гасто. Після досягнення контролю нападів прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити монотерапію ламотриджином. Монотерапія типових малих епілептичних нападів. Біполлярні розлади у дорослих (віком від 18 років). Для запобігання випадкам емоційних порушень, переважно для запобігання депресивним епізодам, у хворих на біполлярні розлади. **Протипоказання.** Ламотриджин протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до ламотриджину або будь-якого іншого компонента препарату. **Побічні реакції.** Шкірні висипання, агресивність, дратівливість, головний біль, сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, сонливість, атаксія, головний біль, нистагм, диплопія, завіса перед очима, нудота, блювання та діарея, стомлюваність, артралгія, біль, біль у спині (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. П. МОЗ України: № UA/14222/01/01, UA/14222/01/02, UA/14222/01/03. Наказ МОЗ України № 105 від 03.03.2015. **Виробник:** Actavis exf./Actavis ehf, Specifar C.A./Specifar S.A. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Ефективність ламотриджину в терапії складних посттравматичних розладів під час пандемії COVID-19. Безпечне титрування дози

Резюме. Пандемія SARS-CoV-2 — природна катастрофа, що викликає стрес та емоційне напруження в усьому світі. У пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом, які страждають від ожиріння і мають схильність до самоушкодження, таке напруження не минає безслідно, призводячи до загострення симптомів. Це диктує необхідність використання нових терапевтичних підходів, які здатні врівноважити нейроендокринну систему, порушену стресом. У даному огляді поданий клінічний випадок (Pham T.L. et al., 2021), у якому для лікування дівчинки-підлітка з посттравматичним стресовим розладом, ожирінням і схильністю до самоушкодження застосовувався ламотриджин, що дозволив ефективно впоратися з хронічним стресом і пов'язаною з ним тривогою. В іншому дослідженні (Fujii K. et al., 2020) було показано, що повільне титрування ламотриджину порівняно зі стандартним титруванням знижує ризик розвитку шкірного висипу, що дозволяє рекомендувати його для більш широкого застосування в клінічній практиці.
Ключові слова: ламотриджин; посттравматичний стресовий розлад; самоушкодження; ожиріння; титрування.

У складний період епідемії, спричиненої SARS-CoV-2, необхідні нові варіанти лікування пацієнтів із хронічними розладами, спричиненими стресом, що дозволять протистояти несприятливим психологічним наслідкам. Особливо серйозний вплив COVID-19 на пацієнтів, які страждають від посттравматичних стресових розладів.

Стрес — це стан порушеного гомеостазу, або дисгомеостаз, викликаний виснаженням механізмів адаптації, що вже не справляються зі стрес-факторами. Якщо система стресу має низьку чи високу базальну активність і надмірну або тривалу реакцію на стресові стимули, гомеостаз перетворюється на какостаз, що призводить до розвитку гострих або хронічних патологічних станів. При гіперстазі, навпаки, спостерігається підвищена психосоматична стійкість щодо стресорів. Як правило, какостаз пов'язаний з гіперактивацією лімбіко-гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ЛГГНС), а також з ушкоджуючою дією системного запалення, у той час як при гіперстазі спостерігається зниження реактивності організму на стресори, більш стримана активація ЛГГНС і менша запальна реакція.

Встановлено, що пацієнти, які страждають від ожиріння, на відміну від осіб, які мають нормальну вагу й достатню рухову активність, мають більш високий

рівень кортизолу. Це було підтверджено низкою експериментальних досліджень, у яких активні щури з нормальною вагою мали нижчий рівень тривоги, глутамату й глутаміну в смугастому тілі порівняно з щурами з ожирінням і низькою руховою активністю. Подібні патофізіологічні зміни в лімбічній системі спостерігаються не тільки в пацієнтів з ожирінням і/або меншою фізичною активністю, але й у пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом.

Діагноз «складний посттравматичний стресовий розлад» (СПТСР) був включений у нову діагностичну номенклатуру ВООЗ — МКХ-11, він стосується окремої підгрупи пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом, які пережили множинні й стійкі травми і мають більш виражені функціональні порушення, ніж пацієнти з класичним ПТСР. Якщо посттравматичний стресовий розлад проявляється переважно тривогою, то для СПТСР, крім тривоги, властиві порушення харчової поведінки й схильність до самоушкодження.

При СПТСР заходи першої лінії мають бути спрямовані на конкретні симптоми, що включають регуляцію емоцій, управління тривогою і стресом, когнітивну реструктуризацію і навички міжособистісного спілкування. Як друга лінія можуть бути розглянуті психотерапевтичні методики з медитацією, здатні впливати на увагу, емоційні й поведінкові порушення, особливо в

пацієнтів з агресивною поведінкою. Проте на сьогодні не існує адекватного медикаментозного лікування СПТСР.

З огляду на те, що пригнічення глутамату може бути корисним для зменшення симптомів СПТСР, як новий варіант лікування пропонується застосування ламотриджину, що є інгібітором вивільнення глутамату. Ламотриджин належить до класу 1,2,4-триазинів, в якому триазиновий скелет у положенні 3 і 5 заміщається аміногрупами, а в положенні 6 — дихлорфенільною групою.

Ламотриджин застосовується для лікування епілепсії в дорослих пацієнтів і дітей віком від 12 років. Крім того, у дорослих пацієнтів призначення ламотриджину ефективне при міоклонусі, біполярному розладі й рецидивуючій депресії. У дослідженні М.А. Hertzberg і співавт. (1999), було показано, що застосування ламотриджину в дорослих пацієнтів, які страждають від посттравматичних стресових розладів, забезпечує зменшення симптомів на 50 %, що перевищує плацебо, яке знижує інтенсивність симптоматики ПТСР всього на 25 %. Також було виявлено, що призначення ламотриджину приводить до значного зниження ваги у хворих з ожирінням і ПТСР. Ґрунтуючись на цих результатах, можна припустити, що застосування ламотриджину в підлітків з посттравматичним стресом і/або ожирінням дозволить зменшити симптоматику СПТСР, знизити маркери запалення, схильність до самоушкодження й індекс маси тіла (ІМТ).

Клінічний випадок

Пацієнтка — 17-річна дівчина, яка проживає в дитячому будинку. З 2015 року її поведінка характеризувалася наявністю автоагресивних тенденцій, а саме схильністю до самоушкодження й суїцидальних думок. Вона повідомляла про знущання в школі, відчувала сильну тривогу, у зв'язку з чим змінила навчальний заклад. Протягом 2 років тривало психотерапевтичне лікування. З 2018 року, після переїзду з будинку матері до дитячого закладу, пацієнтка неодноразово отримувала стаціонарну й амбулаторну допомогу з приводу важкого депресивного розладу зі схильністю до самоушкодження на кафедрах дитячої і підліткової психіатрії і психотерапії в Мерзебурзі й Лейпцизькому університеті.

Після спроби самогубства (прийом високої дози парацетамолу) 18 січня 2020 року була госпіталізована для стаціонарного лікування, яке отримувала з 22 по 26 січня 2020 року. Тоді ж був встановлений діагноз: складний посттравматичний стресовий розлад із самоушкодженням, суїцидальними думками, повторюваними депресивними епізодами й ожирінням (ІМТ 29,7 кг/м²). При лабораторних дослідженнях виявлено збільшення маркерів запалення (циркулюючого С-реактивного білка (СРБ) і фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) без збільшення інтерлейкіну-6 (ІЛ-6)), що було інтерпретовано як результат хронічного стресу.

У зв'язку з частими рецидивами симптоматики, що призводять до більш тривалих епізодів стаціонарного лікування у відділенні дитячої і підліткової психіатрії,

були використані кілька варіантів лікування, спрямованих на регуляцію емоцій, спогадів про травму, когнітивну реструктуризацію, управління тривогою і стресом. Усі ці терапевтичні підходи рекомендовані цільовою групою Міжнародного товариства вивчення травматичного стресу (ISTSS). Однак жодна застосована методика не була ефективною.

У зв'язку з цим було вирішено використати новий варіант лікування — призначення ламотриджину, дія якого спрямована на зниження глутаматної активності. Це, у свою чергу, дозволить покращити симптоматику посттравматичного стресового розладу, у тому числі автоагресивну (екстерналізуючу) і депресивну (інтерналізуючу) поведінку, а також знизити маркери запалення й ІМТ.

Через 8 місяців лікування ламотриджином у зв'язку зі значним покращанням симптоматики СПТСР пацієнтка вирішила припинити прийом препарату. Тому з 14 жовтня 2020 року проводилося поступове зниження дози ламотриджину.

Графік дозування ламотриджину починаючи з 19 лютого 2020 року був таким:

- 1–2-й тиждень: 0–0–25 мг;
- 3–4-й тиждень: 0–0–50 мг;
- 5–6-й тиждень: 50–0–50 мг;
- 7–8-й тиждень: 50–0–100 мг;
- 9–10-й тиждень: 100–0–100 мг;
- після 34-го тижня: 50–0–50 мг.

Діагностична оцінка і статистичний аналіз

Крім постійної оцінки, що проводиться консультантом з дитячої і підліткової психіатрії і психотерапії, використовувалось вимірювання психометричних і біологічних маркерів хронічного стресу при СПТСР (табл. 1).

Частота травматичних подій протягом життя оцінювалася за допомогою опитувальника «Список життєвих подій» (Life Events Checklist — LEC-5) — скринінгового інструменту, що реєструє травматичні події відповідно до критеріїв посттравматичного стресового розладу в DSM-5. Симптоми посттравматичного стресового розладу вимірювалися на підставі опитувальника посттравматичного стресу (Posttraumatic Stress Disorder Checklist — PCL-5), що складається з 20 пунктів, згрупованих у чотири підшкали симптомів ПТСР, а саме: симптоми нав'язливого повторення, симптоми уникання, негативні зміни в когнітивно-емоційній сфері й симптоми збудливості.

Симптоми депресії вимірювалися за допомогою опитувальника про стан здоров'я пацієнта, що складається з 9 пунктів (PHQ-9), симптоми тривоги — за 7-бальною шкалою генералізованого тривожного розладу (GAD-7), соматичні симптоми — за 8-бальною шкалою соматичних симптомів (S-8).

Емоційні проблеми й проблеми з поведінкою за останні 6 місяців оцінювалися за допомогою опитувальника «Сильні сторони та труднощі» (SDQ), що містить 25 тверджень про негативні й позитивні властивості пацієнта.

Також проводилося вимірювання зросту й маси тіла, артеріального тиску й частоти серцевих скорочень, статус поведінки при самоушкодженні відслідковувався шляхом перевірки тіла. З огляду на можливі побічні ефекти від зміни активності лімбічної системи ретельно відстежувався запальний статус, особливо після початку терапії ламотриджином. Під час лікування проводився вимірювання С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлини α . Під час лікування ламотриджином усі параметри хронічного стресу мали тенденцію до зниження, включно з масою тіла й маркерами запалення (табл. 1). Усі вимірювання проводилися за 4 тижні до лікування, під час і після лікування ламотриджином (табл. 1).

Для статистичного аналізу було отримано середнє квадратичне відхилення з використанням даних 4 вимірювань (до і після початку лікування ламотриджином): SSS-8, PHQ-9, GAD-7, PCL-5, індексу маси тіла, середнього артеріального тиску, частоти серцевих скорочень в ударах за хвилину (уд/хв), С-реактивного білка; $\delta = 0,5$; $F(3; 39) = 3,73$; $p = 0,2$; ступінь = 77 %.

Обговорення клінічного випадку

Використання інгібітору глутамату — ламотриджину привело до зменшення симптомів, пов'язаних зі стресом, зокрема схильності до самоушкодження, і зниження маси тіла, що підтверджує результати попередніх до-

сліджень. Більше того, після зниження лікувальної дози ламотриджину відбувся рецидив вогнищевої симптоматики, що також узгоджується з попередніми даними.

При стресових розладах механізм стримуючої ролі глутамату в лімбічній системі до кінця не встановлений. Однак виявлено, що нижчі рівні глутамату в мигдалику в активних людей пов'язані з меншою тривогою і нижчим рівнем кортизолу в плазмі крові. З іншого боку, було виявлено, що низькі рівні глутамату в смугастому тілі пов'язані з нижчим рівнем 11-дегідрокортикостерону надниркових залоз і більш високим рівнем кортизолу в плазмі.

Ці патерни «глутамат — кортизол» оборотної реакції в лімбічній системі пояснюються парадигмами якостазу й гіперстазу. Какостаз пов'язаний із хронічною активацією регуляторних систем, які прагнуть встановити нижчу точку реагування на стресори, тоді як при гіперстазі відбувається зворотна реакція. На підставі цього можна припустити, що активні суб'єкти швидше досягають високих гіперстатичних значень порівняно з неактивними особами.

Поведінкові результати вищезгаданих оборотних реакцій хронічного стресу за участю лімбіко-гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи невідомі. Що стосується харчової поведінки у випробуваних із хронічним стресом та ожирінням, то гіперстатичні сценарії приводили до меншого споживання їжі.

Таблиця 1. Вимірювання психометричних і біологічних маркерів хронічного стресу при СПТСР

Методи вимірювання	Дата вимірювання				
	28.01.2020	26.02.2020	27.05.2020	06.10.2020	02.12.2020
SDQ	20	16	8	8	15
SSS-8	13	10	3	3	12
PHQ-9	21	8	6	4	21
GAD-7	15	4	4	5	14
PCL-5	42	22	14	11	41
В-критерій для ПТСР	11	8	4	4	6
С-критерій для ПТСР	4	3	1	1	5
Д-критерій для ПТСР	17	4	3	2	17
Е-критерій для ПТСР	10	7	6	4	13
ІМТ	29,7	29,4	29,1	27,22	26,5
Вага (кг)	68,2	72,2	68,8	65,4	63,7
Зріст (см)	153	153,8	154	155	155
САТ	90	128	137	118	125
ДАТ	65	83	91	70	85
Середній АТ	73,3	98	106	86	98
ЧСС (хв)	127	86	120	80	85
ФНП- α		9,0	< 8,1		
СРБ	11,47	19,6	13,76	11,79	8,11
ІЛ-6		< 1,5	< 1,5		

Примітки: САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ЧСС — частота серцевих скорочень.

Безперечно, сильними сторонами даного дослідження були постійна оцінка й моніторинг ситуації консультантом з дитячої і підліткової психіатрії і психотерапії, який паралельно підкріплювався стандартизованим психометричним обстеженням. У процесі дослідження не лише вивчалися психометричні дані, але й проводилися антропометричні вимірювання, досліджувалися маркери запалення й самоушкодження пацієнтки як показники СПТСР. Звичайно ж, вибірка з одного пацієнта не дозволяє робити загальні висновки, проте більш ранні дослідження показали аналогічні результати в дорослих пацієнтів, які отримували ламотриджин. Усі вони демонстрували покращення симптомів ПТСР порівняно з плацебо, а також значне зниження маси тіла.

Слід зазначити, що схильність до самоушкодження без суїцидальних схильностей може бути пов'язана з іншими діагнозами, наприклад з межовим розладом особистості (МРО). При цьому дані, хоч і обмежені, свідчать про відсутність ефективності ламотриджину для лікування МРО. У такій ситуації ламотриджин може стати одним з маркерів, які дозволяють диференціювати розлади один від одного.

Отже, даний клінічний випадок доводить, що застосування ламотриджину — потенційно ефективний терапевтичний підхід для пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом, схильністю до самоушкодження, порушенням харчової поведінки, що призводить до надмірної ваги/ожиріння.

Перспективи пацієнтів із ПТСР/СПТСР у період пандемії COVID-19

У період пандемії COVID-19 слід очікувати збільшення кількості випадків хронічного стресу з психологічними й емоційними проблемами. ПТСР/СПТСР зі схильністю до самоушкодження, порушенням харчової поведінки — це лише один із клінічних прикладів.

Середньо- і довгострокові психотерапевтичні підходи мають бути підкріплені лікуванням ламотриджином, що призводить до ослаблення і/або врівноваження дисгомеостатичних установок, що охоплюють діапазон від како- до гіперстазу. Для екстраполяції результатів на більшу популяцію людей, які страждають від подібних розладів, слід мати більш широкі докази ефективності ламотриджину, які мають бути вивчені в майбутніх плацебо-контрольованих дослідженнях.

Швидкість титрування ламотриджину — важливий аспект безпеки терапії

Протягом багатьох років ламотриджин широко призначається при епілепсії та біполярному розладі, що зумовлено високою терапевтичною ефективністю препарату. Однак при використанні ламотриджину існує ризик виникнення шкірного висипу. Встановлено, що цей побічний ефект залежить від швидкості титрування ламотриджину, а також пов'язаний із застосуванням інших лікарських засобів, які можуть посилювати або інгібувати його метаболізм. Із цією метою ретроспективно було проаналізовано результати призначення

ламотриджину, що дозволили оцінити фактори ризику виникнення шкірного висипу.

До дослідження було включено 309 пацієнтів, які одержують ламотриджин, які в період з грудня 2008 року до вересня 2015 року проходили лікування на базі госпіталю медичного університету Докке. Згідно з критеріями DSM-IV 109 пацієнтів мали біполярні й споріднені з ними розлади, 145 — депресивні розлади, 55 — епілепсію.

Режим застосування ламотриджину був складений відповідно до рекомендацій щодо стандартного титрування. Однак у даному дослідженні в одній із груп ламотриджин титрувався повільніше, ніж було рекомендовано. Оцінка появи шкірного висипу проводилася протягом 8 тижнів.

Також оцінювалося призначення ламотриджину з антипсихотиками, антидепресантами, бензодіазепінами, протипаркінсонічними препаратами, вальпроатом, карбамазепіном і препаратами літію, враховувалися вік, стать і діагноз пацієнтів.

Дослідження було ретроспективним перехресним з використанням медичних карток пацієнтів. Після схвалення наглядової ради медичного факультету університету Докке проводився збір інформації з медичних карт. При цьому письмової інформованої згоди на використання інформації від пацієнтів не вимагалось, оскільки вся медична документація була анонімною, як і інформація, що дозволяє ідентифікувати пацієнта.

Про те, чи був у пацієнта висип, викликаний ламотриджиним, судили на підставі запису лікаря в медичній карті. Якщо лікар приймав рішення про припинення лікування ламотриджиним унаслідок висипу, то це фіксувалося в медичній карті. Такого учасника на підставі медичної документації було віднесено до категорії «пацієнт із висипом».

Для вивчення факторів ризику виникнення висипу застосовувався логістичний регресійний аналіз. Наведені вище фактори були включені в модель логістичної регресії. Статистична значимість враховувалася, коли значення p були меншими за 0,05.

У 17 пацієнтів (5,5 %) початкова доза ламотриджину була вищою за стандартну, у 90 пацієнтів (29,1 %) — нижчою за стандартну. Щодо титрування, то порівняно зі стандартним режимом 30 пацієнтам (9,7 %) проводилося більш швидке титрування дози, 195 пацієнтам (63,1 %) — повільніше титрування. З усіх пацієнтів, які отримують ламотриджин, висип виник у 13,3 % пацієнтів, в одного пацієнта був діагностований синдром Стівенса — Джонсона. З 195 пацієнтів з повільним титруванням висип виник у 15 осіб (7,7 %), серед 84 хворих зі стандартним титруванням — у 23 (27,4 %).

Було проаналізовано взаємозв'язок між появою висипу і віком, статтю, діагнозом, швидкістю титрування, початковою дозою ламотриджину, дозою бензодіазепіну (діазепам), антидепресанту (іміпрамін), антипсихотичного засобу (хлорпромазин), протипаркінсонічного препарату (біпериден), препаратів літію, вальпроєвої кислоти й карбамазепіну. Аналіз логістичної регресії показав, що повільне титрування ламотриджину —

єдиний фактор, що значною мірою був пов'язаний із низькою частотою появи висипу (табл. 2).

В аналіз не включалися особи, чия початкова доза або швидкість титрування ламотриджину були вищими за стандартний режим. Так, у 30 пацієнтів було більш швидке титрування, у 17 — більш висока початкова доза ламотриджину, в 1 — більш висока початкова доза й швидкість титрування. Було показано, що для запобігання виникненню висипу краще повільне титрування дози препарату (табл. 3).

Слід зазначити, що методологія аналізу, використаного в дослідженні, має деякі похибки. По-перше, при застосуванні ламотриджину можливий хибнопозитивний результат: частота доброякісного ламотриджин-

індукованого висипу становить 10 %, тяжкий висип зустрічається рідко. Крім того, у клінічній практиці при виникненні висипу пацієнт може самостійно, без рекомендації лікаря, відмінити препарат. Іноді така відміна буває передчасною, оскільки віддиференціювати тяжкий висип від доброякісного може тільки лікар. По-друге, серед 30 пацієнтів зі швидким титруванням висипи виникли тільки в трьох осіб (10,0 %). Однак зробити будь-який висновок про безпеку швидкого титрування неможливо, що обумовлено занадто малим розміром вибірки. Нарешті, у даному дослідженні не враховувалося стан функції нирок і печінки, що, можливо, також могло вплинути на результати дослідження.

Таблиця 2. Кореляція між кожним фактором і висипом, викликаним ламотриджиним, серед усіх пацієнтів

Фактор	CP	95% ДІ	Wald	P
Вік	1,00	0,98–1,02	0,42	0,51
Стать	1,32	0,61–2,86	0,50	0,47
Діагностика	1,38	0,79–2,40	1,30	0,25
Бензодіазепіни	0,98	0,97–1,00	1,95	0,16
Антидепресанти	1,00	0,99–1,00	0,04	0,83
Нейролептики	1,00	0,99–1,00	0,01	0,91
Протипаркінсонічні препарати	1,26	0,75–2,10	0,79	0,37
Літій (мг)	0,99	0,99–1,00	2,40	0,12
Вальпроат (мг)	1,00	0,99–1,00	0,21	0,64
Карбамазепін (мг)	1,00	0,99–1,00	0,21	0,64
Низька початкова доза ламотриджину	0,52	0,21–1,30	1,89	0,17
Повільне титрування ламотриджину	0,30	0,14–0,61	10,74	< 0,01

Примітки: тут і в табл. 3: CP — співвідношення ризиків; ДІ — довірчий інтервал; Wald — тест Вальда; P — рівень статистичної значущості.

Таблиця 3. Кореляція між кожним фактором і висипом, викликаним ламотриджиним, серед усіх пацієнтів, за винятком тих, які одержували більшу початкову дозу або мали більш швидке титрування ламотриджину

Фактор	CP	95% ДІ	Wald	P
Вік	1,00	0,98–1,03	0,25	0,61
Стать	1,36	0,58–3,16	0,52	0,46
Діагностика	1,56	0,85–2,88	2,09	0,14
Бензодіазепін	0,99	0,97–1,01	0,92	0,33
Антидепресанти	0,99	0,99–1,00	0,34	0,55
Нейролептики	1,00	0,99–1,00	0,00	0,94
Протипаркінсонічні препарати	1,77	0,89–3,52	2,71	0,09
Літій (мг)	0,99	0,99–1,00	2,60	0,10
Вальпроат (мг)	1,00	0,99–1,00	0,02	0,86
Карбамазепін (мг)	0,99	0,99–1,00	0,47	0,49
Низька початкова доза ламотриджину	0,23	0,13–1,01	3,76	0,05
Повільне титрування ламотриджину	1,56	0,11–0,50	13,62	< 0,01

Отже, у дослідженні було показано, що повільне титрування ламотриджину порівняно зі стандартним титруванням знижує ризик розвитку шкірного висипу. Це дозволяє рекомендувати цей режим як безпечніший для широкого застосування в клінічній практиці.

Висновки

— Пандемія SARS-CoV-2 — природна катастрофа, що викликає стрес та емоційне напруження в усьому світі. У пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом, які страждають від ожиріння і мають схильність до самоушкодження, таке напруження призводить до загострення симптомів.

— Розглянутий клінічний випадок демонструє ефективність застосування ламотриджину в пацієнтки з посттравматичним стресовим розладом, схильністю до самоушкодження, порушенням харчової поведінки.

— Повільне титрування ламотриджину порівняно зі стандартним титруванням знижує ризик розвитку шкірного висипу, що дозволяє рекомендувати цей режим як безпечніший.

Список літератури

1. Pham T.L., Chrousos G.P., Merckenschlager A., Petrowski K., Ullmann E. Lamotrigine Reduces Stress Symptoms of Chronic Anxiety in the Times of the Covid-19 Natural Catastrophe-A Case Report. *Front. Psychiatry*. 21 June 2021. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.655079>.

2. Fujii K., Okayasu H., Shinozaki T., Shimoda K., Ozeki Y. Slower titration of lamotrigine reduces the risk of rash. *PCN Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 07 February 2020. <https://doi.org/10.1111/pcn.12987>.

UA-LAMO-PUB-122021-045

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

Efficacy of lamotrigine in the treatment of complex post-traumatic stress disorders during the COVID-19 pandemic. Safe dose titration

Abstract. The SARS-CoV-2 pandemic is a natural disaster that causes stress and emotional tension around the world. For patients with post-traumatic stress disorder, who are obese and prone to self-harm, such stress does not go unnoticed, leading to exacerbation of symptoms. This necessitates the use of new therapeutic approaches that are able to balance the neuroendocrine system affected by stress. This review considers a clinical case (T.L. Pham et al., 2021) in which lamotrigine was used to treat an obese ado-

lescent girl with post-traumatic stress disorder, who was prone to self-harm, to deal effectively with chronic stress and related anxiety. Another study (Kumiko Fujii et al., 2020) showed that slow titration of lamotrigine compared to standard titration reduces the risk of skin rash, which allows us to recommend it for wider use in clinical practice.

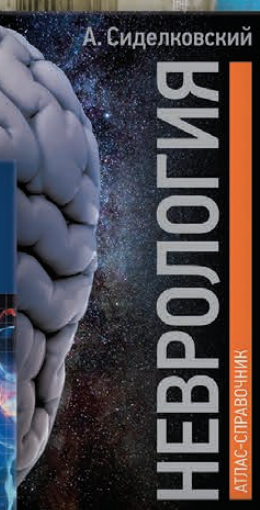
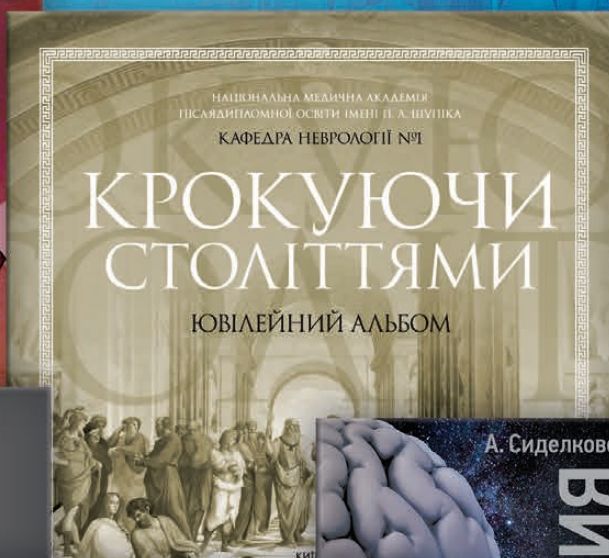
Keywords: lamotrigine; post-traumatic stress disorder; self-harm; obesity; titration



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054 від 21.11.2011 р.

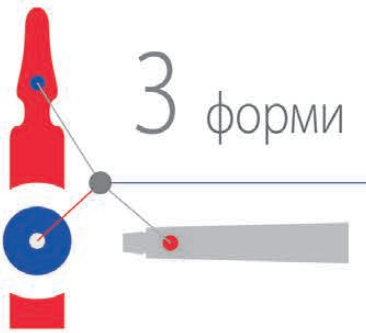


АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

СЕРТОФЕН

dexketoprofen

Нестероїдний протизапальний та протиревматичний засіб



Засіб ПЕРШОЇ ЛІНІЇ
для купірування
больового синдрому¹

Зупиняє **БІЛЬ**

надовго*

РОЗШИРЕННЯ
МОЖЛИВОСТЕЙ
АНАЛГЕТИЧНОЇ
ТЕРАПІЇ²



* Тривалість знеболювальної дії після застосування 50 мг декскетопрофену триметамолом, як правило, становить 8 годин.

¹ Рязанов В.В., Горохова С.Г. Фармакозономічні аспекти купірування гострого больового синдрому диклофенаком та декскетопрофеном триметамолом // Трудний пацієнт. – 2012. – № 6.
² Дексалгін: майбутнє анальгетичної терапії уже сьогодні. // Аптека online. – 2006. – № 567.

СЕРТОФЕН. Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування декскетопрофену недоцільне. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин лікарського засобу. Напад бронхіальної астми, бронхоспазм, гострий риніт, носові поліпи, кров'яниста або ангіоневротичний набряк, пов'язані з попереднім застосуванням НПЗЗ. Пептична виразка в активній фазі/шлунково-кишкове кровотеча або наявність в анамнезі шлунково-кишкового кровотеча, виразки або перфорації. Хронічна диспепсія. Хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт. Шлунково-кишкова кровотеча, інші кровотечі в активній фазі або підвищена кровоточивість. Геморагічний діатез та інші порушення згортання крові. Тяжка серцева недостатність. Порушення функції нирок середнього або важкого ступеня (кліренс креатиніну <59 мл/хв). Порушення функції печінки важкого ступеня (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). Виразена депретація. II триместр вагітності. Період годування груддю. Нейроаксильне (інтратекальне або епідуральне) введення лікарського засобу (через вистіг етанолу). **Побічні реакції.** З боку організму в цілому та реакції у місці введення: часті – біль у місці ін'єкції, реакції у місці ін'єкції, у т.ч. запалення, гематома, кровотеча. Порушення з боку травного тракту: спостерігалися найчастіше. Можливий розвиток виразкової хвороби, перфорації або шлунково-кишкового кровотеча. За наявними даними, на тлі застосування декскетопрофену може виникати нудота, блювання, діарея, метеоризм, запор, диспептичні явища, біль у животі, мелена, блювання з домішками крові, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороба Крона. Також відзначалися набряки, артеріальна гіпертензія та серцева недостатність, що можуть бути спричинені застосуванням НПЗЗ. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** ФармаВіжен Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** ТОВ «УОРІД МЕДИЦИН», Україна. **ЗАТВЕРДЖЕНО.** Наказ МОЗ України № 1637 від 20.07.2020 р. РП № 14/14649/01/01 та змінами. **Питання та інформація щодо фармаконадзору за тел.:** +38 098 909 56 22 / farmasopnadzor@worldmedicine.ua. **СЕРТОФЕН.** Таблетки. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, кістково-м'язовий біль, болісні менструації, зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) або до інших компонентів препарату. Напад бронхіальної астми, бронхоспазм, гострий риніт або розвиток поліпів у носі, кров'яниста або ангіоневротичний набряк внаслідок застосування засобів з подібним механізмом дії. Відомі фотокисні або фотолалергічні реакції під час застосування кетопрофену або фібуларі. Активна фаза виразкової хвороби/шлунково-кишкового кровотеча, виразки, перфорації в анамнезі. Кровотеча або перфорація у травному тракті в анамнезі, що пов'язані із застосуванням НПЗЗ. Інші кровотечі в активній фазі або підвищена кровоточивість. Геморагічний діатез та інші порушення згортання крові. Хронічна диспепсія. Хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт. Тяжка серцева недостатність. Порушення функції нирок середнього або важкого ступеня (кліренс креатиніну <59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки. Тяжка депретація. III триместр вагітності. Період годування груддю. **Побічні реакції.** Рідко – набряк гортані. Нечасто – головний біль, запаморочення, сонливість, пал'ятиця. Часто – нудота та/або блювання, біль у животі, діарея, диспепсія; нечасто – гастрит, запор, сухість у роті, метеоризм; рідко – виразкова хвороба, кровотеча з виразки або її перфорація. Нечасто – висипання. Рідко – біль у спині. Нечасто – втомированість, біль, астения, ригідність м'язів, нездужання; рідко – периферичний набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРІД МЕДИЦИН ІЛІАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРІД МЕДИЦИН ІЛІАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРДЖЕНО.** Наказ МОЗ України № 1860 від 21.08.2019 р. РП № 14/17608/01/01. **СЕРТОФЕН.** Гель. **Показання.** Запалення та біль у суглобах, суглобові, зазвичай з м'язово-суглобовими травмами, дегенеративними захворюваннями. **Протипоказання.** Відомі реакції гіперчутливості, наприклад, симптоми бронхіальної астми, алергічний риніт, що виникли при застосуванні декскетопрофену, кетопрофену, фенілофену, фенілофену, фенілофену, ацетилсаліцилової кислоти, інших НПЗЗ або інших компонентів препарату. Будь-які реакції фотосенсибілізації в анамнезі. Наявність в анамнезі шкірних проявів алергії при застосуванні декскетопрофену, кетопрофену, пірофенової кислоти, фенілофену, блокаторів ультрафіолетових (УФ) променів або парфумерних засобів. Вплив сонячних променів (навіть розсіяного світла) або УФ-опромінення у соларії під час лікування препаратом та протягом 2 тижнів після припинення його застосування. Не наносити препарат на відкриті рани, інфіковану шкіру, слизові оболонки, екзему, вугри, статеві органи, в очі і на порпорульну ділянку. **Діти.** Показання та дозування декскетопрофену дітям віком до 18 років не встановлені. **Побічні реакції.** Дуже рідко – системні реакції гіперчутливості. Нечасто – дерматит; рідко – серйозні шкірні реакції, такі як бульозний дерматит; невідомо – реакції фотосенсибілізації. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРІД МЕДИЦИН ІЛІАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРІД МЕДИЦИН ІЛІАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРДЖЕНО.** Наказ МОЗ України № 2488 від 17.12.2019 р. РП № 14/17608/02/01. **Інформація надана скорочено.** Головною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих засобів з медичної тематики. Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. **Питання та інформація щодо фармаконадзору за тел.:** +38 097 693 71 18 / farmasopnadzor@bicklink.ua

УДК 616.039.55

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.8.2021.250819>

Дельва І.І.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Синдром Персонейджа — Тернера: принципи діагностики й лікування

Резюме. Синдром Персонейджа — Тернера (СПТ) — гостра нетравматична мультифокальна патологія плечового сплетення і його гілок неуточної етіології. Як етіологічні розглядаються інфекційні, імунні, механічні й спадкові фактори. СПТ характеризується монофазним перебігом з гострим початком, варіабельним за часом періодом плато, повільним відновленням, різноманітними резидуальними явищами у вигляді хронічного болю й парезів. Захворювання маніфестує виникненням раптового гострого болю в плечовому поясі й руці. Протягом першого тижня захворювання на стороні болю приєднуються рухові розлади, які в 70 % випадків виникають у м'язах, що іннервуються верхнім стовбуром плечового сплетення. При підозрі на СПТ мають бути виключені: травми, компресії й пухлини плечового сплетення, шийні компресійні радикулопатії, синдром грудного отвору, хвороби мотонейрона, поперечний мієліт, патологія плечового суглоба, спондиліоз, міофасціальний больовий синдром, костохондрит, гострий інфаркт міокарда, тромбоемболія легеневої артерії, комплексний регіонарний больовий синдром. Голкова електроміографія є визначальною в підтвердженні діагнозу СПТ, однак вона набуває інформативності лише через 2–3 тижні від початку захворювання. Магнітно-резонансна томографія плечового пояса у відновному періоді захворювання виявляє ознаки денервації м'язів плечового пояса, а в резидуальному періоді — ознаки атрофії м'язів і їх ліпідної інфільтрації. До цього часу не існує жодного методу лікування СПТ, що довів би свою ефективність у рандомізованих клінічних дослідженнях. Пероральний прийом преднізолону в гострому періоді захворювання асоціюється зі зменшенням больового синдрому і збільшенням імовірності повного функціонального відновлення. Менеджмент пацієнтів із СПТ передбачає адекватне нівелювання больового синдрому. Серед великої когорти нестероїдних протизапальних препаратів, що застосовуються для лікування гострого болю, все більше уваги приділяється декскетпрофену. Переваги декскетпрофену зумовлені його високою біодоступністю, швидким початком дії, різнорівневою (периферичною і центральною) активністю. На сьогодні в Україні декскетпрофен випускається у трьох формах (розчин для ін'єкцій, таблетки і гель) виключно як препарат Сертофен. Саме наявність різних форм Сертофену (декскетпрофену) дозволяє використовувати препарат як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах, а також дає можливість проводити ступінчасту протiboldову й протизапальну терапію з наступним переходом на топікальну форму. При зменшенні больового синдрому активно застосовується фізична реабілітація, ортопедичні операції з метою фіксації лопатки.

Ключові слова: синдром Персонейджа — Тернера; діагностика; лікування

Синдром Персонейджа — Тернера (СПТ; ідіопатична брахіальна плексопатія, невралгічна аміотрофія плечового пояса) — гостра нетравматична мультифокальна патологія плечового сплетення і його гілок неуточної етіології. Синдром Персонейджа — Тернера вперше описаний англійськими неврологами М. Parsonage і J. Turner у 1948 році на підставі 136 спостережень рап-

тового інтенсивного болю в плечовій ділянці тривалістю до 2 тижнів з наступним розвитком парезів м'язів плечового пояса й плямистої гіпестезії латеральної поверхні плеча [1].

На жаль, до цього часу переважна більшість неврологів і лікарів інших спеціальностей не знайомі з цією патологією. Наприклад, за даними ретроспективного

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

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

Для кореспонденції: Дельва Ірина Іванівна, доктор медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: iryna.delva@gmail.com; контактний тел.: +38 (095) 7108584.

For correspondence: Iryna Delva, MD, PhD, Associate Professor at the Department of neurology with neurosurgery and medical genetics, Poltava State Medical University, Shevchenka st., 23, Poltava, 36011; e-mail: iryna.delva@gmail.com; phone: +38 (095) 7108584.

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

аналізу нідерландських дослідників, середній період часу від дебюту СПТ до встановлення правильного діагнозу становив понад 10 тижнів [2]. Разом з тим вчасне діагностування СПТ з призначенням адекватного лікування вірогідно зменшує тривалість та інтенсивність больового синдрому, а також знижує імовірність розвитку стійкого функціонального дефекту [3, 4].

За різними оцінками, захворюваність на СПТ становить 1,5–2 випадки на 100 тис. населення. При цьому існує велика ймовірність того, що реальний показник є значно вищим, оскільки СПТ досить часто неправильно діагностується як ураження плечового суглоба, шийна радикулопатія, патологія м'язів тощо [3, 5, 6]. Частіше хворіють чоловіки: за даними різних літературних джерел, співвідношення за статтю варіює від 2 : 1 до 11,5 : 1 [7]. СПТ може виникати в будь-якому віці (описані випадки в немовлят і протягом 9-го десятиріччя життя), але найчастіше дане захворювання зустрічається у проміжку 20–60 років [8].

До цього часу етіопатогенетичні механізми СПТ залишаються нез'ясованими. Серед можливих причин розглядаються інфекційні, імунні, механічні й спадкові фактори [9–12].

Згідно з інфекційною гіпотезою, СПТ є результатом прямої або опосередкованої дії різноманітних вірусів на тканину плечового сплетення. На користь інфекційної етіології свідчить той факт, що близько чверті всіх випадків СПТ асоціюються з вірусними інфекціями протягом останнього місяця до виникнення захворювання. Це можуть бути як гострі вірусні інфекції (парвовірус В19, віруси паротиту, грипу, гостра респіраторна вірусна інфекція), так і загострення хронічних вірусних інфекцій (цитомегаловірус, вірус Епштейна — Барр, віруси простого герпесу 1 і 2) на тлі імуносупресивних станів, у тому числі пов'язаних з вірусом імунodefіциту людини [2, 13, 14]. Окрему роль у розвитку СПТ відіграє вірусний гепатит Е: близько 10 % пацієнтів з СПТ мають це захворювання [15, 16]. За останній рік у літературі з'явилися описи клінічних випадків СПТ, асоційованих з COVID-19 [17].

На користь автоімунної теорії СПТ свідчить той факт, що досить часто дебюту захворювання передують чинники або стани, які потенційно можуть модифікувати імунну систему: вакцинація (у 15 % випадків СПТ), надмірні фізичні навантаження (у 10 % випадків СПТ), травми, хірургічні втручання різної локалізації, психоемоційні стреси, вагітність, системні захворювання сполучної тканини [2, 9, 18, 19]. Імунну етіологію СПТ також підтверджують характерні гістологічні й лабораторні маркери протягом гострого періоду захворювання: епіневральна периваскулярна інфільтрація Т- і В-лімфоцитами плечового сплетення [20–22], підвищений рівень в крові антитіл до периферичного мієліну [23] та антитіл до гангліозидів периферичних нервів [24].

Гіпотеза щодо механічної етіології СПТ заснована на припущенні, що внаслідок значної амплітуди рухів у плечовому суглобі плечове сплетення піддається розтягненню (особливо його верхній стовбур, як найбільш

мобільна частина). Тракційна травма плечового сплетення можлива при тяжкій фізичній праці, а також при певних видах спортивної діяльності (волейбол, теніс, важка атлетика, гребля). Розтягнення плечового сплетення супроводжується пошкодженням гематоневрального бар'єра, що дозволяє імунній системі безпосередньо контактувати з тканиною плечового сплетення з наступним розвитком автоімунних реакцій [10].

Роль генетичного чинника в генезі СПТ доводить наявність спадкового варіанта захворювання, що має автосомно-домінантний тип успадкування з неповною пенетрантністю гена (80 %) [25]. Більше ніж у половині пацієнтів зі спадковим варіантом СПТ фіксується точкова мутація або дуплікація гену SEPT9, що розташований на довгому плечі 17-ї хромосоми й кодує гуанозин-5'-трифосфатзв'язувальний білок (останній експресується в гліальних клітинах і бере участь у функціонуванні нейрогліального цитоскелета) [26].

Типова клінічна картина СПТ характеризується монофазним перебігом з гострим початком, варіабельним за часом періодом плато, повільним відновленням і різноманітними резидуальними явищами.

У 95 % пацієнтів захворювання маніфестує раптово у вигляді гострого болю [2]. Найчастіше біль виникає вночі (від чого пацієнт прокидається) або вранці після сну й суттєво збільшується протягом наступних декількох годин. Больовий синдром у перші доби захворювання є дуже інтенсивним, а іноді й нестерпним (до 10 балів за візуальною аналоговою шкалою). За своїми характеристиками біль пекучий, пронизуючий, пульсуючий. Залежності від того, які нерви вражаються, біль локалізується в надпліччі, плечі, у ділянці лопаток, у паховій ямці, по передній поверхні грудної клітки, але може поширюватися навіть у потилицю, шию, кисть. Біль є постійним, не залежить від положення тіла, рухів у шийному відділі хребта, кашлю і чхання (на відміну від первікальної радикулопатії). Біль посилюється вночі (часто позбавляє пацієнтів сну), при пальпації болючих ділянок і при рухах у плечовому суглобі. Натомість згинання руки в ліктьовому суглобі й приведення плеча до тулуба дещо зменшує біль (імовірно, за рахунок мінімізації активних рухів верхньої кінцівки) [27, 28].

Біль максимально виражений протягом першого тижня захворювання, після чого поступово зменшується [9, 13, 18, 29]. Тривалість інтенсивного больового синдрому в 90 % випадків не перевищує 2 місяців, однак у 5 % пацієнтів біль триває лише в межах однієї доби [2, 10].

Рухові розлади при СПТ завжди виникають на стороні болю. Час виникнення моторних порушень характеризується певною варіабельністю: у більшості пацієнтів парези м'язів плечового пояса й верхньої кінцівки виявляються в період зменшення болю (у кінці першого і протягом другого тижня захворювання), у третині випадків парези виникають уже на 1-шу — 2-гу добу [13, 30]. Однак необхідно відмітити, що в перші дні захворювання не завжди можна відразу виявити м'язову слабкість: через виражений біль пацієнт активно щадить руку.

Для СПТ характерна значна варіабельність ураження м'язів, навіть у межах іннервації одного нерва або одного корінця. У 70 % випадків вражаються м'язи, що іннервуються верхнім стовбуром плечового сплетення: передній зубчастий м'яз (довгий грудний нерв) з розвитком синдрому крилоподібної лопатки, надостний і підостний м'язи (надлопатковий нерв), дельтоподібний м'яз (аксиллярний нерв), двоголовий м'яз плеча (м'язово-шкірний нерв), великий і малий ромбоподібні м'язи (дорсальний нерв лопатки). Значно рідше вражаються триголовий м'яз плеча (променевий нерв), м'язи передпліччя (серединний і ліктьовий нерви) і м'язи кисті (передній і задній міжкісткові нерви). У 15 % випадків моторні розлади при СПТ виходять за межі плечового сплетення з ураженням груднино-ключично-соскоподібного й трапецієподібного м'язів (додатковий нерв), м'язів гортані (поворотний нерв гортані), діафрагми (діафрагмальний нерв) [31].

Чутливі волокна при СПТ у переважній кількості випадків уражаються меншою мірою порівняно з моторними. Сенсорні розлади у вигляді гіпестезій і/або парестезій розвиваються в 42–78 % пацієнтів (як правило, у період зменшення больового синдрому), мають плямистий характер і найчастіше локалізуються в ділянці дельтоподібного м'яза й по латеральній поверхні плеча [32].

Вегетативні порушення не є типовими для СПТ, але можуть виникати при ураженні нижнього стовбура плечового сплетення у вигляді набряку, порушень терморегуляції, гіпергідрозу, трофічних змін шкіри, нігтів і волосся на верхній кінцівці.

Близько 10 % випадків СПТ становить його спадковий варіант [2, 3, 33]. Клінічними відмінностями спадкового варіанта СПТ від ідіопатичного є велика частота рецидивів (75 проти 20 %), дебют захворювання в більш молодому віці (як правило, протягом другого десятиріччя життя), більш тяжкий клінічний перебіг захворювання, частий розвиток двобічного ураження плечового сплетення, часте втягнення в патологічний процес інших відділів периферичної нервової системи (навіть поперекового й крижового сплетень), вища ймовірність виникнення стійкого вираженого функціонального дефекту [21, 25, 26, 34].

Необхідно звернути увагу також на існування нетипових клінічних варіантів СПТ — безбольового й двобічного. Безбольовий варіант виникає в 4 % випадків СПТ, маніфестує гострими парезами м'язів плечового пояса й верхньої кінцівки, а біль виникає пізніше і є незначним порівняно з руховими розладами [2, 13]. У 20 % випадків СПТ перебігає з двобічним ураженням плечового сплетення (виникає одночасно з обох боків або з різницею в декілька діб), що характеризується вираженою асиметрією рухових і сенсорних порушень [2, 12, 34].

СПТ є діагнозом виключення. При підозрі на СПТ необхідно виключати травми, компресії і пухлини плечового сплетення, шийні компресійні радикулопатії, синдром грудного отвору, хвороби мотонейрона, поперековий мієліт, патологію плечового суглоба (ушкоджен-

ня ротаторної манжети плеча, адгезивний капсуліт, субакроміальний бурсит, остеоартрит, кальцинуючий тендиніт тощо), цервікальний спонділоз і спонділіт, пухлини лопатки, міофасціальний больовий синдром, міозити, костохондрит, хворобу Лайма, гострий інфаркт міокарда, тромбоемболію легеневої артерії, комплексний регіонарний больовий синдром.

Нейрофізіологічне обстеження є визначальним у підтвердженні діагнозу СПТ, однак воно набуває інформативності лише через 2–3 тижні від початку захворювання [11, 35]. Голкова електроміографія виявляє гостру денервацію у вигляді аксональної дегенерації (зниження тривалості й амплітуди потенціалів рухових одиниць) у поєднанні з фібриляціями й позитивними гострими хвилями і дозволяє оцінити їх ступінь і поширеність. Більше того, при динамічному спостереженні голкова електроміографія дає змогу відстежувати динаміку реіннервації [9, 30, 36].

Комп'ютерна томографія і магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів грудної клітки, шийного відділу хребта, плечового суглоба дозволяють виключити травматологічну й ортопедичну патологію, компресійні радикулопатії, брахіальні плексопатії (наприклад, рак верхівки легені із синдромом Панкоста).

У гострий період СПТ магнітно-резонансна нейрографія виявляє потовщення й гіперінтенсивність плечового сплетення на T2-зваженому режимі як наслідок демієлінізації, порушення гематоневрального бар'єра й розвитку інтерстиціального набряку [37, 38].

МРТ плечового пояса дозволяє встановити характерні зміни з боку скелетної мускулатури в різні строки після виникнення СПТ. У відновному періоді захворювання фіксуються ознаки денервації м'язів плечового пояса (передусім надостного, підостного й дельтоподібного) у вигляді гіперінтенсивності в T2-режимі (як прояв інтерстиціального набряку внаслідок зменшення м'язової скоротливості) [39]. У резидуальному періоді спостерігаються ознаки атрофії м'язів і їх ліпідної інфільтрації в T1-режимі у вигляді зменшення розмірів м'язів і посиленої їх посмугованості [40].

Лабораторні дослідження не є інформативними, окрім ситуацій, коли СПТ супроводжується вірусними захворюваннями. Усім пацієнтам із СПТ рекомендується виключати вірусний гепатит Е та вірус імунодефіциту людини. При СПТ склад спинномозкової рідини, як правило, не змінений, хоча описані поодинокі випадки незначного підвищення рівня білка, що пов'язують із залученням у патологічний процес проксимальних відділів спинномозкових нервів [6].

При рецидивах СПТ необхідне молекулярно-генетичне обстеження для виключення спадкового варіанта захворювання.

До цього часу не існує жодного методу лікування СПТ, що довів би свою ефективність у рандомізованих клінічних дослідженнях. Ретроспективний аналіз результатів відкритих неконтрольованих досліджень показав, що пероральний прийом преднізолону в дозі 60 мг протягом перших 2 тижнів захворювання асоціюється зі зменшенням тривалості й інтенсивності бо-

льового синдрому, а також зі збільшенням імовірності повного функціонального відновлення через 1 рік [3, 4]. Є окремі повідомлення про ефективність у гострому періоді СПТ пульс-терапії кортикостероїдами [41] і внутрішньовенного імуноглобуліну [24].

Важливе значення в менеджменті пацієнтів із СПТ посідає адекватне нівелювання больового синдрому, для чого використовують анальгетики, у тому числі наркотичні [9, 12, 38].

Як відомо, для лікування болю застосовується широкий спектр фармакологічних засобів, вибір яких має бути патогенетично обґрунтованим і клінічно ефективним. Останнім часом серед значної когорти препаратів, що застосовуються для лікування гострого болю, все більше виділяється декскетопрофен, який дає виражені протизапальні й анальгетичні ефекти [42].

Декскетопрофен являє собою водорозчинну сіль правообертального енантіомеру кетопрофену. Механізм дії декскетопрофену базується на пригніченні циклооксигеназної системи та, відповідно, зменшенні синтезу простагландинів. Зокрема, декскетопрофен у 5 разів активніше пригнічує циклооксигеназну активність, ніж рацемічний кетопрофен [43]. Оскільки декскетопрофен має більшу ліпофільність, ніж кетопрофен, він швидше всмоктується, має більш швидкий початок дії і сягає пікових концентрацій у плазмі вже через 15–45 хв [42, 44]. Крім того, декскетопрофен має подвійний анальгетичний механізм — блокує синтез простагландинів як на периферичному рівні (безпосередньо в місці ураження), так і в центральній нервовій системі, що запобігає процесам сенситизації і хронізації болю [45].

На сьогодні в Україні декскетопрофен випускається в трьох формах (розчин для ін'єкцій, таблетки та гель) виключно як препарат Сертофен. Саме наявність різних форм Сертофену (декскетопрофену) дозволяє використовувати препарат як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах, а також дає можливість проводити поступову протизапальну й протизапальну терапію з наступним переходом на місцеву форму.

Ін'єкційна форма Сертофену призначена для короткострокового (не більше ніж 2 дні) застосування в період гострого больового синдрому. Розчин для ін'єкцій можна вводити як внутрішньом'язово, так і внутрішньовенно (болюсно чи краплинно). Рекомендована ін'єкційна доза Сертофену для дорослих становить 50 мг кожні 8–12 год (максимальна добова доза препарату — 150 мг) [44, 46].

У подальшому рекомендується продовжити пероральний прийом препарату (1 таблетка Сертофену містить 25 мг декскетопрофену). Максимальна добова доза перорального Сертофену не повинна перевищувати 75 мг. Тривалість перорального прийому, як правило, становить не більше ніж 5 днів [44, 46].

Перевагою місцевого використання гелю Сертофен є досягнення високої місцевої концентрації декскетопрофену, тоді як концентрація в плазмі крові залишається на дуже низьких показниках. Сертофен гель рекомендується використовувати 2–3 рази на добу. Тривалість лікування не повинна перевищувати 7 днів.

У гострий період захворювання з метою зменшення больового синдрому також використовується іммобілізація верхньої кінцівки [2, 36].

При зменшенні больового синдрому активно застосовуються різноманітні методи фізичної реабілітації [6, 25, 27, 41]. При синдромі крилоподібної лопатки для запобігання розтягненню м'язів плечового пояса й розвитку нестабільності в плечовому суглобі, використовується спеціальний фіксатор лопатки [41], ортопедичні операції з метою фіксації лопатки, зокрема пересадка сухожилка великого грудного м'яза в ділянку нижнього кута лопатки [41].

Прогноз при СПТ залежить від ступеня аксонального ураження й процесів колатеральної реіннервації [2, 34]. Найкраще відновлення спостерігається при незначному аксональному пошкодженні, коли в плечовому сплетенні переважають процеси демієлінізації.

Загалом при СПТ наступні фактори асоціюються зі збільшеним ризиком тривалого больового синдрому й розвитком стійких функціональних обмежень: жіноча стать, біль і відсутність рухового відновлення протягом перших 3 місяців захворювання, ураження нижнього пучка плечового сплетення, спадковий варіант захворювання [2, 9, 10].

Функціональне відновлення після СПТ може тривати до 3 років. Швидше й краще відновлюються м'язи плечового пояса, дещо гірше — м'язи верхньої кінцівки, найгірше — діафрагмальний м'яз. Однак через 3 роки у двох третин пацієнтів є резидуальні явища у вигляді хронічного болю і/або рухових розладів різного ступеня вираженості, у половини пацієнтів — обмеження щоденної активності, у чверті пацієнтів — обмеження або втрата працездатності [10, 13, 47, 48].

Наявність стійкого функціонального дефекту після СПТ супроводжується ризиком розвитку вторинних ускладнень — патології плечового суглоба, міофасціальної дисфункції [10].

Необхідно відмітити, що хронічний біль у резидуальному періоді СПТ суттєво відрізняється від болю в гострому періоді захворювання і за своїм походженням є нейропатичним і/або м'язово-скелетним (унаслідок компенсаторного перенапруження неуражених м'язів плечового пояса, вторинної патології плечового суглоба) [10].

Отже, СПТ являє собою специфічний феномен, що має різноманітну етіологію і не повністю з'ясовані патогенетичні механізми. Клінічно СПТ проявляється гострим болем і периферичними парезами плечового пояса й верхньої кінцівки. Своєчасна діагностика СПТ захищає пацієнта від непотрібних діагностичних і лікувальних (у тому числі оперативних) заходів. Призначення адекватного лікування при СПТ асоціюється зі зменшенням тривалості й інтенсивності больового синдрому, а також зі збільшенням імовірності повного функціонального відновлення.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і 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. Parsonage M.J., Turner J.W.A. The shoulder girdle syndrome. *Lancet*. 1948. 1. 973-978.
2. van Alfen N., van Engelen B.G. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain*. 2006. 129(2). 438-450.
3. van Alfen N., van Engelen B.G., Hughes R.A. Treatment for idiopathic and hereditary neuralgic amyotrophy (brachial neuritis). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. (3). CD006976.
4. Seror P. Neuralgic amyotrophy. An update. *Joint Bone Spine*. 2017. 84. 153-158.
5. Beghi E., Kurland L.T., Mulder D.W., Nicolosi A. Brachial plexus neuropathy in the population of Rochester, Minnesota. *Ann. Neurol.* 1985. 18. 320-323.
6. Jeroen J., Van Eijk J., Groothuis J. Neuralgic amyotrophy: An update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Muscle & nerve*. 2016. 53(3). 337-350.
7. Miller J.D., Pruitt S., McDonald T.J. Acute brachial plexus neuritis: an uncommon cause of shoulder pain. *Am. Family Physician*. 2000. 62 (9). 2067-2072.
8. Ashworth N.L. Brachial neuritis. *eMedicine*. 2007. <http://www.emedicine.com/pmr/topic58.htm>.
9. Feinberg J.H., Radecki J. Parsonage Turner syndrome. *HSSJ*. 2010. 6. 199-205.
10. Van Alfen N. Reviews: clinical and pathophysiologic concepts of neuralgic amyotrophy. *Nat. Rev. Neurol.* 2011. 7. 315-321.
11. Rubin D.I. Neuralgic amyotrophy: clinical features and diagnostic evaluation. *Neurologist*. 2001. 7. 350-356.
12. Stutz C.M. Neuralgic amyotrophy: Parsonage Turner syndrome. *J. Hand Surg. Am.* 2010. 35(12). 2104-2106.
13. Tsairis P., Dyck P.J., Mulder D.W. Natural history of brachial plexus neuropathy. Report on 99 patients. *Arch. Neurol.* 1972. 7. 109-117.
14. Fibuch E.E., Mertz J., Geller B. Postoperative onset of idiopathic brachial neuritis. *Anesthesiology*. 1996. 84. 455-458.
15. Fong F., Illahi M. Neuralgic amyotrophy associated with Hepatitis E virus. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2009. 111. 193-195.
16. Scanvion Q., Perez T., Cassim F. Neuralgic amyotrophy triggered by Hepatitis E virus: a particular phenotype. *J. Neurol.* 2017. 264. 770-780.
17. Ismail I.I., Abdelnabi E.A., Al-Hashel J.Y., Alroughani R., Ahmed S.F. Neuralgic amyotrophy associated with COVID-19 infection: a case report and review of the literature. *J. Neurol. Sci.* 2021. 42. 2161-2165.
18. Subramony S.H. AAEE case report № 14: Neuralgic amyotrophy (acute brachial neuropathy). *Muscle & Nerve*. 1988. 11(1). 39-44.
19. Malmut R.I., Marques W., England J.D. Postsurgical idiopathic brachial neuritis. *Muscle & Nerve*. 1994. 17. 320-324.
20. Arts W.F., Busch H.F., Van Den Brand H.J. Hereditary neuralgic amyotrophy. Clinical, genetic, electrophysiological and histopathological studies. *J. Neurol. Sci.* 1983. 62. 261-279.
21. Pan Y., Wang S., Zheng D. Hourglasslike constrictions of peripheral nerve in the upper extremity: a clinical review and pathological study. *Neurosurgery*. 2014. 75. 10-22.
22. Suarez G.A., Giannini C., Bosch E.P. Immune brachial plexus neuropathy: suggestive evidence of an inflammatory-immune pathogenesis. *Neurology*. 1996. 46(2). 559-561.
23. Vriesendorp F.J., Dmytrenko G.S., Dietrich T. Anti-peripheral nerve myelin antibodies and terminal activation products of complement in serum of patients with acute brachial plexus neuropathy. *Arch. Neurol.* 1993. 50. 1301-1303.
24. Moriguchi K., Miyamoto K., Takada K. Four cases of anti-ganglioside antibody-positive neuralgic amyotrophy with good response to intravenous immunoglobulin infusion therapy. *J. Neuroimmunol.* 2011. 238(1-2). 107-109.
25. van Alfen N. The neuralgic amyotrophy consultation. *J. Neurol.* 2007. 254(6). 695-704.
26. Kuhlensbaumer G., Hannibal M.C., Nelis E. Mutations in SEPT9 cause hereditary neuralgic amyotrophy. *Nat. Genet.* 2005. 37. 1044-1046.
27. Sathasivam S., Lecky B., Manohar R. Neuralgic amyotrophy. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2008. 90(5). 550-553.
28. McCarty E., Tsairis P., Warren R. Brachial neuritis. *Clinic. Orthop. Relat. Res.* 1996. 368. 37-42.
29. Schott G.D. A chronic and painless form of brachial plexus neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1983. 46. 555-557.
30. Tjoumakaris F.P., Anakwenze O., Kancherla V. Neuralgic amyotrophy (Parsonage-Turner syndrome). *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2012. 20. 443-449.
31. Clarke C.J., Torrance E., McIntosh J. Neuralgic amyotrophy is not the most common neurologic disorder of the shoulder: a 78-month prospective study of 60 neurologic shoulder patients in a specialist shoulder clinic. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2016. 25(12). 1997-2004.
32. Cwik V.A., Wilbourn A.J., Rorick M. Acute brachial neuropathy: detailed EMG findings in a large series. *Muscle & Nerve*. 1990. 13(9). 859.
33. van Alfen N., Huisman W.J., Overeem S., van Engelen B.G., Zwarts M.J. Sensory nerve conduction studies in neuralgic amyotrophy. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2009. 88(11). 941-946.
34. Magee K.R., DeJong R.N. Paralytic brachial neuritis: discussion of clinical features with review of 23 cases. *JAMA*. 1960. 174. 1258-1262.
35. Hussey A.J., O'Brien C.P., Regan P.J. Parsonage Turner syndrome: Case report and literature review. *Hand*. 2007. 2(4). 218-221.
36. Smith C.C., Bevelacqua A.C. Challenging pain syndromes: Parsonage-Turner syndrome. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2014. 25. 265-277.
37. Park M.S., Kim D.H., Sung D.H. Magnetic resonance neurographic findings in classic idiopathic neuralgic amyotrophy in subacute stage: a report of four cases. *Ann. Rehabil. Med.* 2014. 38. 286-291.
38. Torres M.O., Gudlavalleti A., Mesfin F.B. Brachial plexitis (Parsonage Turner syndrome, brachial neuropathy, brachial radiculitis). *StatPearls*. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448114>.
39. Scalf R.E., Wenger D.E., Frick M.A., Mandrekar J.N., Adkins M.C. MRI findings of 26 patients with Parsonage-Turner syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 2007. 189(1). 39-44.
40. Gaskin C.M., Helms C.A. Parsonage-Turner syndrome: MR imaging findings and clinical information of 27 patients. *Radiology*. 2006. 240(2). 501-507.

41. Johnson N.E., Petraglia A.L., Huang J.H. Rapid resolution of severe neuralgic amyotrophy after treatment with corticosteroids and intravenous immunoglobulin. *Muscle & Nerve*. 2011. 44. 304-305.
42. Mauleón D., Artigas R., García M.L., Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*. 1996. 52(5). 24-46.
43. Rodriguez M.J., Arbos R.M., Amaro S.R. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert Rev. Neurother*. 2008. 8. 1625-1640.
44. Hanna M., Moon J.Y. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. *Curr. Med. Res Opin*. 2019. 35(2). 189-202.
45. Barbanoj M.J., Antonijoan R.M., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin. Pharmacokinet*. 2001. 40(4). 245-262.
46. Walczak J.S. Analgesic properties of dexketoprofen trometamol. *Pain Manag*. 2011. 1(5). 409-416.
47. Cup E.H., Ijspeert J., Janssen R.J. Residual complaints after neuralgic amyotrophy. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013. 94. 67-73.
48. van Alfen N., van der Werf S.P., van Engelen B.G. Long-term pain, fatigue, and impairment in neuralgic amyotrophy. *Arch. Phys. Med. Rehab*. 2009. 90. 435-439.

Отримано/Received 22. 11.2021

Рецензовано/Revised 01. 12.2021

Прийнято до друку/Accepted 06. 12.2021 ■

Information about author

I.I. Delva, MD, PhD, Associate Professor at the Department of neurology with neurosurgery and medical genetics, Poltava State Medical University of Ukrainian Health Ministry, e-mail: iryna.delva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2795-4897>

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.

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).

I.I. Delva

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Parsonage-Turner syndrome: principles of diagnosis and treatment

Abstract. Parsonage-Turner syndrome (PTS) is an acute non-traumatic multifocal pathology of the brachial plexus and its branches of unspecified origin. Among the etiological factors there are infectious, immune, mechanical, hereditary ones. PTS is characterized by a single-phase course with an acute onset, a variable plateau period, slow recovery and a variety of residual phenomena such as chronic pain and paresis. The disease manifests suddenly in the form of acute pain in the shoulder girdle and arm. Motor disorders occur after several days on the side of pain. In 70 % of cases, there is an involvement of muscles that are innervated by the upper trunk of the brachial plexus. When PTS is suspected, the following must be excluded: injuries, compressions and tumors of the brachial plexus, cervical compression radiculopathy, thoracic outlet syndrome, motor neuron disease, transverse myelitis, shoulder joint pathology, spondylosis, myofascial pain syndrome, costochondritis, acute myocardial infarction, pulmonary embolism, complex regional pain syndrome. Needle electromyography is crucial in confirming the diagnosis of PTS, but it becomes informative only 2–3 weeks after disease onset. Magnetic resonance imaging in the recovery period shows signs of muscle denervation in the shoulder

girdle, and in the residual period — signs of muscles atrophy and their lipid infiltration. To date, there is no treatment for PTS that has been shown to be effective in randomized clinical trials. Oral administration of prednisolone in the acute period of the disease is associated with pain decreasing and increasing of complete functional recovery likelihood. Management of patients with PTS must be provided with adequate relief of pain. Among the large number of non-steroidal anti-inflammatory drugs used for the treatment of acute pain, dexketoprofen is receiving increasing attention. The advantages of dexketoprofen are due to its high bioavailability, rapid onset of action, multilevel (peripheral as well as central) activity. Nowadays, in Ukraine, dexketoprofen is presented in 3 forms (solution for injection, tablets and gel) exclusively as a trade mark Sertofen. The presence of various forms of Sertofen (dexketoprofen) allows the use of the drug in both inpatient and outpatient settings, as well as makes it possible to carry out stepwise pain and anti-inflammatory therapy, followed by transition to the topical form. At reduction of a pain syndrome, physical rehabilitation, orthopedic surgeries are actively used for scapular fixation.

Keywords: Parsonage-Turner syndrome; diagnosis; treatment

Нейрокогнітивні порушення після COVID-19

Клінічна актуальність постковідного синдрому зумовлена високим ризиком дебюту мультисиндромального клінічного стану, що виникає на основі наявних хронічних захворювань. У патофізіологічній основі постковідного синдрому лежать імунітопосередковані реакції, що призводить до ураження судинного епітелію і клітинних мембран і виникнення широкого спектра патологічних станів — від цереброваскулярних порушень до автоімунних захворювань нервової системи, які супроводжуються нейрокогнітивними порушеннями. Попри те, що можна стверджувати, що існують значущі кореляції між факторами ризику ускладненого перебігу COVID-19 і ураженнями нервової системи, явище нейрокогнітивних розладів після коронавірусної інфекції залишається недослідженим. Брак досліджень щодо клінічних проявів нейрокогнітивних порушень, імовірно, пов'язаний зі спрямуванням основних ресурсів на розробку вакцини проти COVID-19. Які неврологічні розлади виникають після коронавірусної інфекції? На що скаржаться пацієнти з постковідним синдромом на прийомі в сімейного лікаря? Як сімейному лікарю правильно оцінити тяжкість нейрокогнітивних порушень? Що пропонує доказова медицина для лікування когнітивних порушень? Відповіді на ці та інші запитання надали нам під час інтерв'ю провідні фахівці у сфері неврології — Тамара Міщенко, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Віктор Холін, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, керівник з розробок і досліджень ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», і Світлана Кузнецова, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».



— Тамаро Сергіївно, перше запитання до вас: як часто і з якими наслідками для здоров'я стикається особа, яка перехворіла на COVID-19?

— Набутий клінічний досвід свідчить, що розлади нервової системи, які виникли під час COVID-19, не минають безслідно, а можуть тривати невизначений час. Відзначають розлади з боку як центральної, так і периферичної нервової і м'язової системи. Постковідний синдром характеризується виникненням нейрокогнітивних порушень різного ступеня тяжкості тривалістю ≥ 12 тиж. Залишкові психоневрологічні симптоми після коронавірусної інфекції зберігаються в 40–60 % пацієнтів.

— На що скаржаться пацієнти?

— Найчастіше пацієнти скаржаться на головний біль, запаморочення, порушення сну, загальну слабкість, втомлюваність, зниження пам'яті, уваги, тривожність. Проте всі ці ознаки не є специфічними й можуть супроводжувати інші патологічні стани. Після аналізу інформації щодо 431 051 пацієнта, які перехворіли на коронавірусну інфекцію, з біобанку Великої Британії стало зрозумілим, що зниження когнітивних функцій у пацієнтів з постковідним синдромом є ста-

тистично значущим симптомом. Аналіз за підгрупами показав, що такі порушення виникають не тільки в осіб похилого віку, але й у пацієнтів молодого й середнього віку.

— Хто входить до групи ризику щодо виникнення нейрокогнітивних порушень?

— На сьогодні виділено такі фактори ризику розвитку нейрокогнітивних порушень при COVID-19: тривале перебування пацієнтів у відділенні реанімації, штучна вентиляція легень, медикаментозна седация при гострому респіраторному дистрес-синдромі, похилий вік, цукровий діабет, ожиріння, наявність тривоги й депресії, когнітивних порушень перед захворюванням. Результати позитронно-емісійної томографії в пацієнтів із залишковими симптомами, які зберігалися > 3 тиж. після появи респіраторних симптомів, продемонстрували зниження метаболізму головного мозку в ділянці нюхової звивини, лімбічної і паралімбічної частки, стовбура головного мозку й мозочка.

— За якими патогенетичними механізмами розвиваються нейрокогнітивні порушення?

— Як свідчать дані експериментальних і клінічних досліджень, пошкодження головного мозку виникають не тільки за рахунок прямої дії вірусу на нервову тканину, але й унаслідок вірус-індукованого імунного зсуву, який призводить до виникнення нейро-

запалення. Гіперергічна імунна реакція, так званий цитокиновий шторм, призводить до неконтрольованого синтезу прозапальних цитокинів. У результаті виникає системне запалення, порушується проникність гематоенцефалічного бар'єра, пошкоджуються нейрони й гліальні клітини головного мозку. Серед інших імовірних патогенетичних механізмів розвитку нейрокогнітивних порушень підвищену увагу приділяють вірус-індукованій ендотеліальній дисфункції з послідовним розвитком коагулопатії і порушенням механізму тромбоутворення. Якщо в пацієнта вже є цереброваскулярні захворювання, то ризик виникнення або посилення нейрокогнітивних порушень зростає. З іншого боку, вірус SARS-CoV-2 спричиняє нейродегенеративні процеси, які становлять патогенетичну основу хвороби Альцгеймера і хвороби Паркінсона. Геномні дослідження, проведені в Інституті геномної медицини у м. Клівленд, США, показали вплив вірусу SARS-CoV-2 на кілька генів або шляхів, пов'язаних із нейрозапаленням і мікросудинними ушкодженнями головного мозку, які можуть призвести до нейрокогнітивних порушень, подібних до хвороби Альцгеймера. Передусім це порушення пам'яті, уповільнення швидкості обробки інформації, погіршення виконавчих функцій.

— **Яку діагностичну тактику обрати для виявлення нейрокогнітивних порушень?**

— Діагностика нейрокогнітивних порушень складається з опитування пацієнтів і їх рідних щодо погіршення здатності запам'ятовувати, концентрувати увагу, планувати тощо. Найбільш чутливим тестом для об'єктивізації нейрокогнітивних порушень залишається Монреальська шкала когнітивних порушень. Усіх пацієнтів, які перенесли COVID-19, рекомендовано протестувати на наявність тривожно-депресивного розладу, який теж може спричиняти нейрокогнітивні порушення.

— **Як лікувати постковідні нейрокогнітивні порушення з точки зору доказової медицини?**

— Лікування нейрокогнітивних порушень у пацієнтів, які перенесли COVID-19, має бути патогенетично обґрунтованим та індивідуальним. У цілому виокремлюють немедикаментозні й фармакологічні терапевтичні методи. Широкий спектр методів немедикаментозної терапії спрямований передусім на психоосвіту пацієнта і членів його сім'ї. З метою підвищення когнітивного резерву рекомендовано проводити когнітивні тренінги, розвивати соціальні зв'язки. Для зниження тривожності й рівня депресії рекомендовані виконання розумових і фізичних вправ, організація повсякденної активності, дотримання режиму і якості сну. Набувають популярності ароматерапія, музикотерапія, арттерапія, масаж, психотерапія.

— **Які можливості фармакотерапії застосовують для корекції постковідних нейрокогнітивних порушень?**

— Лікування пацієнтів, які перенесли COVID-19 і мають нейрокогнітивні порушення, включає профілактику повторного зараження, корекцію емо-

ційного стану, терапію щодо факторів серцево-судинного ризику, корекцію нейрокогнітивних порушень, лікування тривоги, депресії. Доцільно використовувати препарати з нейротрофічною дією, які мають достатню доказову базу. До таких лікарських засобів належать нейропептидні засоби — дієтична добавка Мемопрув і препарат Церебролізин®. При легких когнітивних порушеннях, особливо в осіб молодого й середнього віку, показано вживання Мемопруву. У хворих з помірними нейрокогнітивними порушеннями й деменцією доведена ефективність препарату Церебролізин®. Останній, крім позитивного впливу на нейрокогнітивну функцію, зменшує прояви астеничного синдрому, що й відзначають у більшості хворих, які перенесли COVID-19.

— **Вікторе Олександровичу, питання, яке б хотілося обговорити, стосується віку виникнення нейрокогнітивних порушень. Зазвичай такі зміни пов'язують зі старшим віком. Але з огляду на зростання частоти виявлення постковідних залишкових психоневрологічних симптомів складається враження, що когнітивні порушення за час пандемії помолодшали.**

— Дійсно, когнітивні порушення виникають зазвичай у більш зрілому віці — 50+. Але в умовах пандемії ми спостерігаємо зростання частоти когнітивних розладів у людей молодого віку, які скаржаться на порушення пам'яті й уваги.

— **Ризик нейрокогнітивної дисфункції вищий при ускладненому перебігу SARS-CoV-2. Але ж висока частота залишкових психоневрологічних симптомів свідчить, що від розвитку таких порушень не застраховані й пацієнти з легким або помірним перебігом респіраторної інфекції. Чи так це?**

— У тому-то й проблема, що тяжкий клінічний стан з необхідністю респіраторної підтримки в гострий період захворювання призводить до виникнення нейрокогнітивних розладів. Але на сьогодні в нас є науковий матеріал, який свідчить, що навіть легка форма COVID-19, коли пацієнт лікується амбулаторно, може мати когнітивні наслідки у вигляді когнітивних порушень. Справа в нейротропній природі коронавірусу. Проведено дослідження, під час якого із стовбурових клітин було утворено органоїд церебральної тканини людини. За умови інфікування вірусом SARS-CoV-2 у пробірці з анатомічним субстратом виявлено збільшення апоптозу клітин у 20 разів і зниження щільності синапсів субстрату на 70 %. А ми ж пам'ятаємо, що морфологічною базою когнітивних функцій є саме синаптична щільність тканини головного мозку й кількість нервових клітин. Зниження зазначених показників й призводить до погіршення пам'яті й проблем з концентрацією уваги.



— **Тобто всі особи, які перехворіли на коронавірусну інфекцію, незалежно від віку, знаходяться в групі ризику щодо виникнення когнітивних порушень?**

— Саме так, виникнення когнітивних порушень при COVID-19 не залежить ані від віку, ані від тяжкості респіраторних симптомів. Про це необхідно пам'ятати. У даному контексті хотів би навести результати дослідження, які опубліковані в авторитетному фаховому журналі «The Lancet Psychiatry». Досліджували частоту виникнення неврологічних і психіатричних наслідків через 6 міс. після виникнення гострих респіраторних симптомів будь-якого ступеня тяжкості. На жаль, виявлено, що через 6 міс. після перенесеної гострої респіраторної інфекції ризику розвитку інтракраніальної кровотечі, ішемічного інсульту, маніфесту симптомів деменції і розладів настрою значно підвищувалися. Відповідно, лікарям необхідно зважати на цей ризик, своєчасно лікувати залишкові симптоми й приділяти увагу реабілітації таких хворих.

— **Пацієнт із залишковими симптомами передусім звертається по допомогу до свого сімейного лікаря. Яку тактику обрати і на які ознаки слід звернути увагу сімейному лікарю?**

— На жаль, загальних рекомендацій щодо лікування й спостереження пацієнтів з постковідним синдромом на сьогодні не існує. Але, виходячи з патофізіологічних особливостей коронавірусної інфекції, лікар може моніторувати ризики, пов'язані з тромбоутворенням і хронічним запаленням. Спираючись на досвід нашої клініки, можу сказати, що в пацієнтів з постковідним синдромом тривалий час зберігаються високі лабораторні показники біомаркерів запалення — прозапальних цитокінів і С-реактивного білка.

— **Спираючись на свій досвід, скажіть, яка частота порушення когнітивної сфери після перенесеної коронавірусної інфекції?**

— Це питання, якому дослідники приділяють велику увагу. Майже в 40 % перехворілих відзначають труднощі з концентрацією уваги, зниження швидкості обробки інформації, складнощі запам'ятовування нещодавніх подій, порушення орієнтації. Як вже було зазначено, патофізіологія вікових змін когнітивних функцій пов'язана із судинними або нейродегенеративними порушеннями й розвитком нейрозапалення.

— **Яке прогностичне значення має комбінований патогенез нейрокогнітивного вірус-індукованого порушення? Як це впливає на щоденну практику сімейного лікаря?**

— Наприклад, коли ми говоримо про порушення пам'яті, то маємо на увазі переважно нейродегенеративні порушення. Загалом вірус-індуковані нейродегенеративні порушення призводять до виникнення симптомів, подібних до симптомів хвороби Альцгеймера. У цілому існують побоювання, що пандемія COVID-19 може стати тригерним фактором, який значуще підвищить частоту виявлення такої нейродегенеративної патології центральної нервової системи, як хвороба

Альцгеймера і хвороба Паркінсона, уже в найближчому майбутньому.

— **Якщо я правильно вас зрозуміла, то після пандемії респіраторної інфекції на людство очікує пандемія патології неврологічних порушень?**

— На жаль, саме так. Відомий факт підвищення частоти хвороби Паркінсона після пандемії «іспанки» в Європі на початку ХХ ст.

— **З огляду на таку приховану загрозу пандемії коронавірусної інфекції чи є ефективні лікувальні й профілактичні стратегії таких порушень?**

— На сьогодні стандарти лікування постковідного синдрому відсутні, а лікування спрямовано на патогенетичні ланки — фармакокорекцію судинних і нейродегенеративних порушень, проявів нейрозапалення, нормалізацію реологічних і коагуляційних процесів, стану ендотелію. Щоб вчасно виявляти погіршення пам'яті або концентрації уваги, важливо приділяти увагу навчанню пацієнтів. До речі, колеги-психіатри свідчать про зростання частоти тривожно-депресивних розладів за час пандемії, що також пов'язано з порушеннями когнітивної сфери.

— **Більшість пацієнтів спочатку звертаються до лікаря амбулаторії. На що має звернути увагу сімейний лікар?**

— Передусім це уважне ставлення до скарг пацієнта, які уможливають виявлення коморбідних станів. Потім необхідно звернути увагу на стан пам'яті й уваги, а також на можливість виконувати свої професійні обов'язки.

— **Коли необхідно звертатися по фахову медичну допомогу?**

— Якщо пацієнт звертається через 3–4 міс. після одужання зі скаргами на погіршення когнітивних функцій, що порушують або навіть унеможливають виконання професійних обов'язків, саме на цьому етапі необхідно визначити стан пацієнта й призначити необхідні дослідження. Самостійно постковідні неврологічні порушення не минають.

— **Які методи дослідження є найбільш інформативними в такому випадку?**

— Спираючись на власний досвід, скажу, що для виявлення погіршення когнітивних функцій найбільш ефективно застосовувати скринінгові нескладні й швидкі тести. Хоча таке тестування триває не більше ніж 10 хв, воно дуже інформативне.

— **А про які саме тести йдеться?**

— Наприклад, про вже згадану моєю колегою Монреальську шкалу оцінки когнітивних порушень — МОСА-тест. Ще можу порекомендувати скринінговий тест під назвою Mini-Cog. Результати Mini-Cog підкажуть, чи є необхідність проводити поглиблене дослідження в пацієнта з погіршенням нейрокогнітивних функцій. Слід зазначити важливість дотримання методики проведення тестів, бо від результату залежить призначення адекватного лікування. Без терапії нейрокогнітивний дефіцит наростає, що може призвести до деменції. Отже, залишати

пацієнта з нейрокогнітивними порушеннями сам на сам дуже небезпечно.

— **У пацієнтів після гострої фази респіраторної інфекції одна з поширених скарг — на «туман у голові», що значуще погіршує якість життя людини. Яка лікувальна тактика виправдана в такому випадку?**

— Дійсно, таку скаргу відзначають часто. Це такий стан, коли людина не відчуває ясності мислення, не може планувати побутові й професійні справи, те, що в звичайному стані робить автоматично. І якщо здорова людина може робити дві речі водночас, то пацієнт з «туманом у голові» скаржитися на втрату такої здатності й швидку втомлюваність. Люди скаржаться на неможливість працювати за комп'ютером, слідувати за якимись процесами, аналізувати. В умовах інституту ми застосовуємо ті препарати, які рекомендовані для лікування початкових і помірних симптомів вікозалежних когнітивних порушень. Поширеним засобом при лікуванні деменції залишається нейропептидний препарат Церебралізін®. Механізм дії нейропептидів спрямований на регуляцію метаболізму в нейронах, завдяки чому стабілізується стан нейронів та уповільнюється процес апоптозу нервових клітин. Крім того, застосування нейропептидів зумовлює підвищення синаптичної щільності головного мозку й нейротрансмітерної активності, що позитивно впливає на сигнальні шляхи. У результаті застосування нейропептидних препаратів покращується пам'ять, зростає здатність до концентрації уваги, орієнтації в просторі. Нижчі терапевтичні дози препарату зарекомендували свою ефективність у пацієнтів із астеничним синдромом. Однак з огляду на багатофакторність неврологічних порушень і нейротропність SARS-CoV-2 це лише один з лікувальних підходів. Спеціалісти нашого інституту намагаються віднайти комплексний підхід до лікування таких пацієнтів.

— **Практичне питання, яке завжди цікавить лікаря: яка тривалість курсу застосування нейропептидних препаратів?**

— Зазвичай курс лікування розпочинається з інфузій препарату Церебралізін®, кількість яких залежить від клінічних характеристик пацієнтів, найчастіше це 10–15 інфузій. Після виписки з лікарні пацієнту можна рекомендувати пероральну форму пептидергічного засобу — Мемопрув. Якщо стисло, то Мемопрув — похідне препарату Церебралізін®. Це високотехнологічний пероральний нейропептид, вироблений відповідно до стандартизованого біотехнологічного процесу в сертифікованих умовах, який являє собою унікальну комбінацію нейропептиду N-PEP-12 і амінокислот. Він зумовлює широкий спектр біологічної активності, зокрема моделювання росту нервів у центральній нервовій системі. До того ж проведені дослідження засвідчили високий профіль безпеки Мемопруву, тому пероральні нейропептиди рекомендовані для лікування нейродегенеративних захворювань у 30 країнах. Як приклад наведу результати дослідження¹ щодо покращення клінічного стану в пацієнтів інтервенційної групи за шкалою оцінки тяжкості хвороби Альцгеймера порівняно з контрольною групою. Зокрема, після застосування пероральної форми нейропептидів у пацієнтів покращилися результати ADAS-Cog, тесту на увагу (підкреслення і/або викреслювання літер), тесту на запам'ятовування цифр.

— **Яка тривалість застосування пероральних форм нейропептидів?**

— Пероральну форму нейропептидів можна застосовувати протягом 1–3 міс. На фоні прийому препарату виникають позитивні ефекти: люди можуть ефективно працювати за комп'ютером, зникає «мозковий туман», відновлюється пам'ять і покращується концентрація уваги. Важливо, що якість життя покращується до доквідного рівня. На сьогодні комплексна лікувальна стратегія досить добре зарекомендувала себе в лікуванні постковідних когнітивних порушень і використовується нами в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

— **Світлано Михайлівно, які ефекти зумовлює Церебралізін® при реабілітації пацієнтів після інсульту?**

— За останні два роки Церебралізін® був включений до рекомендацій з нейрореабілітації після інсульту провідних країн, референтних для України: Австрія (2018 р.), Польща (2019 р.), Німеччина і Канада (2020 р.), і рекомендацій Європейської академії неврології і Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EAN/EFNS) у 2021 р. Спеціалісти нашого відділення за кілька десятиріч накопичили багатий досвід застосування цього препарату в реабілітації після інсульту. Клінічна ефективність нейропептидів передусім пов'язана з особливостями фармакодинаміки препарату. Церебралізін® позитивно впливає на енергетику головного мозку, що, у свою чергу, зумовлює розширення мозкових судин і покращує живлення нервових клітин. Цікаво, що ми виявили розбіжності дії препарату при інсульті в правій і лівій півкулі головного мозку. Це можна пояснити різною біохімічною і нейротрансмітерною активністю півкуль. Більше того: від того, яка куля уражена, залежить тривалість курсу лікування. Таким же шляхом ми встановили, що відновлення відбувається швидше в пацієнтів з ішемічним ураженням лівої півкулі.

— **У яких ще клінічних ситуаціях або при яких станах можливе ефективне застосування нейропептидних препаратів?**

— Слід зазначити, що інсульт — не єдине показання до застосування нейропептидів. Церебралізін® зарекомендував себе як ефективний засіб уповільнення когнітивних порушень, пов'язаних із фізіологічним старінням. Що він дає? В Інституті геронтології проведено комплексний аналіз дії препарату Церебралізін® у хворих на цереброваску-



¹Crook T.H., Ferris S.H., Alvarez X.A. et al. Effects of N-PEP-12 on memory among older adults. Int. Clin. Psychopharmacol. 2005. 20(2). 97–100. doi: 10.1097/00004850-200503000-00006.

лярну патологію (атеросклеротичний інсульт). Встановлено, що Церебролізин® чинить мультимодальну дію, гармонізує біоелектричну активність головного мозку (знижує потужність повільних ритмів) на тлі підвищення потужності основного ритму електроенцефалограми — альфа-ритму. Підвищується реактивність головного мозку. Також зазначено, що Церебролізин® чинить вазоактивну дію, покращуючи кровотік в окремих судинах каротидного й вертебробазиллярного басейну. У результаті виникає можливість уповільнення вікової нейрокогнітивної дисфункції. Профілактичний курс становить 10–15 інфузій, але обов'язково під контролем енцефалограми й швидкості мозкового кровотоку.

— **Які переваги, на ваш погляд, у перорального нейропептиду Мемопрув?**

— Передусім винайдення пероральної форми уможливило застосування нейропептидних препаратів в амбулаторних умовах. По-друге, це зручність вживання, що означає більшу прихильність пацієнта до лікування. По-третє, біологічне походження Мемопруву забезпечує задовільну спорідненість із таргетними клітинами й швидку дію. У результаті використання Мемопруву доведено покращуються пам'ять, сон і настрій. Особис-

то я часто рекомендую вживати Мемопрув пацієнтам після інсульту в комбінації з ноотропними препаратами, які впливають на інші медіаторні системи. Однак основним показанням до вживання Мемопруву залишається профілактика старіння й полегшення вікозалежних когнітивних порушень. Ми вирішили провести власне дослідження можливих ефектів цієї дієтичної добавки при фізіологічному старінні. На сьогодні група моїх колег вживає Мемопрув щоранку. Вже через 1 міс. очікуємо на перші результати.

— **З якого віку можна порекомендувати активне вживання Мемопруву?**

— Починати вживання Мемопруву можна з молодого віку, але все залежить від конкретних обставин. Зокрема, це виправдано навіть у 18-річної людини, якщо вона перенесла травму або в неї обтяжлива генетика. Я називаю такі засоби фізіологічними.

**Інтерв'ю провела Юлія Жарікова,
світлина люб'язно надані Т. Міщенко,
В. Холіним і С. Кузнецовою**

*Уперше надруковано у виданні «Український
медичний часопис», XI/XII 2021, 6(146);
www.umj.com.ua ■*

UDC 616.833.185-008.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.8.2021.250820>

V.A. Vodopianov, O.S. Strelchenko, V.V. Malyshev, M.Yu. Krivonos, M.Yu. Kosse, D.P. Demydenko
Donetsk National Medical University of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Mariupol, Ukraine

Features of autonomic disorders in patients with COVID-19

Abstract. *The spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused a pandemic; there are no effective treatments and vaccines for now. COVID-19 also greatly affects many organs and systems of the body, including the heart, intestines, kidneys and brain, despite the fact that pneumonia and pulmonary dysfunction usually predominate in the clinical picture. The study of statistics, structure of morbidity and mechanisms of organ and system disorders in patients with COVID-19 revealed the main pattern: no matter what organ or system is damaged, the disrupted autonomic nervous system affects the outcomes of coronavirus infection. As a result, various biomarkers and conceptual theories have been identified the analysis and generalization of which intensified the need to determine a strategy for the prevention and treatment of autonomic disorders.*

Keywords: *literature review; pandemic; COVID-19; autonomic disorders; extended autonomic system; stress*

The role of the COVID-19 infection in autonomic disorders

During the year of the pandemic, morbidity and mortality statistics increased significantly. Acute cardiovascular diseases and suicides are at the forefront [1–5], and there are still no approved antiviral drugs or effective long-term vaccines to control coronavirus disease 2019 (COVID-19). However, to address this problem around the world, to counter the pandemic, serious efforts have been made [6–9].

This required the genomic characterization of a new human pathogenic coronavirus isolated from a patient with severe acute respiratory syndrome after visiting Wuhan in 2019 [10, 11]. After that, deep metagenomic sequencing and polymerase chain reaction have become fundamental for studying infection of a severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the mechanisms of its mutation, as well as the creation of drugs based on genetic engineering [12–16].

In a healthy person, the stability of the internal environment tends to homeostasis. Homeostasis is not a result but

a goal of the whole organism. All organs and systems aim at this [17, 18].

The disease leads to a shift in homeostasis, which is named allostasis in the concepts of integrative physiology. An example of homeostasis can be normotonia of the autonomic nervous system (ANS) (Fig. 1a). Allostasis is a shift of curves for oppositely operating effectors of sympathetic (SNS) and parasympathetic nervous systems (PNS) that leads to regulation of the changeable variable autonomic nervous system at other levels (Fig. 1b).

Purpose: to analyze the pathogenetic features of the autonomic nervous system lesion by coronavirus infection to identify patterns that could predict the disease course and improve treatment.

Evolution of views on stress management

In the process of regulating homeostasis, the main role belongs to neurohumoral regulation, which determines the response to stress. For the first time, stress conceptualization as a non-specific organism reaction to an external stimulus was proposed by Hans Selye as a “general adaptation syn-

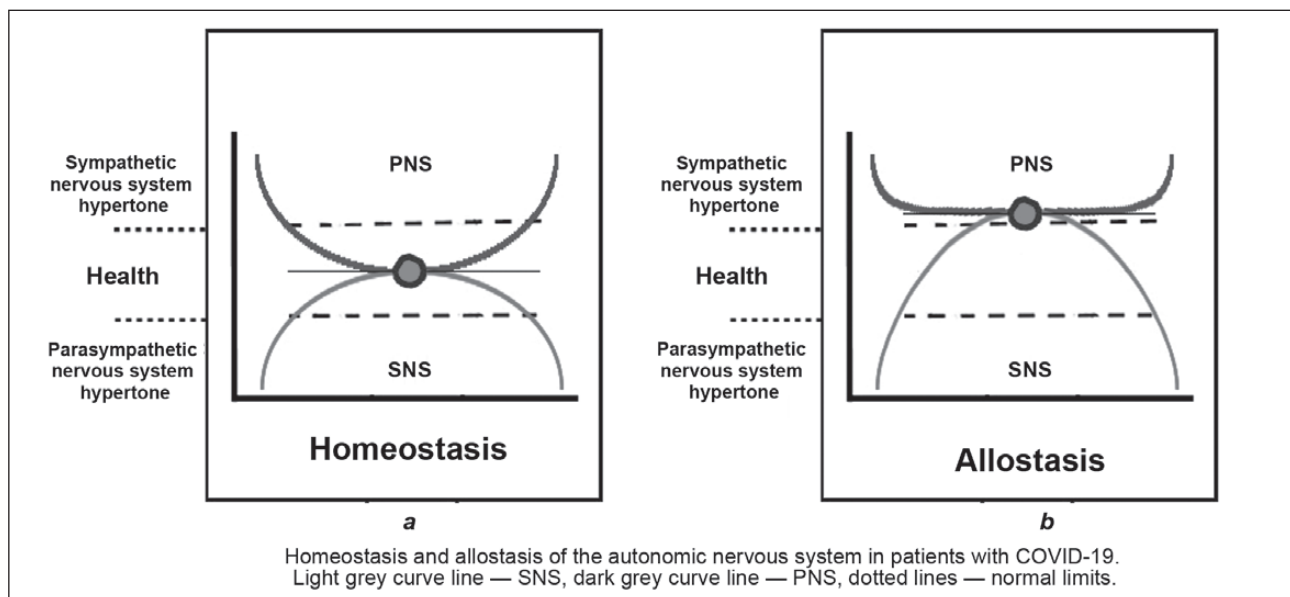


Figure 1. Autonomic nervous system regulation

drome" (1950). It included stages such as anxiety, resistance and exhaustion [19, 20].

In the 1990s after the proposed theory of the central stress system existence, which would cause activation of a stress syndrome, George Chrousos and Philip Gold of the US National Institutes of Health were the first who proposed the concept of integration of the autonomic nervous system and humoral mechanisms in the regulation of the central stress system components (Fig. 2) [21, 22].

In the short term, activation of this system can greatly shift homeostasis toward allostasis, which can be important for survival in critical situations, without consequences for the body. Long-term activation of ANS in cases that do not threaten human life will cause damage, depleting the body resources [23, 24].

As the preconditions for understanding the problem of autonomic disorders appeared in the early stages of treating patients with COVID-19, researchers began to worry about a more detailed study of what is traditionally named the autonomic nervous system, consisting of parasympathetic nervous system, sympathetic nervous system and intestinal nervous system. Increasing the meaning of the term "autonomic", they brought to the fore neuroendocrine and neuroimmune systems [22, 23]. Thus, researchers introduced the term "extended autonomic system" (EAS) using some integrative concepts of physiology — homeostasis, allostasis and stress based on which the main assumption was made about the existence of biomarkers of EAS activation [23] (Fig. 3).

Ways of coronavirus infection migration

Numerous researchers suggest that such a massive spread of SARS-CoV-2 and severe autonomic nervous system disorders may be due to its high neurotropism. During the review of various independent scientific studies, two groups of patients were identified depending on the neurological and pathogenetic features [25–31].

The first group consisted of patients in whom SARS-CoV-2 migrated into the brain through the blood penetrating the blood-brain barrier [30–36]. The generalization of the results in this group correlates with SARS-CoV-2 effect on the renin-angiotensin system (RAS) through angiotensin-converting enzyme [37, 40]. Under these conditions, there is often a positive feedback loop between RAS activation and tonic enhancement of ef-

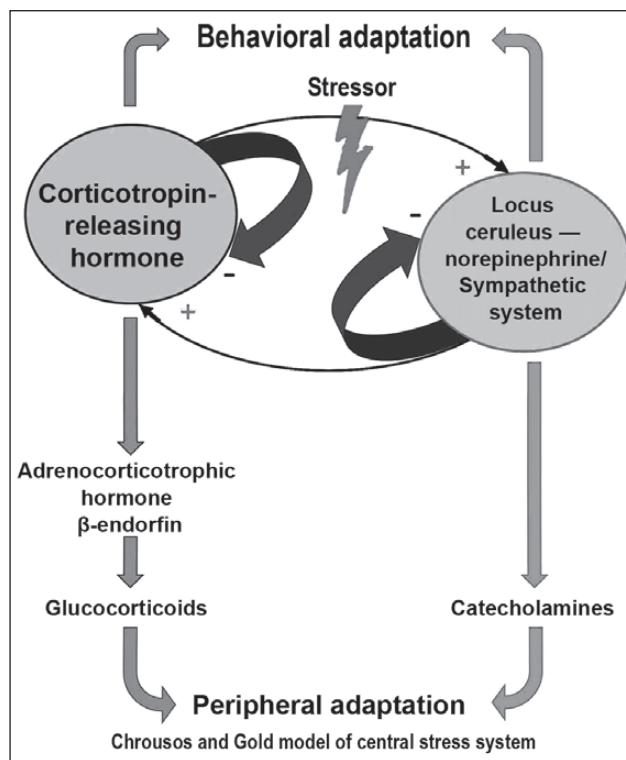


Figure 2. Central stress system of humoral mechanisms

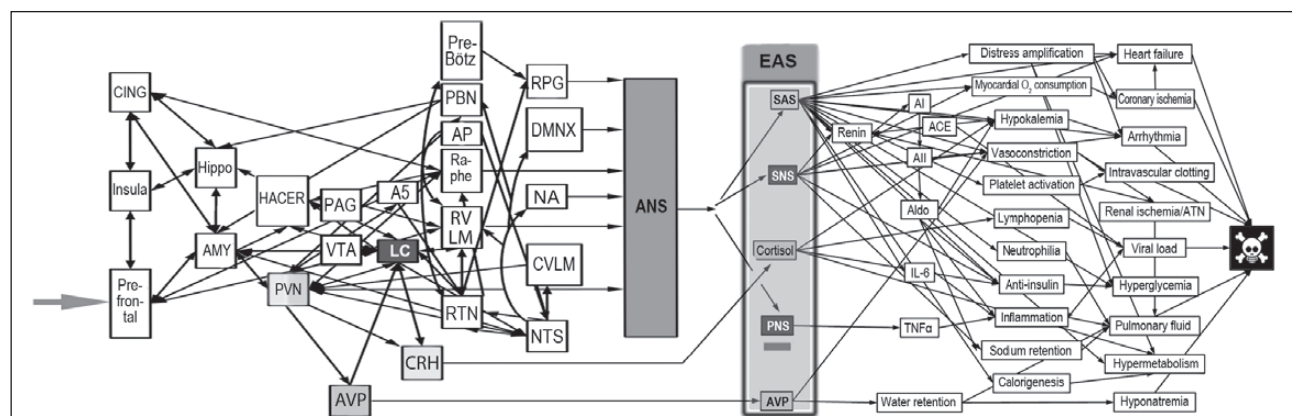


Figure 3. Central stress system and EAS

Notes: there is a traditional model of the central stress system regulated by the central ANS (reproduced with permission from the American College of Physicians) on the left side of the scheme; on the right side, there is EAS, consisting of 5 effector components and ending with factors contributing to critical illness or death. A grey bar below PNS may indicate suppression of the PNS. CING – cingulate cortex; AMY – amygdala; Hippo – hippocampus; PVN – paraventricular nucleus of the hypothalamus; HACER – hypothalamic area controlling emotional responses; AVP – arginine vasopressin (same as anti); CRH – corticotropin-releasing hormone; VTA – ventral tegmental area; PAG – periaqueductal gray; LC – locus ceruleus; A5 – A5 noradrenergic cell group; RTN – retrotrapezoid nucleus; RVLM – rostral ventrolateral medulla; AP – area postrema; PBN – parabrachial nucleus; Pre-Btz – pre-Btzinger complex; NTS – nucleus tractus solitarius; CVLM – caudal ventrolateral medulla; NA – nucleus ambiguus; DMNX – dorsal motor nucleus of the vagus nerve; RPg – respiratory pattern generator; ACTH – adrenocorticotrophic hormone (corticotropin); SNS – sympathetic noradrenergic system (norepinephrine); SAS – sympathetic adrenergic system (adrenaline); PNS – parasympathetic nervous system (acetylcholine); AI – angiotensin I; ACE – angiotensin-converting enzyme; AngII – angiotensin II; Aldo – aldosterone; ATN – acute tubular necrosis; IL-6 – interleukin 6; TNFα – tumor necrosis factor alpha.

ferent sympathetic nerve activity. Increased sympathetic activity may stimulate RAS activation, which may further stimulate sympathetic activity (Díaz et al., 2020; Guan et al., 2020; Hoffmann et al., 2020).

The second group included patients with the parasympathetic central nervous system disorders due to possible increased neurotropism, mainly of the vagus nerve and the olfactory bulb. This correlates with the data from other works, which put forward a different route of coronavirus infection migration, directly through the nerve trunks of the vagus nerve and the olfactory bulb [41–44].

Normally, when stimulating chemoreceptors and mechanoreceptors of these nerves, signals are transmitted to the brain stem through the glossopharyngeal nerve and vagus nerve, converging in the NTS. Then signals go to the somatosensory cortex and other higher brain centers, which provide interoception of the internal environment of the body. The processing of these signals in the cerebral cortex causes feelings such as hunger, shortness of breath, or dyspnea [44–48].

Patients with coronavirus infection are likely to have the inhibition of processing these signals.

A randomized, blind, placebo-controlled study of healthy people with non-invasive transcutaneous vagus nerve stimulation indicates a decreasing release of inflammatory cytokines, which provides an anti-inflammatory effect [46–49].

Thus, the pathogenesis of COVID-19 and the proposed theories of SARS-CoV-2 penetration into the brain can be imagined as a homeostasis shift towards the sympathetic ner-

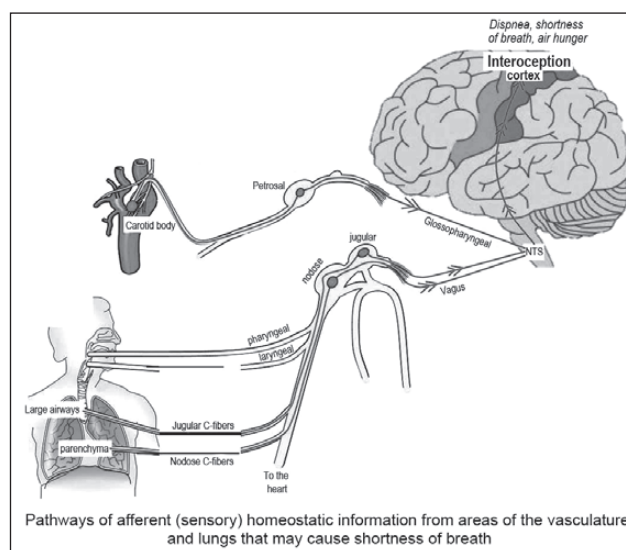


Figure 4. The role of the vagus nerve in the neurophysiology of dyspnea

vous system (Fig. 4) where the SNS and PNS disorders are observed, but pathogenetic links and severity of violations are still not known.

Conclusions

1. The study of the autonomic nervous system disorders confirms the proposed theories of the two main routes of coronavirus infection migration.
2. The proposed new approaches to the correction of autonomic disorders in patients with COVID-19 using non-

invasive transcutaneous stimulation need to be correlated with the RAS system study.

3. The results of independent studies confirm the possible neurotropism of the virus by two pathways of migration to the central structures of the brain.

The prospect of further study of ANS disorders in patients with coronavirus infection is to identify the priority routes of coronavirus infection migration, as well as the severity of damage to the autonomic nervous system, which would make it possible to predict and improve treatment outcomes compared to standard methods of treating patients with COVID-19.

References

1. Lucas Böttcher, Maria R. D'Orsogna, Tom Chou. Using excess deaths and testing statistics to improve estimates of COVID-19 mortalities. *medRxiv*. 2021. Preprint. doi: 10.1101/2021.01.10.21249524.
2. Andrea Ganna. Mapping the human genetic architecture of COVID-19 by worldwide meta-analysis. *The COVID-19 Host Genetics Initiative*. *medRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.03.10.21252820.
3. Bismark Singh. International comparisons of COVID-19 deaths in the presence of comorbidities require uniform mortality coding guidelines. *International Journal of Epidemiology*. 2021. 50(2). 373-377. doi: 10.1093/ije/dyaa276.
4. Mike K.P. So, Amanda M.Y. Chu, Agnes Tiwari, Jacky N.L. Chan. On topological properties of COVID-19: predicting and assessing pandemic risk with network statistics. *SoSci. Rep*. 2021. 11. 5112. doi: 10.1038/s41598-021-84094-z.
5. Офіційний сайт Всесвітньої організації охорони здоров'я. Оперативна статистична інформація [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.who.int/>.
6. David Hillus, Tatjana Schwarz, Pinkus Tober-Lau, Kanika Vanshylla, Hana Hastor, Charlotte Thibeault et al. Safety, reactivity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med*. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00357-X.
7. Pinkus Tober-Lau, Tatjana Schwarz, Kanika Vanshylla, David Hillus, Henning Gruell et al., the EICOV/COVIM Study Group. Long-term immunogenicity of BNT162b2 vaccination in older people and younger health-care workers. *Lancet Respir. Med*. 2021. 9(11). E104-E105. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00456-2.
8. Gregory Milne, Thomas Hames, Chris Scotton, Nick Gent, Alexander Johnsen, Roy M. Anderson et al. Does infection with or vaccination against SARS-CoV-2 lead to lasting immunity? *Lancet Respir. Med*. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00407-0.
9. Intikhab Alam, Allan Kamau, Maxat Kulmanov, Stefan T. Arold, Takashi Gojobori, Arnab Pain, Carlos M. Duarte. Functional pangenome analysis provides insights into the origin, function and pathways to therapy of SARS-CoV-2 coronavirus. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.17.952895.
10. Jasper Fuk-Woo Chan, Kin-Hang Kok, Zheng Zhu, Hin Chu, Kelvin Kai-Wang To, Shuofeng Yuan et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes Infect.* 2020. 9(1). 221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.
11. Emily C.W. Hung, Stephen S.C. Chim, Paul K.S. Chan, Yu K. Tong, Enders K.O. Ng, Rossa W.K. et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin. Chem*. 2003. 49(12). 2108-2109. doi: 10.1373/clinchem.2003.025437.
12. Caner Bagci, David Bryant, Banu Cetinkaya, Daniel H. Huson. Microbial phylogenetic context using phylogenetic outlines. *Genome Biology and Evolution*. 2021. 13(9). doi: 10.1093/gbe/evab213.
13. Jian-Yu Jiao, Lan Liu, Zheng-Shuang Hua, Bao-Zhu Fang, En-Min Zhou, Nimaichand Salam et al. Microbial dark matter coming to light: challenges and opportunities. *National Science Review*. 2021. 8(3). doi: 10.1093/nsr/nwaa280.
14. Рекомендації ВООЗ щодо діагностування COVID-19. Режим доступу: <https://www.who.int/ru/news/item/29-01-2021-who-publishes-new-essential-diagnostics-list-and-urges-countries-to-prioritize-investments-in-testing>
15. ВОЗ: геномное секвенирование SARS-CoV-2 для целей общественного здравоохранения. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338483/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1-rus.pdf
16. Selye H. Stress without distress. *New American Library*. New York, 1974. 193.
17. Nicolaidis N.C., Kyratzi E., Lamprokostopoulou A., Chrousos G.P., Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015. 22(1-2). 6-19. doi: 10.1159/000362736.
18. Cantor D., Ramsden E. Stress, shock, and adaptation in the twentieth century. Rochester (NY): University of Rochester Press, 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK189532/?report=classic>
19. Sternberg E.M., Chrousos G.P., Wilder R.L. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann. Intern. Med*. 1992. 117. 854-866.
20. Agorastos Agorastos, Nicolaidis Nicolas C., Bozikas Vasilios P., Chrousos George P., Panagiota Pervanidou. Multilevel interactions of stress and circadian system: implications for traumatic stress. *Journal Frontiers in Psychiatry*. 2020. 10. 1003. doi: 10.3389/fpsyt.2019.01003.
21. Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *J. Am. Med. Assoc*. 1992. 267. 1244-1252.
22. Chigr F., Rachidi F., Tardivel C. Modulation of orexigenic and anorexigenic peptides gene expression in the rat DVC and hypothalamus by acute immobilization stress. *Front. Cell. Neurosci*. 2014. 8. 198. doi: 10.3389/fncel.2014.00198.
23. Goldstein D.S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin. Auton. Res*. 2020. 30. 299-315. doi: 10.1007/s10286-020-00714-0.
24. Elizabeth O. Johnson, Themis C. Kamilaris, George P. Chrousos, Philip W. Gold. Mechanisms of stress: A dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1992. 6(2). 115-130. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80175-7.
25. Yeshun Wu, Xiaolin Xu, Zijun Chen, Jiahao Duan, Kenji Hashimoto, Ling Yang et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Behavior and Immunity*. 2020. 87. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
26. Filatov A., Sharma P., Hindi F., Espinosa P.S. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. 2020. 12(3). e7352. doi: 10.7759/cureus.7352.
27. Del Rio Rodrigo, Marcus Noah J., Inestrosa Nibaldo C. Potential role of autonomic dysfunction in COVID-19 morbidity and mortality. *Frontiers in Physiology*. 2020. 11. 1248. doi: 10.3389/fphys.2020.561749.

28. Peter W. Abel, Michael T. Piascik. Introduction to autonomic nervous system drugs. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 7th ed. 2017. 71-81. doi: 10.1016/B978-0-323-39307-2.00005-9.
29. Ling Mao, Huijuan Jin, Mengdie Wang, Yu Hu, Shengcai Chen, Quanwei He et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients 2020 with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020. 77(6). 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
30. Isaac H. Solomon, Erica Normandin, Shamik Bhattacharyya, Shibani S. Mukerji, Ahya S. Ali, Gordon Adams et al. Neuropathological features of COVID-19. *N. Engl. J. Med*. 2020. 383. 989-992. doi: 10.1056/NEJMc2019373.
31. González-Duarte A., Norcliffe-Kaufmann L. Is "happy hypoxia" in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin. Auton Res*. 2020. 30. 331-333. doi: 10.1007/s10286-020-00715-z.
32. Consuelo Gutiérrez-Ortiz, Antonio Méndez-Guerrero, Sara Rodrigo-Rey, Eduardo San Pedro-Murillo, Laura Bermejo-Guerrero, Ricardo Gordo-Mañas et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020. 95(5). doi: 10.1212/WNL.00000000000009619.
33. Sharifian-Dorche M., Huot P., Oshero M., Wen D., Savariano A., Giacomini P.S. et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *Neurol. Sci*. 2020. 417(117085). doi: 10.1016/j.jns.2020.117085.
34. Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: a literature review. *Travel Med. Infect. Dis*. 2008. 6(3). 114-24. doi: 10.1016/j.tmaid.2008.03.003.
35. Yeshun Wu, Xiaolin Xu, Zijun Chen, Jiahao Duan, Kenji Hashimoto, Ling Yang et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior and Immunity*. 2020. 87. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
36. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020. 395(10223). 507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
37. Ghazal Aghagholi, Benjamin Gallo Marin, Nicole J. Katchur, Franz Chaves-Sell, Wael F. Asaad, Sarah A. Murphy. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: a review. *Neurocrit. Care*. 2021. 34. 1062-1071. doi: 10.1007/s12028-020-01049-4.
38. Fatiha Chigr, Mohamed Merzouki, Mohamed Najimi. Autonomic brain centers and pathophysiology of COVID-19. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020. 11(11). 1520-1522. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00265.
39. Melanie Dani, Andreas Dirksen, Patricia Taraborrelli, Miriam Torocastro, Dimitrios Panagopoulos, Richard Sutton et al. Autonomic dysfunction in "long COVID": rationale, physiology and management strategies. *Clin. Med*. 2021. 21(1). e63-67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896.
40. Sata Yusuke, Head Geoffrey A., Denton Kate, May Clive N., Schlaich Markus P.J. Role of the sympathetic nervous system and its modulation in renal hypertension. *Frontiers in Medicine*. 2018. 5. 82. doi: 10.3389/fmed.2018.00082.
41. Gustavo C. Román, Peter S. Spencer, Jacques Reis, Alain Buguet, Mostafa El Alaoui Faris, Sarosh M. et al. The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020. 414(116884). doi: 10.1016/j.jns.2020.116884.
42. Jerome R. Lechien, Carlos M. Chiesa-Estomba, Daniele R. De Sisti, Mihaela Horoi, Serge D. Le Bon, Alexandra Rodriguez et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2020. 277. 2251-2261 doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
43. Stuart J. McDougall, Michael C. Andresen. Independent transmission of convergent visceral primary afferents in the solitary tract nucleus. *J. Neurophysiol*. 2013. 109(2). 507-517. doi: 10.1152/jn.00726.2012.
44. Alberto Paniz-Mondolfi, Clare Bryce, Zachary Grimes, Ronald E. Gordon, Jason Reidy, John Lednicki et al. Central nervous system involvement by severe respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol*. 2020. 92(7). 699-702. doi: 10.1002/jmv.25915.
45. Martin C.R., Osadchiy V., Kalani A., Mayer E.A. The brain-gut-microbiome axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2018. 6(2). 133-48. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
46. Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. Vagal tone: effects on sensitivity, motility, and inflammation. *Neurogastroenterology & Motility*. 2016. 28(4). 455-62. doi: 10.1111/nmo.12817.
47. Imanuel Lerman, Richard Hauger, Linda Sorkin, James Proudfoot, Bryan Davis, Andy Huang et al. Noninvasive transcutaneous vagus nerve stimulation decreases whole blood culture-derived cytokines and chemokines: a randomized, blinded, healthy control pilot trial. *Neuromodulator*. 2016. 19. 283-290. doi: 10.1111/ner.12398.
48. Breit Sigrid, Kupferberg Aleksandra, Rogler Gerhard, Hasler Gregor. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *J. Frontiers in Psychiatry*. 2018. 9. 44. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00044.
49. Hočevár A., Tomšič M., Praprotnik S., Hojnik M., Kveder T., Rozman B. Parasympathetic nervous system dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Electronic Journal Article*. 2003. 62(8). 702-704. doi: 10.1136/ard.62.8.702.

Received 28.10.2021

Revised 10.11.2021

Accepted 15.11.2021 ■

Information about authors

Vladimir Vodopianov, MD, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine 3, Donetsk National Medical University, Donetsk region, Mariupol, Ukraine, e-mail: minnstry@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-0678-3259>

Strelchenko Olena, MD, PhD, Assistant at the Department of Neurology and Neurosurgery, Donetsk National Medical University, Donetsk region, Mariupol, Ukraine, e-mail: es1244@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-0401-4106>

Malyshev Vladislav, MD, Assistant at the Department of Internal Medicine 3, Donetsk National Medical University, Donetsk region, Mariupol, Ukraine, e-mail: malishevvl@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0979-0016>

Krivoson Mikola, MD, Assistant at the Department of Internal Medicine 3, Donetsk National Medical University, Donetsk region, Mariupol, Ukraine, e-mail: Nikvitaskin15@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6972-6238>

Mariia Kosse, MD, Assistant at the Department of Internal Medicine, Donetsk National Medical University, Donetsk region, Mariupol, Ukraine, e-mail: kosse.maria18@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5352-9683>

Demydenko Dariia, MD, Assistant at the Department of Internal Medicine 3, Donetsk National Medical University, Donetsk region, Mariupol, Ukraine, e-mail: dariademidenco@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4950-1941>

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. This study was performed by the own costs of authors.

Authors' contribution. This article is the result of the consensus of all the listed authors via email and phone. V.A. Vodopianov worked on collecting and processing data, reviewing the literature, writing and editing an article. O.S. Strelchenko, V.V. Malyshev, D.P. Demydenko, M.Yu. Krivonos, M.Yu. Kosse coordinated the meetings, made a valuable contribution to the experience of maintaining the registry and patients' database, coordinated work with the editors of the International Neurological Journal. All authors provided materials for the scientific content of the article and presented bibliographic references, suggestions and corrections.

Водоп'янов В.А., Стрельченко Е.С., Малишев В.В., Кривонос М.Ю., Коссе М.Ю., Демиденко Д.П.
ДУ «Донецький національний медичний університет НАМН України», м. Маріуполь, Україна

Особенности вегетативных расстройств у больных COVID-19

Резюме. Поширення коронавірусної інфекції 2019 (COVID-19) спричинило пандемію, ефективних методів лікування й вакцин поки що немає. COVID-19 значною мірою впливає на багато органів і систем організму, включаючи серце, кишечник, нирки та мозок, незважаючи на те, що зазвичай у клінічній картині переважають пневмонія і легенева дисфункція. При вивченні статистики, структури захворюваності та механізмів порушення органів та систем у хворих на COVID-19 виявлено головну закономірність: який

би орган або система не були пошкоджені, вегетативна нервова система обов'язково буде порушуватися, а це впливатиме на результат перебігу коронавірусної інфекції. У зв'язку з цим були виявлені різні біомаркери та концептуальні теорії, при аналізі та узагальненні яких назріла необхідність визначити стратегію профілактики та лікування вегетативних порушень.

Ключові слова: огляд літератури; пандемія; COVID-19; вегетативні розлади; розширена автономна система; стрес

УДК 616.89:612.821.8:616.9-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.8.2021.250821>

Стаднік С.М.

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

Психоемоційні розлади у пацієнтів з коронавірусною інфекцією: питання лікування

Резюме. У роботі подані результати вивчення динаміки тривожно-депресивної симптоматики, когнітивної дисфункції та якості життя 107 пацієнтів з коронавірусною інфекцією (COVID-19) на фоні терапії антидепресантами. Пацієнти були розподілені на 3 групи: 1-ша група (n = 38) — пацієнти отримували стандартну терапію в комбінації з флуоксетином; 2-га група (n = 42) — пацієнти отримували стандартну терапію в комбінації з сертраліном; 3-тя група (контрольна, n = 27) — пацієнти отримували стандартну терапію без додаткового призначення антидепресантів. Встановлено, що при клінічно однорідних початкових даних застосування у пацієнтів з COVID-19 флуоксетину і сертраліну призвело до позитивних змін тривожно-депресивної і когнітивної симптоматики. Зниження рівня депресивної симптоматики корелювало з поліпшенням якості життя пацієнтів. Сертралін має кращу клінічну ефективність у лікуванні пацієнтів з тривожно-депресивними розладами на фоні COVID-19, а також задовільну безпеку і переносимість порівняно з флуоксетином. Отже, сертралін може бути рекомендований для терапії коморбідних тривожно-депресивних розладів при COVID-19.

Ключові слова: коронавірусна інфекція; депресія; когнітивні розлади; якість життя; антидепресанти

Пандемія коронавірусної інфекції (COVID-19) суттєво змінила психологічний фон, що впливає на здоров'я населення багатьох країн. Передусім йдеться про дію несподіваних, тривалих і комплексних психотравматичних чинників із високим ступенем невизначеності в оцінюванні розвитку ситуації, що впливають на адаптацію населення. Потреба швидкої психологічної перебудови в цих умовах з руйнуванням запланованого, появою нових вимог і завдань призвела до напруженості та тривоги у суспільстві.

Відомо, що в нормі тривога і страх мають захисний характер, мобілізуючи організм через активацію центральної нервової, ендокринної та імунної систем. В умовах загальної стресової ситуації переважають саме адаптаційні варіанти. Проте при особливій вираженості, тривалості та індивідуальній значущості психічні травми спричиняють розвиток тривожних, стресових і депресивних розладів [1].

Досі не зрозуміло, чи є основною причиною потенційних психічних розладів самі віруси або імунна від-

повідь на них. Інтерес становить той факт, що інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6 і фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-α) (цитокіни, які беруть участь в імунній відповіді проти грипу) підсилюють активацію системи «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» [2–5]. Інтерферон альфа також бере участь в імунній відповіді. Добре відомим побічним ефектом цього цитокіну є індукція депресивного розладу [6].

Цитокіни спричиняють виснаження триптофану, який є попередником серотоніну. Вони стимулюють індоламін-2,3-діоксигеназу, яка перетворює триптофан у кінуренін, що робить його недоступним для синтезу серотоніну [7, 8]. Є докази того, що зниження рівня триптофану і, відповідно, серотоніну відіграє роль у патогенезі депресивних розладів [9]. Під час вивчення можливості безпосереднього впливу вірусів на мозок з розвитком емоційних розладів необхідно брати до уваги той факт, що як віруси грипу, так і коронавіруси є потенційно нейротропними і були виділені з центральної нервової системи [10–14].

Масштаби психологічного дистресу у суспільстві, пов'язаного з пандемією коронавірусної інфекції, першими визначили китайські дослідники [15]. На початку пандемії майже у половини опитаних відзначалися помірні і виражені ознаки депресивних (16,5 %) або тривожних (28,8 %) розладів. Під час повторного опитування (через 4 тижні) не виявлено вірогідного зниження показників, що свідчить про стабільність цих реакцій. Найчастіше тривожно-депресивні стани спостерігалися у респондентів, які раніше мали ті чи інші психічні розлади [1].

Результати іншого інтернет-опитування населення Китаю ($n = 7236$) показали домінування симптомів генералізованого тривожного розладу (35,1 %) у популяції. Часто також спостерігалися симптоми депресії (20,1 %) і порушення сну (18,2 %). Психічні порушення частіше спостерігалися у молодому віці (до 35 років) [16].

Дослідження предикторів тривожних станів, які розвинулися у початковий період пандемії коронавірусної інфекції у Нідерландах у березні 2020 року, показало значення психологічних чинників фіксації на власному здоров'ї та ймовірності інфікування близьких, насамперед похилого віку. Окрім того, значним негативним предиктором розвитку тривоги був постійний пошук інформації у медіа-ресурсах, зокрема на радіо, телебаченні та в Інтернеті. Автори роблять висновки, що чим більше є загрозової, невизначеної і водночас сенсаційної інформації у медіа-ресурсах, тим більший ризик тривожних станів серед населення [17].

Виражений дистрес, що проявляється тривожною і депресивною симптоматикою, виявлено також у квітні 2020 року серед 6500 жителів Німеччини. Серед населення вираженість дистресу, визначеного за допомогою шкали PHQ-4, виявилася у 2,4 раза вище від нормальних показників [1]. Близько половини опитаних були фіксовані на повторних думках про можливі негативні наслідки пандемії. Водночас власний досвід контактів з інфекцією мав меншу значущість, ніж психологічні та соціальні чинники, які провокують симптоми тривоги і депресії.

Впевненість у своїх можливостях контролювати ситуацію, пов'язану з пандемією, соціальна підтримка і достатня інформованість щодо варіантів отримання допомоги у зв'язку з інфекцією були значущими захисними чинниками, що попереджають тривогу [18].

Дослідження поширеності симптомів психічних розладів серед дорослого населення США ($n = 5470$) у квітні — травні 2020 року показало, що є як мінімум одна ознака у 40,9 % респондентів. Серед них домінували симптоми тривожних розладів (25,5 %), які спостерігалися у 3 рази частіше, ніж за аналогічний період минулого року; ознаки депресії (24,3 %; у 4 рази частіше, ніж торік), розладів, пов'язаних з психічною травмою або стресором (26,3 %), а також початок або загострення залежностей від психоактивних речовин, зокрема й алкоголю (13,3 %). Окрім того, відзначено високу поширеність суїцидальних думок (10,7 %), які спостерігалися у 2 рази частіше, ніж за попередній рік, і

були найбільш значущими для населення молодого віку (18–24 роки; 25,5 %). Загалом ознаки психічних розладів частіше спостерігалися серед населення молодого віку, яке не мало постійної зайнятості і доходів, а також мало в минулому психічні розлади [1, 19].

Метааналіз 17 досліджень симптомів тривожних і депресивних розладів серед населення різних країн вперше проведений іранськими вченими [20]. В аналізованих роботах використовували переважно шкалу стресу, тривоги і депресії (DASS-21). Частота тривоги відзначена у 31,9 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 27,5–36,7), дещо частіше депресії — у 33,7 % (95% ДІ 27,5–40,6) і стресового стану — у 29,6 % (95% ДІ 24,3–35,4). Найбільша частота тривоги і депресії відзначена в азіатських країнах — 32,9 % (95% ДІ 28,2–37,9) і 35,3 % (95% ДІ 27,3–44,1), в Європі — стресового стану — 31,9 % (95% ДІ 23,1–42,2).

Порівняння психічного здоров'я до і після початку пандемії проведено у Великій Британії із застосуванням інтернет-опитування з використанням скринінгової шкали, яка визначає вираженість дистресу (GHQ-12), серед 42 330 респондентів. Під час порівняння з результатами опитувань 2018–2019 років відзначено збільшення середніх популяційних показників шкали з 11,5 (95% ДІ 11,3–11,6) до 12,6 (95% ДІ 12,5–12,8) у період ізоляції у квітні 2020 року. Найвираженіший дистрес відзначений у безробітних, незайнятих, а також у респондентів з низьким доходом. Під час аналізу статеві вікових відмінностей найбільша вираженість дистресу виявлена у жінок молодого (16–24 роки) віку (44 %; 95% ДІ 39,2–48,9) [21].

Попередні результати показують, що наявний тривожний або депресивний розлад практично не впливає на ризик зараження коронавірусною інфекцією. Результати національного дослідження у Південній Кореї показали подібні результати показників інфікування коронавірусною інфекцією серед хворих на психічні розлади і серед психічно здорових. Пацієнти з психічними розладами мали дещо гірший прогноз щодо результатів інфекції (відношення шансів 1,27; 95% ДІ 1,01–1,66). Серед пацієнтів з вираженими психічними розладами, переважно з психозами, ризик негативних наслідків виявився набагато (у 2,3 раза) вищим, ніж у психічно здорових [1, 22].

Дослідження, проведене у Китаї у березні 2020 року ($n = 2168$), показало, що найчастіше проблеми психічного здоров'я виявлялися серед працівників охорони здоров'я, ніж серед тих, хто працює в інших галузях [23]. Зокрема, частіше спостерігалися безсоння (38,4 % проти 30,5 %, $p < 0,01$), тривога (13,0 % проти 8,5 %, $p < 0,01$), депресія (12,2 % проти 9,5 %, $p = 0,04$), соматизація (1,6 % проти 0,4 %, $p < 0,01$), нав'язливість (5,3 % проти 2,2 %, $p < 0,01$). На розвиток симптомів психічного розладу впливали такі чинники: контакти з хворими на коронавірусну інфекцію, наявне хронічне соматичне захворювання і жіноча стать.

Онлайн-скринінг за валідними шкалами й опитувальниками серед більш ніж 18 тис. осіб в Італії, які перебували на карантині протягом 3–4 тижнів, у пері-

од епідемічного піку COVID-19 (26 березня — 5 квітня 2020 р.), свідчить, що клінічно значущі симптоми розладу адаптації спостерігалися у 21,8 % опитаних, тривоги — у 20,8 %, депресії — у 17,3 % і безсоння — у 7,3 % [24].

У період коронавірусної інфекції чинники індивідуального психологічного захисту і чинники ризику отримали особливу значущість для профілактики розладів тривожно-депресивного спектра. До захисних механізмів сьогодні належить так звана пружність, що містить комплекс соціальних, психологічних і біологічних чинників, які дають змогу запобігти розвитку психічної патології у разі впливу психічних травм. Цей комплекс охоплює індивідуальні психологічні чинники (соціально залученість та експресивність, позитивну самооцінку, нормальний інтелект), стійкі сімейні зв'язки і зовнішню систему підтримки (робота, навчання, церква) [25]. У період ізоляції найбільш значущими чинниками пружності у 5000 жителів Європи були: позитивний стиль оцінки ситуації, швидке подолання стресової ситуації і сприйнята соціальна підтримка [26]. У німецькому дослідженні до захисних чинників, які запобігають тривозі, віднесені впевненість у своїх можливостях контролювати ситуацію, пов'язану з пандемією; наявна соціальна підтримка і достатня інформація щодо можливості отримати допомогу у зв'язку із захворюванням [18]. Серед негативних чинників, які спонукають до тривожних станів, виокремлені високий рівень нейротизму і пригнічення негативних емоцій [26].

Можливо припустити, що суттєву частку виявлених серед населення ознак тривожних і депресивних розладів слід зарахувати до нормальних стресових реакцій, які здійснюють адаптивну функцію. Проте результати досліджень динаміки призначення психофармакологічних препаратів у США у лютому — березні 2020 р. [27] свідчать про серйозніший вплив комплексної і тривалої психічної травми. Протягом місяця відзначено суттєве (на 21 %) збільшення призначення психофармакологічних препаратів, переважно протитривожних (на 34 %) і антидепресивних (на 18 %), що побічно свідчить про збільшення частоти тривожних і депресивних розладів у популяції.

Великою практичною значущістю вирізняється ретроспективне мультицентрове дослідження прогнозу перебігу коронавірусної інфекції залежно від застосування антидепресантів, проведене у Франції. Результати дослідження (n = 9509) показують вірогідно менший ризик несприятливої динаміки інфекції із потребою інтубації і смертельним наслідком під час лікування психічних розладів антидепресантами з груп селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) (флуоксетин, есциталопрам) і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (венлафаксин). Позитивний вплив антидепресантів автори пояснюють встановленим останніми роками протизапальним, а також можливим противірусним ефектом сучасних антидепресантів [1, 28].

Виходить, очевидно, що в умовах пандемії COVID-19 і швидкого погіршення епідеміологічної

обстановки, введення карантинних заходів створюються умови для різкого погіршення психічного здоров'я широкого кола осіб з групи ризику. Маніфестація або загострення психічних захворювань так само сприяють поширенню вірусної інфекції та пов'язані з частішим розвитком соматичних ускладнень і несприятливим прогнозом.

Практичною проблемою, яка потребує найшвидшого розв'язання, стає підбір ефективних психофармакологічних засобів для лікування психічних розладів, зважаючи на потребу їх поєднання із противірусними препаратами у соматично ослаблених COVID-19 пацієнтів. Якщо є потреба проведення терапії вірусного захворювання, слід оцінювати психічний стан хворого та ризик ймовірного загострення симптоматики у разі відміни терапії або зниження дози. При низькій ймовірності швидкого загострення, з огляду на високе додаткове медикаментозне навантаження, — зменшити дози препаратів. У разі високого ризику загострення слід брати до уваги вираженість соматичних симптомів COVID-19 і можливі лікарські взаємодії [29].

Вибір психофармакологічного препарату повинен визначатися спектром його соматотропної активності і побічними ефектами та враховувати соматичний стан пацієнта. Усі психотропні засоби слід призначати у суворій відповідності з наявними показаннями і протипоказаннями, з дотриманням встановленого режиму доз, а також з урахуванням вікових особливостей. Коли бракує репрезентативних даних в даний час, автори тематичних публікацій звертають увагу на вже відомі особливості дії і лікарські взаємодії психотропних засобів [29–34].

Під час проведення психофармакотерапії пацієнтам з COVID-19 лікарі повинні уважно оцінювати потенційні користь і ризики її застосування в аспекті використання препаратів з мінімально вираженою побічною дією, особливо на дихальну функцію, і можливі несприятливі лікарські взаємодії, при ретельному контролі соматичного стану хворих.

Вважається, що для лікування депресій придатні будь-які антидепресанти [35–38]. Одним із сучасних препаратів, який можна рекомендувати для застосування у загальномедичній практиці, є сертралін, який належить до класу СИЗС.

Сертралін — антидепресант, потужний специфічний інгібітор зворотного захоплення серотоніну у нейронах. Він має дуже малий вплив на зворотне захоплення норадреналіну і дофаміну. У терапевтичних дозах сертралін блокує захоплення серотоніну у тромбоцитах людини. Він не має стимулювальної, седативної або антихолінергічної дії. Завдяки селективному пригніченню захоплення серотоніну сертралін не посилює адренергічну активність. Сертралін не має спорідненості до мускаринових (холінергічних), серотонінергічних, дофамінергічних, адренергічних, гістамінергічних рецепторів, ГАМК-рецепторів або бензодіазепінових рецепторів [39]. Ще однією важливою перевагою сертраліну є його слабка блокувальна дія на ізоферменти печінки (цитохроми P450IID6, P450IA2 і P450IIA4), які

беруть участь у біотрансформації соматотропних препаратів, що знижує ризик небажаної лікарської взаємодії. Загальна ефективність у разі застосування сертраліну коливається від 51,7 до 75 % [40].

Останнім часом опубліковані дані про те, що деякі антидепресанти можуть модулювати прозапальні цитокіни [41]. R.J. Tynan et al. виявили, що у мікроглії, що її стимулює ліпополісахарид, сертралін інгібував продукцію прозапальних ФНП- α [42]. У дослідженні M. Sitges et al. продемонстрована здатність сертраліну знижувати базальну експресію прозапальних цитокінів IL-1b та ФНП- α у гіпокампі [43]. Це свідчить про протизапальну дію сертраліну на мозок.

З моменту появи сертраліну в 1990 році проведено велику кількість порівняльних досліджень цього препарату з іншими антидепресантами. Сертралін має високу ефективність, яку можна порівняти з такою у трициклічних антидепресантів, але водночас відрізняється значно кращою переносимістю і вищим профілем безпеки [44, 45]. З порівняння препаратів з групи СИЗЗС між собою була виявлена їх ефективність, водночас сертралін характеризувався кращою переносимістю порівняно з рештою препаратів групи СИЗЗС [46]. Профіль побічних дій також суттєво відрізняється у різних препаратів групи СИЗЗС. Застосування СИЗЗС супроводжується істотно меншою кількістю антимускаринових ефектів, водночас частіше спостерігаються шлунково-кишкові та психостимулювальні ефекти [47].

Сертралін досить широко використовують під час лікування депресій у пацієнтів загальносоматичної системи останні кілька років. Коло показань до застосування препарату істотно розширилося. Окрім ендогенних депресій, сертралін ефективний і при депресіях іншого генезу, зокрема, при різноманітних психогенно зумовлених депресивних станах, депресіях в межах органічних захворювань, а також при депресивних розладах в межах хронічних соматичних захворювань, що до сьогодні практично не вивчали. Вивчення ефективності, безпеки та переносимості сертраліну у лікуванні афективних розладів і насамперед депресивних розладів у пацієнтів з коронавірусною інфекцією є неодмінною ланкою у з'ясуванні повноти клінічного ефекту препарату.

Мета дослідження — порівняльне вивчення динаміки показників тривожно-депресивної симптоматики, когнітивної дисфункції та якості життя (ЯЖ), а також наявних побічних ефектів у хворих з коронавірусною інфекцією під впливом лікування антидепресантами (флуоксетин і сертралін).

Обстежено 107 пацієнтів, із них 77 (72 %) чоловіків і 30 (28 %) жінок, віком від 25 до 80 років (середній вік — $55,8 \pm 6,4$ року), з коронавірусною інфекцією, госпіталізованих у інфекційну клініку Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів) протягом 2020–2021 років.

У дослідження залучали пацієнтів з тривожно-депресивними розладами, які дали письмову інформовану згоду на участь у ньому. Критеріями виключення були: коморбідність депресивного епізоду з гострим психо-

тичним станом; тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (артеріальний тиск 180/115 мм рт.ст. і вище до початку терапії); будь-які клінічно значущі декомпенсовані захворювання нирок, печінки, серцево-судинної, дихальної систем; органічні захворювання центральної нервової системи; гіперчутливість до досліджуваних препаратів. Для пацієнтів, які приймали будь-які психотропні препарати до початку дослідження, проводили 7-денний період «вимивання» («wash out»).

Пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша група ($n = 38$) — пацієнти отримували традиційну стандартну терапію з флуоксетином в дозі 20–40 мг/добу; 2-га група ($n = 42$) — пацієнти отримували традиційну стандартну терапію з сертраліном в дозі 50–100 мг/добу; 3-тя група (контрольна, $n = 27$) — пацієнти отримували традиційну стандартну терапію без додаткового призначення антидепресантів. Флуоксетин був обраний препаратом для порівняння як антидепресант з групи СИЗЗС, що найбільш часто виписують хворим. На початку дослідження не виявили вірогідних відмінностей між групами за віком, статтю, наявністю асоційованих соматичних захворювань, чинників ризику серцево-судинних ускладнень і психосоціальних чинників. Фармакотерапію коронавірусної хвороби здійснювали відповідно до клінічних рекомендацій.

Тривалість дослідження становила 6 місяців. Анкетування пацієнтів проводили на початку терапії, через 21 день, 3 і 6 місяців від початку лікування. На кожному етапі оцінювали клініко-функціональний стан і психоемоційний статус пацієнтів. У ці ж дні протягом усього дослідження реєстрували всі небажані явища (НЯ) із зазначенням їх тяжкості, часу виникнення і тривалості.

Критеріями ефективності терапії як флуоксетином, так і сертраліном були відсутність протягом періоду спостереження екзацерабацій і виражених побічних ефектів, що потребують відміни препарату.

Завершили дослідження 102 пацієнти. Троє пацієнтів вибули у зв'язку із відмовою від подальшої участі у дослідженні, двоє пацієнтів — у зв'язку із розвитком НЯ на 3-й день терапії.

Під час діагностики психопатологічних розладів використовували психометричні шкали: госпітальну шкалу депресії і тривоги (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), опитувальник депресії Бека (Beck Depression Inventory — BDI), шкалу особистісної (OT) і реактивної тривожності (РТ) Спілбергера — Ханіна. З метою оцінки когнітивних функцій використовували Коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE) (Folstein M. et al., 1975); таблиці Шульге (Блейхер В.М., 2002) — для визначення сенсомоторних реакцій, ефективності роботи; тест Лурія (показники 5 безпосередніх відтворень і одного відстроченого) (Лурія А.Р., 1969) — для оцінки оперативної і короткочасної слухомовленнєвої пам'яті, якості відтворення.

Оцінку якості життя проводили з використанням опитувальника «Medical Outcomes Study Short Form» (MOS) SF-36, розробленого Бостонським інститутом здоров'я. Опитувальник містить шкали, що відобра-

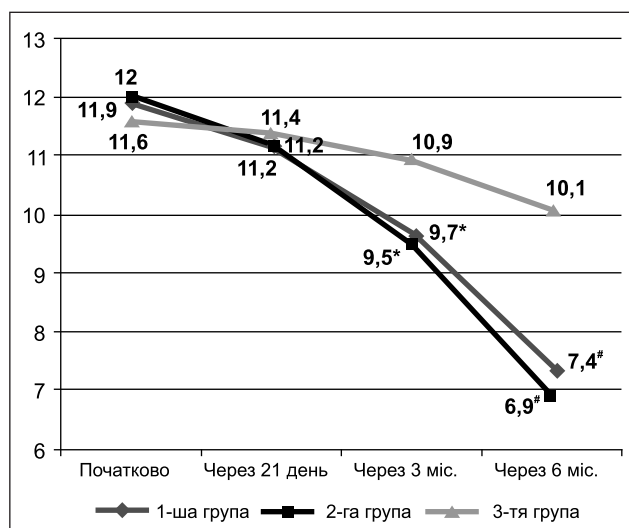


Рисунок 1. Динаміка рівня депресії за шкалою HADS

Примітки: тут і далі: різниці вірогідні порівняно з початковими показниками: * — $p < 0,05$; # — $p < 0,001$.

жають різні аспекти ЯЖ, і два комплексних показники «Фізичний компонент здоров'я» і «Психологічний компонент здоров'я».

У дослідженні використовували пакети прикладних програм Statistica for Windows v. 8.0 (StatSoft Inc, США, 2012) відповідно до рекомендацій з обробки результатів медико-біологічних досліджень.

За психометричними шкалами на початку лікування легкий ступінь депресії діагностований у 30 (28,0 %) пацієнтів, помірний — у 55 (51,4 %), тяжкий — у 22 (20,6 %); легкий ступінь тривоги діагностований у 23 (21,5 %) пацієнтів, помірний — у 50 (46,7 %), тяжкий — у 34 (31,8 %) пацієнтів. Встановили, що середній бал депресії за HADS дорівнював $11,8 \pm 0,9$, за BDI — $17,1 \pm 1,4$ бала, що відповідало депресії помірного ступеня тяжкості. Рівень тривоги за HADS дорівнював $12,8 \pm 0,9$ бала. Рівні PT і OT становили $42,3 \pm 2,1$ бала і $47,8 \pm 2,5$ бала відповідно. Обстежені пацієнти характеризувалися середнім рівнем PT і високою OT.

Під час об'єктивного оцінювання когнітивної сфери за допомогою нейропсихологічних тестів когнітивні розлади (КР) виявлені у 81 (75,7 %) пацієнта. У більшості пацієнтів виявили легкі — 36 (44,4%) когнітивних розладів і помірні — 41 (50,7 %). У структурі когнітивних розладів відзначили порушення уваги, запам'ятовування, короткочасної та оперативної пам'яті, сповільненість мислення і труднощі у підборі слів. За MMSE показник когнітивної дисфункції становив $25,0 \pm 0,6$ бала. Водночас найбільш виражені були порушення оперативної пам'яті, розлади концентрації уваги, рахування. Це ж підтверджувалось під час проведення тесту «10 слів» і проби Шульге.

Коронавірусна інфекція погіршує ЯЖ хворих, впливаючи на всі рівні життєдіяльності: фізичний, емоційний, рольовий, психологічний, соціального функціонування. Встановили, що показник за шкалою фізичного

функціонування (ФФ) становив $63,5 \pm 4,8$ бала, що вказувало на те, що фізична активність у пацієнтів істотно обмежена станом їх здоров'я. Аналіз рольового фізичного функціонування (РФФ) показав, що цей показник здоров'я становив $19,6 \pm 3,8$ бала. Сприйняття загального стану здоров'я (ЗЗ) становило $44,3 \pm 4,1$ бала. Комплексна оцінка фізичного компонента здоров'я, який знаходить відображення у ФФ, РФФ і ЗЗ, показала, що він становив $42,5 \pm 3,2$ бала. Життєздатність як суб'єктивна оцінка власного життєвого тону (енергія, бажання енергійних дій), відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленням, у пацієнтів була знижена до $43,9 \pm 3,6$ бала. Показник соціального функціонування, який визначає, якою мірою фізичний або емоційний стан обмежує спілкування з друзями, колегами по роботі, рідними, становив $49,1 \pm 5,3$ бала, що свідчить про істотне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування у зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану. Роль емоційного функціонування — це суб'єктивна оцінка хворим ступеня обмеження своєї буденної діяльності, зумовленої емоційними проблемами. Цей показник був істотно зниженим і становив $31,3 \pm 2,9$ бала. Показник психічного здоров'я становив $48,2 \pm 4,8$ бала, що свідчить про наявність депресивних і тривожних ознак, психічного неблагополуччя у хворих з COVID-19. Комплексна оцінка психологічного компонента здоров'я, який складають життєздатність, соціальне функціонування, емоційні проблеми в обмеженні життєдіяльності, психічне здоров'я, показала, що він знижений — $43,1 \pm 3,5$ бала.

Вже на 21-й день лікування пацієнти 1-ї і 2-ї груп відзначали поліпшення самопочуття, зменшення головного болю, пітливості, поліпшення якісних характеристик сну. До 3-го місяця зменшилися тривога, страх за майбутнє, емоційна лабільність. У хворих, які отримували антидепресанти, поліпилися настрої і загальне самопочуття, підвищилися повсякденна активність, з'явилися мотивації до якнайшвидшого одужання і відновлення втрачених функцій. Водночас динаміка соціальної адаптації у 3-ї групі залишилася практично без зміни.

Початково не було виявлено вірогідних відмінностей між групами за показниками депресії і тривоги. У 1-ї і 2-ї групах на фоні лікування спостерігали вірогідне зниження рівня депресії починаючи з 3-го місяця лікування. Зокрема, середній бал депресії за HADS порівняно з початковим рівнем зменшився через 3 місяці терапії: у 1-ї групі — на 18,5 % ($p = 0,045$), у 2-ї групі — на 20,8 % ($p = 0,049$). Далі антидепресивна активність препаратів підвищувалась, і через 6 місяців лікування сумарний бал депресії за HADS у 1-ї групі зменшився на 37,8 % ($p < 0,001$), у 2-ї групі — на 42,5 % ($p < 0,001$). У 3-ї групі через 3 і 6 місяців лікування відзначили зниження депресії за HADS на 6,0 і 12,9 % відповідно, без вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) (рис. 1).

Середній бал депресії за BDI через 3 місяці лікування проти початкового показника у 1-ї і 2-ї групах зменшився на 19,3 % ($p = 0,044$) і 22,4 % ($p = 0,032$) відповідно, що можна розцінити як помірний антиде-

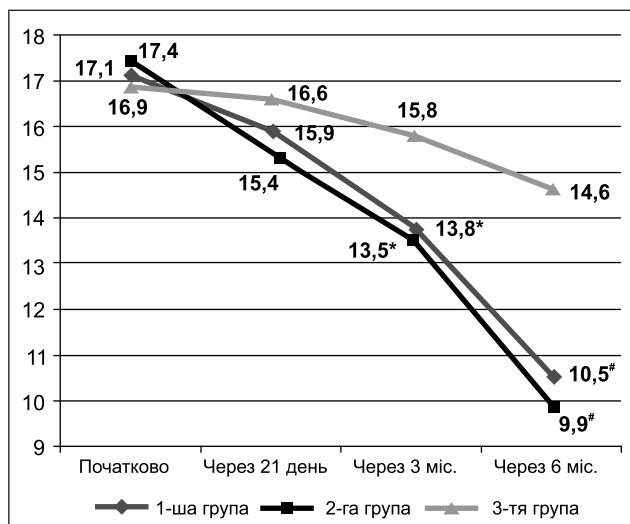


Рисунок 2. Динаміка рівня депресії за шкалою BDI

пресивний ефект. Через 6 місяців терапії середній бал депресії у 1-й і 2-й групах вірогідно відрізнявся від початкового показника — на 38,6 % ($p < 0,001$) і 43,1 % ($p < 0,001$) відповідно. У 3-й групі через 3 і 6 місяців лікування відзначили зниження депресії за BDI на 6,5 і 13,6 % відповідно без вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) (рис. 2).

З порівняння ефективності фармакотерапії антидепресантами за динамікою показників через 3 і 6 місяців виявлена більша ефективність сертраліну порівняно з флуоксетином. На фоні лікування сертраліном через 6 місяців досягнута виражена редукція депресивних скарг. Повна нормалізація настрою досягнута у 59,5 % хворих. Зникли болісне збудження, страх за життя у 88,1 % випадків, істотно поліпшився сон у 78,6 % хворих, вирівнялися добові коливання настрою у 78,6 % випадків, відновився інтерес до професійної діяльності у 71,4 % пацієнтів.

Відмінною рисою сертраліну є не тільки його виражений антидепресивний, але й антитривожний ефект,

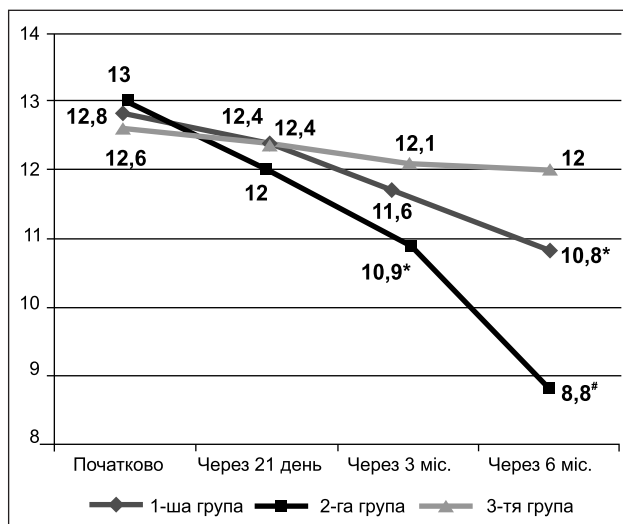


Рисунок 3. Динаміка рівня тривоги за шкалою HADS

що було відзначено за даними психологічного дослідження.

У всіх групах виявлено зниження рівня тривоги порівняно з початковим. Статистично вірогідне зниження середнього сумарного бала тривоги за HADS відзначили лише у 2-й групі починаючи з 3-го місяця лікування — на 16,1 % ($p = 0,045$); через 6 місяців — на 32,3 % ($p < 0,001$) (рис. 3). У 2-й групі виявили вірогідне більш значуще зниження рівня РТ і ОТ через 3 місяці лікування порівняно з початковим рівнем — на 12,8 % ($p = 0,048$) і 12,9 % ($p = 0,049$) відповідно; через 6 місяців — на 26 % ($p < 0,001$) і 16,3 % ($p = 0,01$) відповідно (рис. 4, 5). Вірогідного зниження показників тривожності у 1-й і 3-й групах не спостерігали.

Результати проведеного дослідження дають змогу зробити висновок про вищу антидепресивну й антитривожну активність сертраліну порівняно з флуоксетином.

Усі хворі до лікування під час нейропсихологічного тестування зазначали чергування періодів вираженої

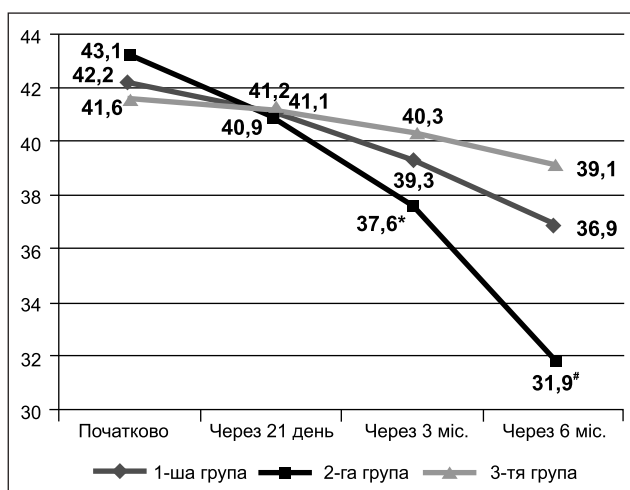


Рисунок 4. Динаміка рівня РТ за шкалою Спілберґера — Ханіна

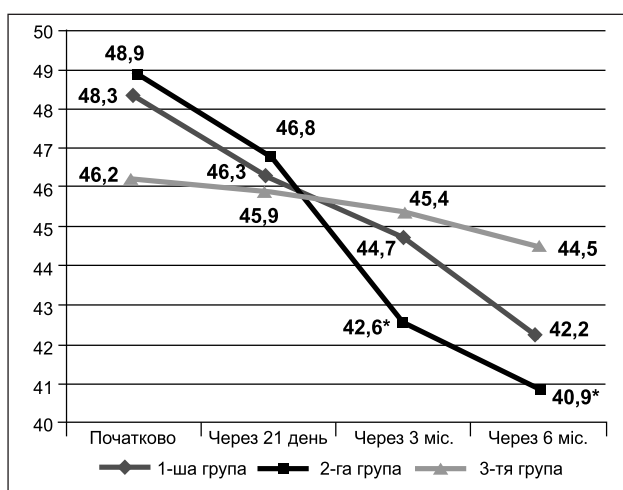


Рисунок 5. Динаміка рівня ОТ за шкалою Спілберґера — Ханіна

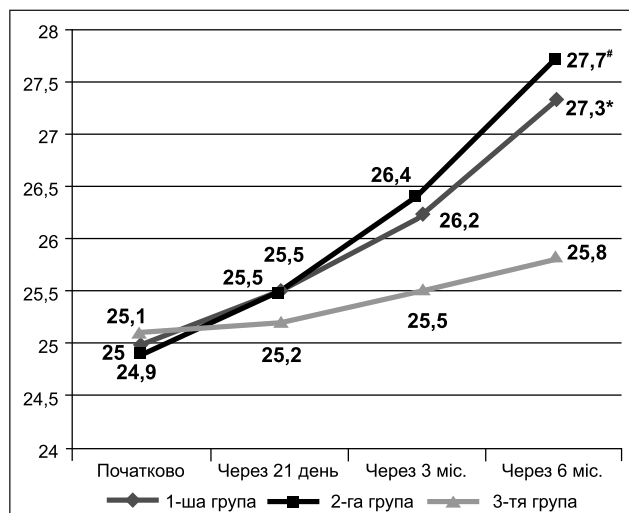


Рисунок 6. Динаміка когнітивних функцій за MMSE

загальмованості, небажання виконувати тестові завдання. Після регресу депресивних порушень як наслідку застосування антидепресантів «песимістична» оцінка власного стану і небажання виконувати тестові завдання змінилися на адекватнішу поведінку. Водночас звертає на себе увагу той факт, що до кінця перебування у стаціонарі у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп рівень порушення вищих психічних функцій зменшився на 21 і 26,2 % відповідно порівняно з початковими показниками, а у 3-й групі — на 7,4 %.

Через 21 день після початку лікування відзначили невірогідне збільшення балів за шкалою MMSE порівняно з початковими даними в усіх групах, переважно показників уваги та пам'яті. У пацієнтів 1-ї групи загальний бал за MMSE збільшився на 4,6 % через 3 місяці ($p = 0,23$) і на 8,4 % через 6 місяців ($p = 0,024$); у пацієнтів 2-ї групи збільшення загального бала становило 5,7 % ($p = 0,15$) і 10,1 % ($p = 0,008$) відповідно. У пацієнтів 3-ї групи вірогідних змін показників не виявили. Збільшення балів у 1-й і 2-й групах було зумовлено насамперед поліпшенням показника пам'яті і збереженням на попередньому рівні показника уваги (рис. 6).

Під час аналізу функціональної рухливості нервової системи у пацієнтів досліджуваних груп виявили зменшення часу, що витрачається на перегляд таблиць

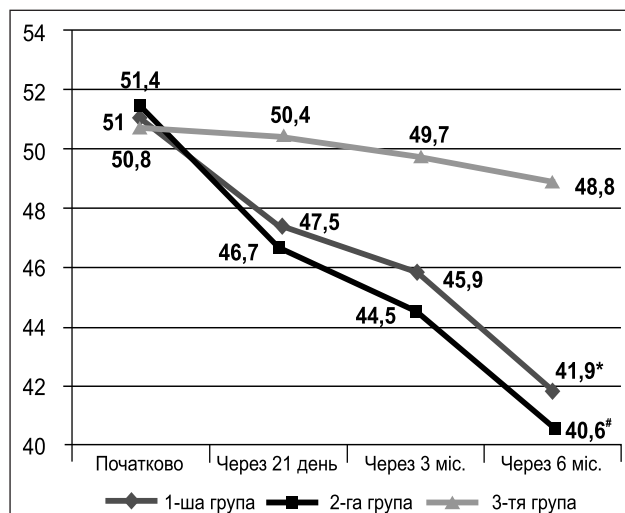


Рисунок 7. Динаміка часу виконання тесту Шульте

Шульте (рис. 7). Після лікування відзначали позитивну динаміку сенсомоторних функцій із статистично вірогідними відмінностями в обох групах, але більш виражену у 2-й групі ($p = 0,005$), де ефективність роботи підвищувалась на 10,8 с (у 1-й групі — на 9,1 с ($p = 0,013$), у 3-й групі — на 3,9 с ($p = 0,313$)).

Дослідження мнестичних процесів (табл. 1) на початку лікування виявило порушення пам'яті у пацієнтів досліджуваних груп. Кількість відтворених елементів серії з 10 слів у всіх випадках була неповною, реєструвалися порушення довготривалої пам'яті. Виявляли виснаженість мнестичних процесів — зигзагоподібний характер кривої запам'ятовування з коливаннями у кількості відтворених слів. Через 6 місяців після лікування поліпшення з вірогідною різницею ($p < 0,05$) показників короткочасної і довготривалої пам'яті зазначили у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп. Збільшилася кількість запам'ятованих слів за тестом Лурія при безпосередньому (з першого по п'яте) ($5,5 \pm 0,3$ — $6,9 \pm 0,3$) і відстроченому ($7,2 \pm 0,4$) відтвореннях. У пацієнтів 3-ї групи відзначали збільшення кількості слів при безпосередньому і відстроченому відтвореннях ($p > 0,05$).

Аналізуючи динаміку інтелектуально-мнестичних розладів, можна констатувати, що лікування із застосуванням сертраліну більш ефективно. Зміни когні-

Таблиця 1. Динаміка відтворення слів за тестом Лурія

Тест Лурія (відтворення)	1-ша група		2-га група		3-тя група	
	Початок	Через 6 міс.	Початок	Через 6 міс.	Початок	Через 6 міс.
I	$4,6 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,3^*$	$4,6 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,3^*$	$4,8 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,3$
II	$5,1 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,2^*$	$5,0 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,3^*$	$4,8 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,3$
III	$6,1 \pm 0,1$	$6,6 \pm 0,2^*$	$6,0 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,2^*$	$6,3 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,1$
IV	$5,2 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,3^*$	$5,0 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,4^*$	$5,1 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,2$
V	$6,0 \pm 0,2$	$6,7 \pm 0,2^*$	$5,9 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,3^*$	$6,0 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,2$
Через 1 годину	$6,0 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,4^*$	$5,9 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,4^*$	$5,9 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,2$

тивних показників на фоні приймання сертраліну полягали у зниженні часу рухових реакцій, підвищенні рівня активації і психомоторного темпу, що свідчило про позитивний вплив досліджуваного препарату на функціональний стан пацієнтів з COVID-19 і що у сертраліну немає поведінкової токсичності, що охоплює погіршення показників пам'яті, уваги, працездатності, темпу сенсомоторних реакцій.

Отже, найбільш ефективним щодо корекції когнітивних розладів виявилось використання у схемі лікування антидепресантів (1-ша і 2-га групи). Виявлена у процесі лікування позитивна динаміка показників короткочасної і довготривалої пам'яті дає підставу припустити, що терапія антидепресантами має позитивний вплив на перебіг когнітивних функцій у хворих з коронавірусною інфекцією. Вплив антидепресантів на когнітивні функції зумовлений вегетостабілізуючою дією, пов'язаною з наданням регулювального впливу на надсегментарні відділи вегетативної нервової системи і нормалізацією обміну нейромедiatorів. Сертралін впливає як інгібітор на зворотне захоплення дофаміну й активізує мозкові структури.

Зниження ЯЖ за початковими показниками виявили в усіх хворих з коронавірусною інфекцією, що визначалося наявними депресивними розладами. У пацієнтів, які приймали антидепресанти, в динаміці через 6 місяців (рис. 8) відзначили вірогідне підвищення ЯЖ з фізичного компонента ($53,9 \pm 4,8$ бала проти $42,5 \pm 3,2$ бала до лікування, $p = 0,05$) завдяки вірогідному поліпшенню за показниками ФФ ($p = 0,044$), РФФ ($p = 0,026$), 33 ($p = 0,038$). Показник психічного здоров'я також вірогідно підвищився: $59,3 \pm 4,2$ бала проти $48,2 \pm 3,6$ бала до лікування ($p = 0,05$). Поліпшення ЯЖ за психологічним компонентом відбувалося завдяки вірогідному поліпшенню показників життєздатності ($p = 0,035$), соціального функціонування ($p = 0,01$), психічного здоров'я ($p = 0,013$). За шкалою РФФ відзначали тенденцію до поліпшення ЯЖ хворих, але вірогідних відмінностей показників не виявили. Аналіз показників у 1-й і 2-й групах показав, що ЯЖ після лікування не мала вірогідних відмінностей за антидепресивним препаратом.

У пацієнтів 3-ї групи поліпшення ЯЖ через 6 місяців спостереження суттєво не відбувалось внаслідок збереження ознак депресії. Відзначена тенденція по-

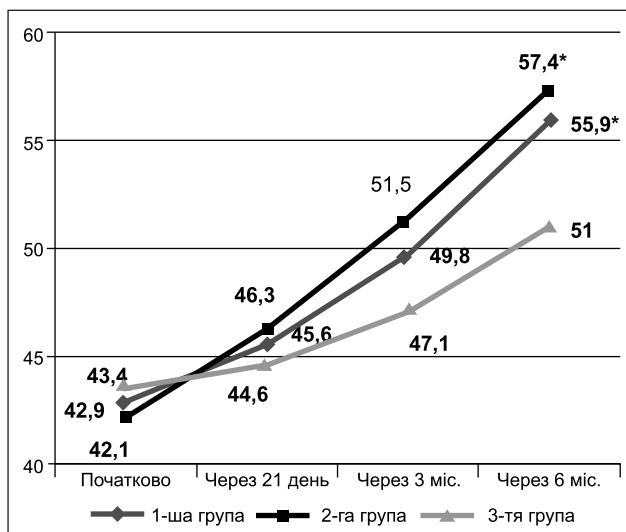


Рисунок 8. Динаміка сумарного показника ЯЖ за SF-36: * — $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування

зитивної динаміки низки показників ЯЖ у 3-й групі, ймовірно, пов'язана із загальним поліпшенням стану на фоні етіотропної і патогенетичної терапії, що проводилась хворим з COVID-19.

Отже, використання сучасних антидепресантів (флуоксетину і сертраліну) сприяє відновленню і підвищенню показників ЯЖ.

Аналіз безпеки і переносимості сертраліну показав, що терапія цим препаратом дуже рідко спричиняє НЯ. Зокрема, НЯ на фоні приймання сертраліну відзначали у 10,0 % пацієнтів. У табл. 2 наведені побічні ефекти сертраліну, частота яких перевищила 1,0 %. Найчастіше відзначали сухість у роті, запаморочення, нудоту. НЯ мали виражений характер і були причиною зміни дози лише у 2 пацієнтів, відміни — в 1 пацієнта. Привертає до себе увагу той факт, що у 1-й групі лікарі скасовували призначене лікування внаслідок розвитку НЯ частіше (5,3 % випадків), ніж у пацієнтів, які приймали сертралін.

3 НЯ у 2 (4,8 %) пацієнтів зареєстровано деяке підвищення тривожності у перші дні лікування, яке згодом редукувалося самостійно і не потребувало відміни або корекції дози препарату. Не відзначили негативного

Таблиця 2. Небажані явища, які відзначалися під час проведення антидепресивної терапії, n (%)

Небажане явище	Флуоксетин	Сертралін
Сухість в роті	1 (2,6)	2 (4,8)
Запаморочення	3 (7,9)	2 (4,8)
Нудота	6 (15,8)	2 (4,8)
Пітливість	5 (13,1)	1 (2,4)
Тахікардія	1 (2,6)	1 (2,4)
Алергічні реакції	2 (5,3)	1 (2,4)
Тремор	2 (5,3)	1 (2,4)

Таблиця 3. Частка пацієнтів (%) з поганою або помірною оцінкою переносимості терапії

Переносимість терапії	Флуоксетин	Сертралін
За оцінкою пацієнта	15,8	9,5
За оцінкою лікаря	7,9	4,8

впливу сертраліну на частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск, а також несприятливої взаємодії з іншими препаратами, які призначали пацієнтам.

Хоча оцінки переносимості терапії, зроблені пацієнтами і лікарями, відрізнялися кількісно, їх модальність була односпрямованою (табл. 3). Зокрема, на думку лікарів, помірно і погано переносимість лікування, рекомендованого з приводу тривожно-депресивних розладів на фоні коронавірусної інфекції, відзначили у 15,8 % пацієнтів 1-ї групи і 9,8 % пацієнтів 2-ї групи, а на думку хворих — у 2 рази частіше.

Отже, додавання сертраліну до стандартної терапії коронавірусної інфекції сприяло кращій оцінці переносимості проведеного лікування як лікарями, так і пацієнтами.

Додатковим підтвердженням задовільного клінічного ефекту і переносимості сертраліну можуть бути дані про прихильність хворих до подальшого лікування. Якщо до початку лікування хворі неохоче приймали препарат, то після — з'явилася стійка мотивація до приймання препарату. Ймовірно, це зумовлено нейро-рецептивною активністю сертраліну, безпосередньо пов'язаною з поліпшенням показників психологічної сфери, а також ефективним поєднанням з іншими препаратами і відсутністю побічних ефектів та ускладнень. Із загальної кількості пацієнтів, які приймали сертралін до кінця курсу лікування, висловили бажання і далі його приймати 92,8 %. І ще більшою мірою (95,2 %) схильні були до подальшого лікування ті хворі, у яких відбулася повна редукція депресивних симптомів.

Результати виконаного дослідження дали змогу розширити уявлення про пацієнтів з коронавірусною інфекцією. Висока частота депресивних розладів у хворих на COVID-19 потребує проведення додаткового психіатричного консультування пацієнтів із підвищеним рівнем депресії за даними психометричних опитувальників. Проведення скринінгу для виявлення тривожно-депресивних розладів, із застосуванням оціночних психодіагностичних опитувальників, є доцільним і обґрунтованим методом дослідження. Це дає змогу інфекціоністу або терапевту об'єктивно оцінити психічний стан пацієнтів з коронавірусною інфекцією та визначити подальшу тактику ведення хворих при взаємодії з фахівцями психіатричного профілю.

Загальні принципи медикаментозної терапії коронавірусної інфекції, асоційовані з тривожно-депресивними розладами, полягають у приєднанні психофармакотерапії до класичної схеми лікування хворих на COVID-19. Основна мета психофармакотерапії — редукція психопатологічних розладів тривожно-депресивного спектра, зниження ризику погіршення соматичного стану хворого, відновлення соціального функціонування пацієнтів.

Проведене дослідження показало, що при клінічно однорідних початкових даних застосування у хворих як флуоксетину, так і сертраліну призвело до позитивних змін тривожно-депресивної симптоматики. Причому поліпшення було вищим серед хворих, які отримували сертралін. Зниження рівня депресивної симптоматики позитивно корелювало з поліпшенням рівня соціальної компетенції пацієнтів і з показниками ЯЖ у субсферах як ядерного, так і специфічного модуля.

Призначення сертраліну у пацієнтів з коронавірусною інфекцією актуально і патогенетично обґрунтовано. Істотний регрес депресивної симптоматики, зумовлений збалансованою дією сертраліну, що охоплює помірний анксиолітичний і виражений активуючий ефекти, став важливим прогностичним чинником для відновлення втрачених функцій і соціальної адаптації.

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків. Комбінована терапія у пацієнтів із коронавірусною інфекцією і коморбідними тривожно-депресивними розладами із застосуванням антидепресантів є ефективною в плані редукції депресії, тривоги, когнітивних розладів і поліпшення якості життя пацієнтів. Сертралін має вищу клінічну ефективність у лікуванні пацієнтів з тривожно-депресивними розладами на фоні коронавірусної інфекції, а також задовільну безпеку і переносимість порівняно з флуоксетином.

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків. Комбінована терапія у пацієнтів із коронавірусною інфекцією і коморбідними тривожно-депресивними розладами із застосуванням антидепресантів є ефективною в плані редукції депресії, тривоги, когнітивних розладів і поліпшення якості життя пацієнтів. Сертралін має вищу клінічну ефективність у лікуванні пацієнтів з тривожно-депресивними розладами на фоні коронавірусної інфекції, а також задовільну безпеку і переносимість порівняно з флуоксетином.

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

Список літератури

1. Вельтищев Д.Ю., Лисицына Т.А., Борисова А.Б. Психическое здоровье населения различных стран в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19). Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30. № 4. С. 83-86. URL: https://psychiatr.ru/files/magazines/2020_12_scp_1894.pdf.
2. Besedovsky H., Rey A.D., Sorkin E., Dinarello C.A. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science*. 1986. Vol. 233(4764). P. 652-654. DOI: 10.1126/science.3014662.
3. Besedovsky H.O., Rey A.D., Klusman I. et al. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1991. Vol. 40(4-6). P. 613-618. DOI: 10.1016/0960-0760(91)90284-c.
4. Licinio J., Wong M.L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection.

- Molecular Psychiatry*. 1999. Vol. 4(4). P. 317-327. DOI: 10.1038/sj.mp.4000586.
5. Wang J., Dunn A.J. Mouse interleukin-6 stimulates the HPA axis and increases brain tryptophan and serotonin metabolism. *Neurochemistry International*. 1998. Vol. 33(2). P. 143-154. DOI: 10.1016/s0197-0186(98)00016-3.
 6. Capuron L., Fornwalt F.B., Knight B.T. et al. Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals? *Journal of Affective Disorders*. 2009. Vol. 119(1-5). P. 181-185. DOI: 10.1016/j.jad.2009.02.017.
 7. Vollmer-Conna U. Acute sickness behaviour: an immune system-to-brain communication? *Psychological Medicine*. 2001. Vol. 31(5). P. 761-767. DOI: 10.1017/s0033291701003841.
 8. Wichers M., Maes M. Psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2002. Vol. 5(4). P. 375-388. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145702003103>.
 9. Dursun S.M., Blackburn J.R., Kutcher S.P. An exploratory approach to the serotonergic hypothesis of depression: bridging the synaptic gap. *Medical Hypotheses*. 2001. Vol. 56(2). P. 235-43. DOI: 10.1054/mehy.2000.1187.
 10. Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *Journal of Virology*. 2000. Vol. 74(19). P. 8913-8921. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.74.19.8913-8921.2000>.
 11. Dessau R.B., Lisby G., Frederiksen J.L. Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis. *Acta Neuropathology*. 2001. Vol. 101(6). P. 601-604. DOI: 10.1007/s004010000331.
 12. Fujimoto S., Kobayashi M., Uemura O. et al. PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *The Lancet*. 1998. Vol. 352(9131). P. 873-875. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)12449-2.
 13. Xu J., Zhong S., Liu J. et al. Detection of severe acute respiratory syndrome corona virus in the brain: potential role of the chemokine migration in pathogenesis. *Clinical Infectious Disease*. 2005. Vol. 41(8). P. 1089-1096. DOI: 10.1086/444461.
 14. Yeh A., Arlene C., Cohen M.E. et al. Detection of corona virus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*. 2004. Vol. 113. P. 73-76. DOI: 10.1542/peds.113.1.e73.
 15. Wang C., Pan R., Wan X. et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int. J. Envir. Res. Publ. Hlth*. 2020. Vol. 17. № 5. P. 17-29. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>.
 16. Huang Y., Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatr. Res*. 2020. Vol. 288. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112954.
 17. Mertens G., Gerritsen L., Duijndam S. et al. Fear of the coronavirus (COVID-19): Predictors in an online study conducted in March 2020. *J. Anxiety Dis*. 2020. Vol. 74. DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102258.
 18. Petzold M.B., Bendau A., Plag J. et al. Risk, resilience, psychological distress, and anxiety at the beginning of the COVID-19 pandemic in Germany. *Brain Behav*. 2020. Vol. 10. № 9. P. 17-45. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.1745>.
 19. Czeisler M.E., Lane R.I., Petrosky E. et al. Mental Health, Substance Use, and Suicidal Ideation During the COVID-19 Pandemic — United States, June 24–30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020. August 14, 2020. Vol. 69. № 32. P. 1049-1057. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932a1.
 20. Salari N., Hosseini-Far A., Jalali R. et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Global and Health*. 2020. Vol. 16. № 1. 57 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12992-020-00589-w>.
 21. Pierce M., Hope H., Ford T. et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sample survey of the UK population. *Lancet Psychiatry*. 2020. Vol. 7. № 10. P. 883-892. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30308-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30308-4).
 22. Lee S.W., Yang J.M., Moon S.Y. et al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2020. Vol. 17. P. 12-15. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30421-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30421-1).
 23. Zhang W.R., Wang K., Yin L. et al. Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. *Psychother. Psychosom*. 2020. Vol. 8. № 4. P. 242-250. DOI: <https://doi.org/10.1159/000507639>.
 24. Fagiolini A., Cuomo A., Frank E. Fagiolini A. COVID-19 diary from a psychiatry department in Italy. *J. Clin. Psychiatry*. 2020. Vol. 81(3). P. 133-57. DOI: 10.4088/JCP.20com13357.
 25. Hoge E.A., Austin E.D., Pollack M.H. Resilience: Research evidence and conceptual considerations for posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*. 2007. Vol. 24. № 2. P. 139-152. DOI: 10.1002/da.20175.
 26. Veer I.M., Riepenhausen A., Zerban M. et al. Mental resilience in the Corona lockdown: First empirical insights from Europe. *PsyArXiv Preprints*. 2020. URL: <https://www.researchgate.net/publication/340865488>.
 27. Canady V.A. New report examines medication trends for depression, anxiety and insomnia. *Mental Health Weekly*. 2020. P. 342-344. DOI: 10.1002/mhw.32344.
 28. Hoertel N., Rico M., Vernet R. et al. Association between SSRI Antidepressant Use and Reduced Risk of Intubation or Death in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: a Multicenter Retrospective Observational Study. *MedRxiv. preprint*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20143339>.
 29. Медведев В.Э., Доготарь О.А. COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020. № 12(6). С. 4-10. DOI: doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-4-10.
 30. Медведев В.Э. Депрессивные расстройства. В кн.: Путьеводитель врачебных назначений. Современное руководство для практикующих врачей. Т. 6. Под ред. А.И. Мартынова. М.: Бионика Медиа, 2018. С. 57-69. URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/DEPRESSIVNYE-RASSTROISTVA.html>.
 31. Медведев В.Э., Кардашян Р.А., Фролова В.И. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СНОЗС-индуцированной апатии. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2020. № 12(2). С. 48-56. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-48-56>.
 32. Медведев В.Э., Тер-Исраелян А.Ю., Фролова В.И. и др. Оптимизация терапии психических расстройств с мультисиндромальной клинической картиной. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2020. № 1. С. 23-27. URL: https://psychiatr.ru/download/4522?view=1&name=Psy+1_2020.pdf.

33. Медведев В.Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых мета-анализов и российский опыт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. № 118(11). С. 109-17. DOI: 10.17116/jnevro2018118111109.

34. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. № 120(5). С. 7-15. DOI: 10.17116/jnevro20201200517.

35. Бауэр М., Пфенниг А., Северус Э. и др. Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств. Часть 1: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год. Современная терапия психических расстройств. 2015. № 4. С. 33-39. URL: https://www.psypharma.ru/sites/default/files/klinicheskie_rekomendacii_vsemirnoy.pdf.

36. Всемирная организация здравоохранения. Антидепрессанты (трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) в лечении взрослых людей с депрессией. URL: https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/depression/q1/ru.

37. The treatment and management of depression in adults (updated edition): National Clinical Practice Guideline 90 / National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence/full-guideline-pdf-4840934509>.

38. Won E., Park S.C., Han K.M. et al. Evidence-based, pharmacological treatment guideline for depression in Korea, revised edition. *Journal of Korean Medical Science*. 2014. Vol. 29(4). P. 468-484. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.4.468>.

39. Пизова Н.В., Пизов А.В. Депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство при новой коронавирусной инфекции. *Лечебное дело*. 2020. № 1. С. 82-88. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12197.

40. Путилина М.В., Федин А.И. Постинсультная депрессия, возможности терапии у больных в остром периоде инсульта. *Атмосфера: Нервные болезни*. 2005. С. 6-9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/postinsultnaya-depressiya-vozmozhnosti-terapii-u-bolnyh-v-ostrom-periode-insulta>.

41. Janssen D.G., Caniato R.N., Verster J.C., Baune B.T. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Human Psychopharmacology*. 2010. Vol. 25(3). P. 201-215. DOI: 10.1002/hup.1103.

42. Tynan R.J., Weidenhofer J., Hinwood M. et al. A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain, Behavior and Immunity*. 2012. Vol. 26(3). P. 469-479. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.12.011>.

43. Sığes M., Gómez C.D., Aldana B.I. Sertraline reduces IL-1β and TNF-α mRNA expression and overcomes their rise induced by seizures in the rat hippocampus. *PLoS One*. 2014. Vol. 9(11). P. 11-16. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111665>.

44. Casey D.E. Striking a balance between safety and efficacy: experience with the SSRI sertraline. *International Clinical Psychopharmacology*. 1994. Vol. 9(Suppl. 3). P. 5-12. DOI: 10.1142/9789814440912_0201.

45. Khouzam H.R., Emes R., Gill T., Raroque R. The antidepressant sertraline: a review of its uses in a range of psychiatric and medical conditions. *Comprehensive Therapy*. 2003. Vol. 29(1). P. 47-53. DOI: 10.1007/s12019-003-0007-6.

46. Edwards J.G., Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Drugs*. 1999. Vol. 57(4). P. 507-533. DOI: 10.2165/00003495-199957040-00005.

47. Anderson I.M. Meta-analytical studies on new antidepressants. *British Medical Bulletin*. 2001. Vol. 57(1). P. 161-178. DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/57.1.161>.

Отримано/Received 02.11.2021

Рецензовано/Revised 15.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.11.2021 ■

Information about author

Serhii Stadnik, MD, PhD, Head of the Department of Reanimation and Intensive Care of the Cardiology Clinic of the Military Medical Clinical Center of the Western Region of Ukraine, Lviv, Ukraine; e-mail: deporss76@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9987-7069>.

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.

S.M. Stadnik

Military Medical Clinical Center of Western region, Lviv, Ukraine

Psychoemotional disorders in patients with coronavirus infection: treatment issues

Abstract. The paper presents the results of studying the dynamics of anxiety-depressive symptoms, cognitive dysfunction, and quality of life in 107 patients with coronavirus infection (COVID-19) with antidepressant therapy. The patients were divided into three groups: the 1st group (n = 38) included patients who received standardized therapy in combination with fluoxetine; the 2nd group (n = 42) involved patients who received standardized therapy in combination with sertraline; the 3rd (control, n = 27) consisted of patients who received standardized therapy without additional prescription of antidepressants. It was found that with clinically homogeneous initial data, the

use of fluoxetine and sertraline in patients with COVID-19 led to positive changes in anxiety-depressive and cognitive symptoms. A decrease in the level of depressive symptoms correlated with an improvement in the quality of life of patients. Sertraline has the best clinical efficiency in the treatment of patients with anxiety-depressive disorders associated with COVID-19, as well as good safety and tolerability in comparison with fluoxetine. Thus, sertraline can be recommended for the treatment of comorbid anxiety-depressive disorders in COVID-19.

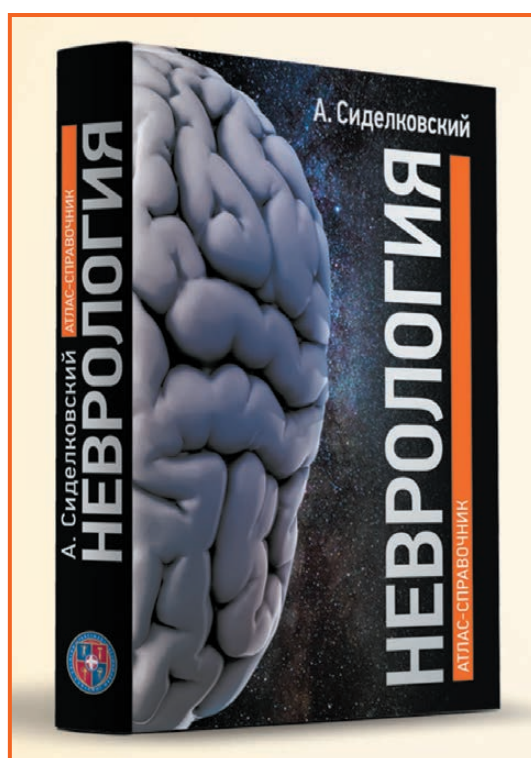
Keywords: coronavirus infection; depression; cognitive disorders; quality of life; antidepressants

Рецензія на монографію О.Л. Сіделковського «Неврологія: Атлас-довідник»

За останнє десятиліття поява сучасних неврологічних видань для практикуючих неврологів та викладачів вищих навчальних закладів є нечастою подією. Потреба у таких монографіях та атласах надзвичайно велика у зв'язку з необхідністю своєчасного оновлення та закріплення практикуючими лікарями знань та навичок у такій складній та багатогранній сфері медицини, як неврологія. Подібні видання також потрібні і для викладацького складу кафедр неврології.

Одразу ж привертає увагу читача зовнішнє оформлення книги, що асоціюється з фундаментальним виданням. Як позитивний факт, який потенціює успіх монографії, слід вітати участь у її науковому редагуванні основоположника сучасної неврології, корифея нашої спеціальності, академіка РАМН О.О. Скоромця.

Зміст книги фіксує повноту та академічність поданого матеріалу. Основи базових знань наведено у розділах «Анатомо-фізіологічні особливості нервової системи» та



«Особливості огляду та обстеження неврологічних хворих в умовах амбулаторного прийому». Украй важливими є глави про основи патофізіології нервової системи, що, без сумніву, буде необхідним неврологу в його практичній та науковій діяльності.

У книзі докладно наведені базисні нозологічні патології: судинні, інфекційно-запальні, пріонні, демієлінізуючі та дегенеративні захворювання нервової системи. Загострено увагу на розділах, присвячених пухлинам головного та

спинного мозку, травмам центральної нервової системи та захворюванням, пов'язаним із порушенням розвитку нервової системи, включаючи патологію краніовертебрального переходу.

Структурно подані розділи, присвячені захворюванням периферичної нервової системи та вертеброневрологічним захворюванням. Автор зміг великий і складний для вивчення матеріал подати в академічному стилі, підтвердивши атласом-картою най-

важливіші тригерні точки й зони їх відбитого болю. Глави, присвячені порушенню сну, головному болю, запамороченню, психосоматичним розладам, патології нервової системи при захворюваннях внутрішніх органів і особливо епілепсії та спадковим нервово-м'язовим захворюванням, завершують цю дослідницьку палітру неврологічних знань та найважливіших практичних навичок, так необхідних кожному неврологу.

Наукові контакти автора монографії з академіком НАМН України професором І.М. Трахтенбергом сприяли появі таких україно-важливих та актуальних розділів книги, як «Ураження нервової системи фізичними факторами» та «Екзогенні інтоксикації».

Надана в цих главах інформація досить повно висвітлює розвиток патології нервової системи під впливом різних зовнішніх патогенних фізичних факторів. Особливе місце посідає розділ про радіаційне ураження нервової системи. Ця проблема актуальна для нас у зв'язку з аварією на Чорнобильській АЕС наприкінці 80-х років минулого століття. Без сумніву, приверне увагу в профільному неврологічному компендіумі розділ, присвячений проблемі хрономедицини.

Відомо, що клініка сучасної неврології «Аксімед» є експертним реабілітаційним центром, що надає високоспеціалізовану допомогу пацієнтам із ураженням центральної та периферичної нервової системи. Саме 15-річний досвід автора як

засновника та директора даної установи дозволив не тільки викласти матеріал з погляду останніх науково-практичних знань побудови лікувального процесу, а й навести особисті напрацювання, що дозволили значно пришвидшити процес відновного лікування цієї категорії хворих.

Наприкінці монографії наведено розділ «Додатки», у якому читач зможе ознайомитися із загальноклінічними дослідженнями, шкалами, що найчастіше використовуються в неврології, видами юридичної відповідальності медичних працівників, а також із термінологічним словником та коротким російсько-англійським медичним розмовником.

Не можна не відзначити високий рівень ілюстрацій цього видання, що супроводжують практично всі нозологічні форми неврологічних захворювань та надають монографії науково-дослідного іміджу.

Наприкінці цієї рецензії слід наголосити на важливості та своєчасності появи цього фундаментального видання, яке буде затребуваним у невропатологів та викладачів неврологічних кафедр.

Мартинюк В.Ю.,
директор ДЗ «Український медичний центр
реабілітації дітей з органічним ураженням
нервової системи Міністерства охорони
здоров'я України», заслужений лікар
України, лауреат Державної премії України
в галузі науки і техніки ■

Прощай, мой милый друг, прощай...



*Мой милый друг, благодарю тебя безмерно
За прожитые годы в суете,
За то, что ты учил меня степенно
И жизни, и науке, и борьбе.
Ты заменил мне и отца, и брата,
Мы оба стали как родная кровь,
Так пусть благословит тебя Отрада
И все печали унесутся прочь!*

Уход из жизни близкого человека всегда ложится на сердце тяжкими переживаниями и глубокой скорбью.

Этот мир в праздник Святого Николая Чудотворца покинул Владимир Викторович Макареня (1933–2021) — ученый, педагог, врач, поэт, замечательный отец и муж, все-сторонне одаренный человек, присный моему сердцу Друг!

Владимир Викторович родился 23 мая 1933 года в Забайкалье, в городе Чите, в семье учителей, в которой кроме Володи были еще двое младших братьев.

В 1945 году семья переезжает на Буковину. Здесь же Владимир заканчивает среднюю школу и поступает во Львовский государственный институт физической культуры.

В начале пятидесятих годов Владимир Викторович работал учителем физкультуры в средней школе в Черновицкой области.

С 1957 по 1963 год — учеба в Киевском медицинском институте, далее служба в рядах Советской армии.

В тот же период открылся некий дар Владимира Викторовича — описывать жизненную акварель событий в уникальной стихотворной форме, что позволило оставить неповторимое творческое наследие нынешним и будущим поколениям.

Защитив кандидатскую диссертацию, основную часть профессиональной жизни Владимир Викторович посвятил преподавательской деятельности, вначале в стенах Киевского медицинского института, далее на кафедре физического воспитания Киевского института физической культуры.

На протяжении нескольких десятков лет, будучи уже доцентом кафедры физического воспитания, Владимир Викторович работал в коллективах Национального медицинского университета и Национального университета «Киево-Могилянская академия».

Наша дружба с Владимиром Викторовичем началась около 30 лет назад, в далеком 1992 году.

Когда я стал студентом тогда еще Киевского медицинского института, мне судьба протянула руку помощи, познакомив с поистине неординарным представителем человеческого рода, преподавателем кафедры физического воспитания доцентом Владимиром Викторовичем Макареней.

Неординарность Владимира Викторовича была многолика, касалось ли это житейских наставлений или его профессиональных

советов и рецептов на каждый день, или слов строгого Учителя, проверяющего своевременность выполненного домашнего задания. В любом случае весь этот компендиум знаний и умений преподносился в уникальной, только для В.В. Макареня собственной форме: с чувством меры, такта и обязательным атрибутом любой формы его общения — необыкновенным бархатным юмором.

Именно чувство юмора, как обязательная составляющая умного человека, разительно отличало Владимира Викторовича и притягивало в его орбиту общения множество людей, среди которых был и автор этих строк.

В жизни мне посчастливилось насладиться многолетней дружбой, скажу без малейшего преувеличения, с гениальным человеком. Владимир Викторович наполнил мою жизнь и смыслом, и верой в себя, и любовью к ближнему.

И если уместно провести некоторое сравнение, то я бы сравнил дар профессиональных знаний, полученный от моих Учителей, которые вели меня извилистыми дорогами Неврологии, с незаменимыми уроками жизни от Владимира Викторовича Макареня, позволившими мне с большей уверенностью смотреть в будущее.

Покойся с миром, дорогой Друг и Учитель! Я благодарен тебе и буду помнить твоё добро всю жизнь, передавая последующим поколениям память о тебе, слагая бессмертные легенды о твоём удивительном curriculum vitae!

Сиделковский А.Л.,
клиника современной неврологии
«Аксимед», г. Киев ■

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.8.2021.250822>

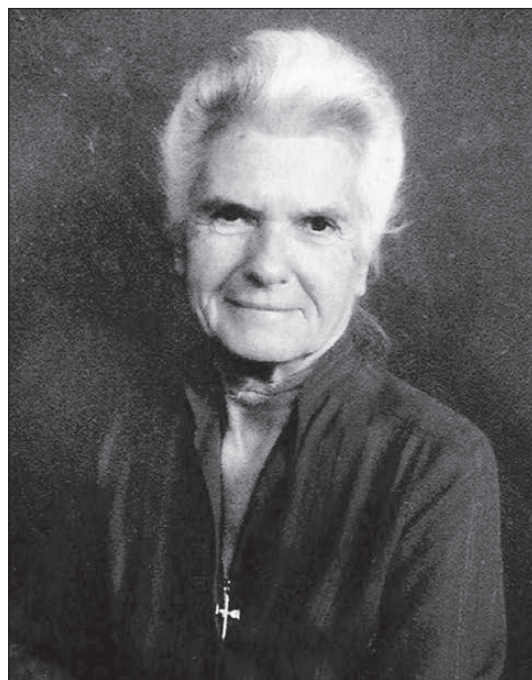
Кравченко Т.И., Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец В.М., Скоромец Т.А.,
Харитонова Н.М.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Виола Фрайман и ее вклад в развитие мировой остеопатии

Статья посвящена известному профессору Виоле Фрайман, которая основала мировую школу остеопатии с разработкой теоретических и практических основ данного раздела медицины. Виола Фрайман родилась 18 июля 1921 года в Англии. Окончила Лондонский университет в 1944 году. В 1945 году окончила школу гомеопатии при Лондонском королевском гомеопатическом госпитале (Royal London Homeopathic Hospital). После Второй мировой войны эмигрировала в США, где в 1948 году окончила остеопатический колледж врачей и хирургов в Лос-Анджелесе, где читал лекции Уильям Гарнер Сатерленд, основатель краниального направления в остеопатии. С ним она нашла собственный путь в остеопатии и разработала свой индивидуальный подход к лечению детей. Драма с ее ребенком мотивировала В. Фрайман внедрять остеопатию в педиатрическую практику. В результате люди со всего мира привозили к ней своих детей на лечение.

С ее точки зрения, остеопаты прежде всего должны основывать свою практику на постулатах А.Т. Стилла: владеть искусством пальпации и стараться помочь детям с тяжелыми заболеваниями, включая церебраль-



ный паралич, синдром Дауна, расстройства аутистического спектра, внутриутробные и постнатальные травмы, генетические заболевания.

В. Фрайман проявила себя и как мастер слова. Ее первая публикация «Роль остеопатических повреждений в образовании сердечных патологий» заняла первое место в конкурсе, проводимом Остеопатическим колледжем врачей и хирургов в Лос-Анджелесе в 1949 году. А ее вторая публикация «Роль остеопатического повреждения в функциональной и органической патологии почек» в 1950 году заняла второе место в конкурсе, проводимом Академией прикладной остеопатии.

С 1962 года В. Фрайман начала преподавать краниальную остеопатию в разных странах. Благодаря ей профессия остеопата в США была признана в большинстве штатов и в 1969 году получила медицинские права и привилегии. Первым штатом в США, признавшим остеопатию в 1896 году, был Вермонт. Штат Калифорния добился этого права последним, только в 1974 году.

Во многом благодаря усилиям Фрайман в 1978 году в Помоне был открыт Тихоокеанский колледж остеопатической медицины, где она возглавила фа-

культет остеопатической манипулятивной медицины. В колледже она преподавала базовый курс по краниальной остеопатии, который продолжала вести долгое время, даже после выхода на пенсию.

Много лет доктор Фрайман практиковала семейную остеопатическую медицину с упором на детские проблемы. В 1982 году она основала Остеопатический центр для детей в Ла-Хойя, который стал филиалом Тихоокеанского колледжа остеопатической медицины. Позже этот центр был переведен в Сан-Диего.

Виола Фрайман дважды избиралась президентом Ассоциации остеопатов и хирургов Калифорнии, президентом Остеопатической краниальной академии, членом совета управляющих Американской академии остеопатии.

В. Фрайман проявила себя и как популяризатор остеопатии. Ежемесячно проводила лекции для родителей, записи которых потом были собраны и опубликованы в книге «Collected papers of Viola Frymann». Она заслужила признание и уважение пациентов во всех странах мира и получила Медаль Чести им. А.Т. Стилла, высшую награду Академии остеопатии США.

Во внедрении остеопатии в СНГ В. Фрайман сыграла ведущую роль. В 1988 году в НИИ детской ортопедии и травматологии им. Г.И. Турнера, возглавляемом в то время профессором В.Л. Андриановым, состоялась ее первая публичная лекция по остеопатии, с приглашением участников из союзных республик (Украина, Белоруссия, Армения, Казахстан, Азербайджан и др.). Эта лекция, в ходе которой она демонстрировала практические возможности остеопатии, вызвала большой интерес среди врачей. И уже в 1990 г. по приглашению доктора Фрайман группа российских врачей посетила Тихоокеанский колледж остеопатической медицины с целью получения более полного представления об остеопатии. Осенью 1991 года на базе НИИ детской ортопедии и травматологии им. Г.И. Турнера состоялся первый тематический семинар с международным участием по остеопатии, после которого многие врачи начали практиковать остеопатические техники и получали хорошие результаты у детей с неврологическими, скелетно-мышечными и другими патологиями.

Виола Фрайман помогла неврологу Т.И. Кравченко, участнице первого семинара в 1991 году, внедрить остеопатические техники в лечении детей и открыть первый остеопатический центр (ДОС-центр) в Санкт-Петербурге (ныне Европейский остеопатический центр), зарегистрированный 4 декабря 1992 года. В. Фрайман пригласила врачей из стран СНГ на стажировку в США, в Остеопатический центр для детей в Ла-Хойя, где весной 1993 года они стажировались в течение месяца и совместно с Виолой Фрайман лечили детей с различными патологиями.

Остеопатия как метод лечения в России и странах СНГ была утверждена в 2003 году, что дало большие

возможности для внедрения остеопатии в лечебную практику. Доктор Фрайман несколько раз приезжала в Русскую высшую школу остеопатической медицины, проводила семинары для обучающихся и докторов остеопатии.

Передавая свой опыт, она оставалась верной принципам и основам остеопатии, которые А.Т. Стилл сформулировал в конце XIX века. Вся философия Стилла охватывает понятия структуры и функции тела в здоровом состоянии и при болезни. Его философия сопоставима с теорией функциональных систем П.К. Анохина [1–3] и с теорией А.Д. Сперанского, которая указывала на присутствие в каждой болезни соматического, то есть скелетно-мышечного компонента.

Поскольку во всех системах организма наблюдаются взаимодействия, содержащие все признаки взаимосвязи структуры и функции, остеопаты обычно используют пальпаторную диагностику прежде всего для идентификации и коррекции соответствующих соматических компонентов, то есть так называемого остеопатического поражения, которое включает в себя соматический компонент с каскадом вегетативных нарушений. Именно приобретенные навыки и используемые философские понятия являются отличительными признаками профессии остеопата по идеологии В. Фрайман.

Она отмечала, что одновременно с изучением структуры и функции человеческого организма необходимо развивать пальпаторные навыки по распознаванию здоровья и патологии. Необходимо научиться пальпаторно различать строение структуры и соответствие функции, самим ощутить функциональное единство тела. Когда врач, обучающийся остеопатии, начинает распознавать изменения структуры и функции с помощью пальпации, он открывает у пациента новые возможности и силы организма, направленные на его нормализацию.

Последователи Стилла Сатерленд, Мэгун, Фрайман передавали докторам остеопатические знания и навыки. Применение остеопатического лечения при многих патологиях в детской и взрослой неврологии, ортопедии, гинекологии, неонатологии, отоларингологии, терапии, стоматологии всегда давало хороший результат. Опыт применения уникальных методик остеопатии отражен в сборнике статей В. Фрайман по детской неврологии.

Во многих случаях это были последствия травм, операций, инфекций, требующих не только лечения, но и реабилитации. Например, последствия родовой травмы — внутриутробная асфиксия, интра- и перинатальная патология, а также внутричерепная гипертензия, гидроцефалия, эпилепсия, патология черепных нервов, задержка психического развития и др. Помощь доктора была также эффективной при гиперактивном синдроме и дефиците внимания.

Виола Фрайман много лет вела научные исследования в области краниальной остеопатии. Ос-

новная ее составляющая — первичный дыхательный механизм.

Финалом исследований по краниальной остеопатии явился выпуск монографии «Фундаментальные основы краниальной остеопатии» (Ю.Е. Москаленко, Т.И. Кравченко, В. Фрайман, Г.Б. Ванштейн. СПб., 2002). Много лет лаборатория, возглавляемая профессором Ю.Е. Москаленко, посвятила экспериментальным и клиническим исследованиям в области мозгового кровообращения и ликвородинамики. Содружество авторов сформировало принципиально новые представления о краниальной остеопатии, которые были представлены в статьях, опубликованных в журнале «Физиология человека» («Медленные периодические колебания внутри черепа человека: феномен, происхождение, информационная значимость». Ю.Е. Москаленко, В. Фрайман и др., 2001) и в «Журнале Американской академии остеопатии» (The AAO Journal. 2003. Vol. 13, № 2. P. 21-33; 2004. Vol. 14, № 2. P. 29-40).

С 2006 года регулярно публикуются оригинальные проблемные статьи и тезисы докладов, монографии в разных зарубежных и отечественных изданиях. По результатам многолетних исследований первичного дыхательного механизма и тактильной чувствительности у обучающихся остеопатии была опубликована монография на английском языке «Fundamental aspects of osteopathy» (Moskalenko Y., Kravchenko T., Vartanyan I., 2016). Эта монография была представлена на ежегодном традиционном Международном остеопатическом симпозиуме в Монреале (Канада), посвященном памяти Виолы Фрайман, в 2016 году.

В 2017 году по исследованиям первичного дыхательного механизма опубликована монография «Краниальная остеопатия. Фундаментальные основы» (Москаленко Ю.Е., Кравченко Т.И.). По прикладным исследованиям в остеопатии опубликована монография «Остеопатия: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению» (Кравченко Т.И., Москаленко Ю.Е. с соавт., 2018), которая была выпущена в канун 25-летнего юбилея Европейского остеопатического центра.

25-летний юбилей Европейского остеопатического центра совпал с 125-летним юбилеем открытия А.Т. Стиллом в 1892 году первой в мире остеопатической школы в США (Кирксвилл, штат Миссури).

Таким образом, прошло 100 лет, прежде чем начала развиваться остеопатия в России и странах СНГ. К 2021 году, к 100-летию юбилею Виолы Фрайман, Русская высшая школа остеопатической медицины осуществила 26 выпусков дипломированных остеопатов и подготовила более 50 преподавателей остеопатии.

Из письма профессора Холлиса Кинга, доктора остеопатии из США, посетившего со своими коллегами Россию в 2017 году с целью участия в Международном симпозиуме «Фундаментальные основы

osteopathy», «Доктор Фрайман стояла у истоков остеопатии в России» (2018):

«Доктор Фрайман коснулась жизней тысяч детей и их семей в ходе своей остеопатической практики. Кроме того, ее обучение и подготовка остеопатов оказали огромное влияние на тысячи других медработников. Ее часто называют живой легендой, и она останется легендой в истории остеопатии».

Список литературы

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М., 1975. 447 с.
2. Анохин П.К. Философские аспекты теории функциональной системы: избр. труды. М., 1978. 399 с.
3. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем. М.: Наука, 1980. 196 с.
4. Вартанян И.А. Динамика тактильной и болевой чувствительности пальцев рук студентов в процессе обучения остеопатии. Остеопатия. Информационный бюллетень № 9. 2014. С. 13-17.
5. Вартанян И.А., Кравченко Т.И., Кравченко А.С. Сенсорная чувствительность и объективные показатели межличностного взаимодействия врача и пациента: обучение и врожденные механизмы. Мануальная терапия. Научно-практический журнал. № 2(82). СПб., 2021. С. 38-49.
6. Кравченко Т.И., Вайнштейн Г.Б. Развитие фундаментальных основ остеопатической медицины в России. Аннотированный сборник избранных публикаций 1996–2005 гг. СПб., 2005. 423 с.
7. Кальченко А.В., Бодыхов М.К., Ермаков К.В., Сабинин С.Л. Остеопатия. Учебник для медицинских вузов. Том 2. СПб., 2018. 495 с.
8. Кравченко Т.И., Кузнецова М.А., Вартанян И.А., Москаленко Ю.Е., Пестерев Л.Г., Родионова Т.А., Сабинин С.Л. Остеопатия. Учебник для медицинских вузов. Том 1. СПб., 2014. 335 с.
9. Кравченко Т.И., Москаленко Ю.Е., Бачманова М.С., Васильев А.С., Сеселкина Е.Л., Шестопалов С.И., Перепечева А.В., Вартанян И.А., Углова Н.Н. Остеопатия: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению. СПб., 2018. 258 с.
10. Кравченко Т.И. Остеопатическое обучение и практика в философии А.Т. Стилла. Концепция развития остеопатии в России. XII Международный симпозиум «Фундаментальные основы остеопатии». Тезисы докладов. СПб., 2019. С. 15-19.
11. Кравченко Т.И. Технологии диагностики и медицинской реабилитации больных с посттравматическими неврологическими синдромами. Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2016. 39 с.
12. Москаленко Ю.Е., Кравченко Т.И., Фрайман В., Вайнштейн Г.Б. Фундаментальные основы краниальной остеопатии. СПб., 2002. 80 с.
13. Москаленко Ю.Е., Кравченко Т.И. Краниальная остеопатия. Фундаментальные основы. СПб., 2017. 132 с.
14. Скоромец А.А., Кравченко Т.И., Дидур М.Д., Баранцевич Е.Р. Методы краниосакральной мануальной терапии (osteopathy) в диагностике и лечении больных с посттравматической внутричерепной гипертензией. ГОУ ВУНМЦ Минздрава РФ. М., 2001. 20 с.
15. Скоромец А.А., Егорова И.А., Карпеев А.А., Кравченко Т.И., Мохов Д.Е. Остеопатия. Методические рекомендации

№ 2003/74 (утв. Минздравом РФ 27.10.2003). М.: Федеральный научный клинко-экспериментальный центр традиционных методов диагностики и лечения Минздрава РФ, 2003. 20 с.

16. Сперанский А.Д. Нервная система в патологии: Экспериментальные материалы. М.; Л., 1930. 272 с.

17. Сперанский А.Д. Элементы построения теории медицины. М., 1937. 344 с.

18. Холлис К. Трудности, успехи и возможности научного исследования в остеопатии. XI Международный симпозиум «Фундаментальные основы остеопатии». Тезисы докладов. СПб., 2017. С. 16-18.

19. Moskalenko Y., Weinstein G., Kravchenko T., Halvorson P., Ryabchikova N., Andreeva J. Injury and Skeletal Biomechanics. The Role of Skull Mechanics in Mechanism of Cerebral Circulation. In Tech-Open Access Publisher. June 7, 2013.

20. Moskalenko Y., Kravchenko T.I., Vartanyan I.A. Fundamental aspects of osteopathy. Saint-Petersburg, 2016. 116 p.

21. Frymann V.M. Relation of disturbances of craniosacral mechanisms to symptomatology of the newborn. Study of 1250 infants. J. Am. Osteopath. Assoc. 1966. 65. 1059-1075.

22. Frymann V.M. Learning difficulties of children viewed in the light of the osteopathic concept. J. Am. Osteopath. Assoc. 1976. 76. 46-61.

23. Frymann V.M., Carney R.E., Springall P. Effect of osteopathic medical management on neurologic development in children. J. Am. Osteopath. Assoc. 1992. 92. 729-744.

24. Frymann Viola M. Collected papers of Viola M. Frymann, D.O. Legacy of osteopathy to children. Ann. Arbor. (Michigan): American Academy of Osteopathy. 1998. 360 p.

25. The Legacy of Viola M. Frymann, Hollis H. King, DO, PhD, FAAO. Lecture at the American Academy of Osteopathy convocation. 2018.

Получено/Received 01.11.2021

Рецензировано/Revised 08.11.2021

Принято в печать/Accepted 12.11.2021 ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаючись до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу

«Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИНЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносом і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується українською та англійською мовами після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерація можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою програми Advego plagiatus, а також інших сервісів. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і відрев'яна автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або через форму надсилання рукопису

на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua>

(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com
📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



НЕЙРОКСОН®

NEUROXON®



ЮВЕЛІРНЕ ВІДНОВЛЕННЯ МОЗКУ

Міжнародне непатентоване найменування: citicoline*

Показання*: інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання*:** підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції*:** побічні реакції виникають дуже рідко (< 1/10 000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової систем: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: озноб, зміни у місці введення. **Особливості застосування для ін'єкційних форм:** у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньовенного введення 30 крап/хв. **Особливості застосування для пероральних форм:** пацієнти зі спадковим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксibenзоат і пропілпарагідроксibenзоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (зазвичай сповільненого типу).

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»



Виробники*: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139) — Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8) — Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування.

*Наведено для ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформацію наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена у інструкціях для медичного застосування зазначених лікарських засобів. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02 необмежений з 09.03.2017; UA/12114/02/01 необмежений з 15.02.2017; UA/13305/01/01 необмежений з 10.08.2018 р.

Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 23.12.2021 р.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artesium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM