

МІЖНАРОДНІ НАСТАНОВИ ЩОДО ВІДНОВЛЕННЯ МОТОРИКИ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ

Панельна дискусія експертів

Вебінар EVER Pharma (24 травня, 2022)

24 травня компанія EVER Pharma провела другий у 2022 році вебінар «Міжнародні настанови щодо відновлення моторики після інсульту — дискусія експертів». Четверо міжнародних фахівців з інсульту під керівництвом професора Steven Zeiler створили міжнародну групу експертів для обговорення доказів застосування Церебралізіну в реабілітації після інсульту та, як наслідок, включення цього препарату до різних міжнародних рекомендацій із лікування, що мають високий рівень доказовості.

Dr. Steven Zeiler
Johns Hopkins University, Baltimore, USA

ЄДИНИМ ДОСЛІДЖЕННЯМ ІЗ ВІДНОВЛЕННЯ МОТОРИКИ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ, ЩО ПРОДЕМОНСТРУВАЛО ПОЗИТИВНІ РЕЗУЛЬТАТИ, Є ДОСЛІДЖЕННЯ CARs

Відкриваючи дану сесію, Dr. Zeiler зауважив, щоведеною та широко відомою є обмеженість ефективності фізіотерапії після інсульту, для покращення довгострокового результату в пацієнтів з інсультом необхідно використовувати додаткові методи лікування. У контексті цього він зазначив, що єдине дослідження з відновлення моторики після інсульту, яке продемонструвало позитивні результати, враховуючи всі види лікування (робототехніка, фізіотерапія, фармакологічні методи та ін.), це дослідження CARs. Огляд 15 досліджень з реабілітації був опублікований в «Lancet Neurology» у 2019 році, єдиним дослідженням з позитивним результатом було визначено дослідження CARs, і це можна вважати найважливішою публікацією, у якій задокументована безсумнівна ефективність Церебралізіну, доведена доказовою медициною.

В цьому дослідженні була доведена ефективність Церебралізіну щодо раннього відновлення моторної функції верхньої кінцівки у пацієнтів після інсульту вже на 14-й день з покращенням на 88 % на 90-й день, в три рази більше пацієнтів повернулися до повної функційної незалежності в групі Церебралізіну порівняно з групою плацебо.

Dr. Robert Teasell
Medical Director of the Stroke Rehabilitation Program at Parkwood Institute, Canada

ЦЕРЕБРОЛІЗИН РЕКОМЕНДОВАНИЙ В КАНАДСЬКОМУ ОГЛЯДІ З РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ, ЗАСНОВАНОМУ НА ДОКАЗАХ

Професор Robert Teasell, директор із досліджень і голова Western University London, Онтаріо, який також є провідним автором канадського огляду з реабілітації після інсульту, заснованого на доказах, підкреслив сильні сторони даної роботи та зазначив, що цей науковий огляд є провідним та найбільш повним оглядом із питань реабілітації після інсульту. Професор Robert Teasell надав детальну інформацію про рекомендації щодо призначення Церебралізіну, які відображені в цьому огляді, окремо виділивши результати, отримані в дослідженнях впливу на рухову функцію, повсякденну діяльність і тяжкість інсульту.

Підбиваючи підсумки, він зазначив, що «Церебралізин може бути корисним для відновлення функцій верхніх кінцівок після інсульту».

Церебралізин® має найвищий ступінь рекомендацій щодо відновлення після інсульту

Відновлення рухів має важливе значення

- Порушення функцій верхніх кінцівок після інсульту — дуже поширене явище
- Це може серйозно вплинути на хід реабілітації
- Рівень відновлення суттєво впливає на якість життя та активність у повсякденному житті

Ціль лікування	Відновлення рухової функції	Покращення активності в повсякденному житті	Зниження тяжкості інсульту
Церебралізин®	1A 2 РКД*	1B 1 РКД	1B 1 РКД

- Церебралізин® — єдиний препарат, який рекомендований на 100 %
- Єдиний позитивний рівень 1A стосовно відновлення рухової функції
- Найвищий ступінь рекомендацій щодо покращення активності в повсякденному житті
- Рівень доказовості 1B відносно зниження тяжкості інсульту

Dr. Cornelia Brunner
Neurologist at University Clinic Tulln, Austria

ЦЕРЕБРОЛІЗИН — СТАНДАРТНА ТЕРАПІЯ ГОСТРОГО ІНСУЛЬТУ

Dr. Cornelia Brunner з університетської клініки Tulln в Австрії підкреслила, що реабілітація повинна починатися на дуже ранній стадії після ураження мозку, викликаного інсультом. Потім вона розповіла, що спонукало співробітників її лікарні розро-

бити стандартну операційну процедуру (SOP), яка регулює включення Церебралізіну в комплекс рутинного лікування пацієнтів із порушеннями моторики.

Ця процедура була адаптована нещодавно, після публікації настанов EAN щодо постінсультної реабілітації.

Перші рекомендації EAN з нейрореабілітації після інсульту

First published 23 June 2021
<https://doi.org/10.1111/ene.14936>

europaean journal of neurology

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

Ettore Beghi¹ | Heinrich Binder² | Codruta Birle³ | Natan Bornstein⁴ | Karin Diserens⁵ | Stanislav Groppa⁶ | Volker Homborg⁷ | Vitalie Liscic⁸ | Maura Puglioni⁹ | Gary Randall¹⁰ | Leopold Saltuari¹¹ | Stefan Strlicic¹² | Johannes Vester¹³

Dr. Ales Tomek
Neurologist at Motol University Hospital at Prague, Czech Republic

НЕОБХІДНІ ДЕТАЛЬНІ ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ

Фінальний учасник дискусії професор Ales Tomek з 2-го медичного факультету Карлового університету в Празі, Чехія, приділив увагу не лише основним проблемам лікування інсульту, які виділяє медичне співтовариство, а й питанню розв'язання цих проблем за допомогою наявних дуже детальних настанов.

Ales Tomek згадав рекомендації EAN (Європейської академії неврології) як дуже важливі для процесів прийняття клінічних рішень, зазначивши, що він сам донедавна критично ставився до доказів ефективності Церебралізіну, але сьогодні визнає його як потужний препарат для лікування інсульту. Доповідач навіть деякі уривки з настанов Німецького товариства нейрореабілітації, у яких рекомендується Церебралізин, у тому числі обговорюється конкретна схема лікування згідно з дослідженням CARs.

На завершення Ales Tomek зазначив, що реабілітація після інсульту потребує детальних і практичних рекомендацій для кожного виду лікування і фармакологічні засоби, такі як Церебралізин, відіграють важливу роль.

Церебралізин® включений до ПАНЕВРОПЕЙСЬКИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ!

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

ЩО ТРЕБА ЗАНОТУВАТИ

Dr. Robert Teasell: «Рання, інтенсивна та спрямована на вирішення певних завдань специфічна терапія призводить до виражених змін у пацієнтів після інсульту».

Prof. Karin Diserens: «Нам потрібно, щоб у настановах із реабілітації були фармакологічні засоби».

Dr. Cornelia Brunner: «Нейровідновлення є динамічним багатофакторним процесом, для реалізації якого необхідно вчасно застосовувати фармакологічні та немедикаментозні методи лікування».

Dr. Ales Tomek: «Я щасливий, що можу допомогти своїм пацієнтам на ранньому етапі і є ліки із доведеною ефективністю, які я можу їм призначити».

ВИСНОВКИ

Чотири учасники панельної дискусії, а також модератор надали важливу інформацію про чіткі докази ефективності Церебралізіну у відновленні моторики, які призвели до включення даного препарату до важливих настанов. Усі доповідачі підтримують ідею «Get with the Guidelines» («використовуйте настанови»), заохочуючи клініцистів у всьому світі впроваджувати рекомендації, надані в цих настановах, у звичайну клінічну практику.

Докладніше читайте на с. 26

ІНСУЛЬТ

ДЕМЕНЦІЯ

ЧМТ

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

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

Церебралізин® 20 мл

Церебралізин® 10 мл

Церебралізин® 5 мл

Розчин для ін'єкцій

Для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення

5 ампул по 5 мл

- 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

Австрійська якість.

Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебралізин®

Возз'єднує нейрони.

Надихає на життя.

1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier — Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018. https://www.xm-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.ebru.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein M, Teasell R, Hong Z. Cerebralizin Acute Stroke Treatment in Asia (CASA) Investigators. Cerebralizin 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. Cerebralizin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:11. 7. Muresanu D-F, Heiss W-D, Homborg V, Bajenaru O, Hong Z. Cerebralizin And Recovery After Stroke (CARs) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 8. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebralizin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebralizin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 9. Theme J, et al. Drugs of Today 2012; 48(Supplement A): 63-69.

*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебралізин® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТХ 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; травматичне пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, захист черепно-мозкової травми, струс мозку). Протипоказання: підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. Побічні реакції. Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізин® відзначаються рідко (> 1/10000 < 1/10000) або мають подібний вираз (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жору, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопальмарні висипання, кропінь, кропивниця, почервоніння шкіри, задишка та біль у руці. Фармакологічні властивості. Церебралізин® стимулює диференціацію клітин і активує мозковий захист та відновлення. Безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. Спосіб 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 продовжувати доки, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для фіксації у главі охорони здоров'я. Р.д. МОЗ України: № 04/9983/01/01, дійсна від 18.03.2014. www.cerebralizin.com.ua



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 18, № 3, 2022

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

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

Том 18, № 3, 2022

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





МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 18, № 3, 2022

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 Купрінченко 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:

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 23.06.2022 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. 4,88.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2022-ijn-129.

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.
zaslavsky@i.ua

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)

Волошина Н.П. (Харків, Україна)

Головченко Ю.І. (Київ, Україна)

Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко А.Є. (Харків, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

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 В.М. (Харків, Україна)

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)

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, 2022
© Донецький національний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022

Зміст

Оригінальні дослідження

Мальцев Д.В., Федірко В.О.

Рефрактерна атипична тригемінальна невралгія, асоційована з реактивованою герпесвірусною інфекцією: патогенетичний зв'язок і ефективність комбінованого протівірусного лікування6

Стоянов О.М., Калашніков В.Й., Вастьянов Р.С., Сон А.С., Колесник О.О., Олійник С.М.

Вегетативна дизрегуляція в патогенезі церебральної ангіодистонії та хронічної ішемії мозку20

Огляд

Міжнародні настанови щодо відновлення моторики після інсульту. Панельна дискусія експертів. Вебінар EVER Pharma (24 травня, 2022)26

Бурчинський С.Г.

Депресія, тривога і порушення сну: як вийти із замкненого кола30

Горанський Ю.І., Герцев В.М., Сергєєва М.Ю.

Клінічні особливості лікування фокальної резистентної епілепсії37

Чистик Т.

Органічні та неорганічні порушення пам'яті, або ураження мозку на фоні дистресу: побачити, зрозуміти, допомогти46

Contents

Original Researches

D.V. Maltsev, V.O. Fedirko

Refractory atypical trigeminal neuralgia associated with reactivated herpesvirus infection: pathogenetic link and efficacy of combination antiviral therapy6

O.M. Stoyanov, V.Y. Kalashnikov, R.S. Vastyanov, A.S. Son, O.A. Kolesnik, S.M. Oleinik

Vegetative disregulation in the pathogenesis of cerebral angiodystonia and chronic brain ischemia20

Review

International guidelines for motor recovery after a stroke. Panel discussion of experts. EVER Pharma Webinar (May 24, 2022)26

S.H. Burchynskiy

Depression, anxiety and sleep disturbances: how to get out of the vicious circle30

I.I. Goranskyi, V.N. Hertsev, M.I. Sergeeva

Clinical features of the treatment of focal resistant epilepsy37

T. Chistyuk

Organic and inorganic memory disorders or brain damage on the background of distress: to see, to understand, to help46

<i>Діпак Чаулагайн, Смоланка В., Смоланка А.</i>	<i>Dipak Chaulagain, Volodymyr Smolanka, Andriy Smolanka</i>
Пілоцитарна астроцитома: огляд літератури49	Pilocytic astrocytoma: a literature review49
<i>Карабань І.М., Гасюк Т.В., Карасевич Н.В.</i>	<i>I.M. Karaban, T.V. Hasiuk, N.V. Karasevych</i>
COVID-19 і хвороба Паркінсона56	COVID-19 and Parkinson’s disease56

Сторінки історії

Page of History

<i>Стоянов О.М., Сон А.С.</i>	<i>O.M. Stoyanov, A.S. Son</i>
Історія планування та будівництва в Одесі лікарні для нервовохворих — так званого Панкеєвського корпусу. Частина 161	History of planning and construction of a hospital for nervous patients in Odessa — the so-called Pankeevsky building. Part 161

ВІДНОВЛЮЄ СВІДОМІСТЬ



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/16976/01/01 від 04.10.2018.

УДК 616.833.15-022.7:578.825.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.3.2022.940>Мальцев Д.В.¹, Федірко В.О.²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, Україна²Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна

Рефрактерна атипична тригемінальна невралгія, асоційована з реактивованою герпесвірусною інфекцією: патогенетичний зв'язок і ефективність комбінованого противірусного лікування

Резюме. Актуальність. На сьогодні утвердилися уявлення щодо асоціації рефрактерної атипичної тригемінальної невралгії (RATH) з герпесвірусними інфекціями, причому реалізуються різні механізми ураження ЦНС. **Мета:** діагностика герпесвірусних інфекцій при RATH з оцінкою зв'язків між болем і мікробним агентом та вивченням ефективності противірусного лікування. **Матеріали та методи.** Терапію пройшли 95 осіб з RATH (досліджувана група, ДГ). 31 хворий відмовився від лікування (контрольна група 1, КГ1). КГ2 — 32 здорові особи аналогічного віку і статі. Противірусна терапія: валацикловір 3 г/добу, рекомбінантний $\alpha 2b$ -інтерферон 3 млн МО н/шк 1 раз на 2 доби 2 міс. Проводилася ПЛР лейкоцитів крові (HSV-1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8), визначалися сироваткові концентрації IgM, IgA, IgG до HSV-1/2, VZV (ІФА). Проводилася оцінка імунного статусу (проточна цитофлуориметрія, ІФА). **Результати.** Реактивована герпесвірусна інфекція — в 87 % випадків ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$), VZV — у 33 %, HSV-1/2 — 23 %, EBV — 26 %, CMV — 7 %, HHV-6 — 25 %, HHV-7 — 42 %, HHV-8 — 2 % випадків. Відзначалися zoster (17 %) і herpes sine herpete (23 %), VZV-васкулопатія церебральних артерій (16 %), скроневий медіанний склероз (27 %), автоімунний енцефаліт (19 %), VZV-псевдопухлина (3 %), розсіяний склероз (21 %), цервікогенний біль (8 %), HHV-7-менінгомієліт (5 %), нейроваскулярний конфлікт (17 %), вірусний синусит (13 %), тромбоз кавернозного синуса (6 % випадків). Діагностовані мінорні імунodefіцити (85 % випадків; $p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$): IgE (30 %), IgG1 (17 %), IgA (14 %), IgM (18 %), мієлопероксидази (21 %), NK (23 %), NKT (28 %), CD4+ Т-клітин (13 % випадків). Лікування ефективне щодо герпесвірусної інфекції (77 %) та болю (61 %) ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$), малоефективне — щодо імунodefіцитів (26 % випадків; $p > 0,05$; $Z > Z_{0,05}$). **Висновки.** RATH асоційована з герпесвірусними інфекціями, які реактивуються у зв'язку з мінорними імунodefіцитами, а лікування валацикловіром та $\alpha 2b$ -інтерфероном пригнічує герпесвіруси та зменшує інтенсивність болю.

Ключові слова: валацикловір; $\alpha 2b$ -інтерферон; імунотерапія

Вступ

Невралгія трійчастого нерва — поширене тяжке захворювання з класичною та атипичною формами, що є складним для лікування [12]. Щонайменше третина випадків хвороби характеризується рефрактерністю до рекомендованого лікування, яке включає здебільшо-

го антиконвульсанти і антидепресанти різних фармакологічних груп. У таких пацієнтів значно звужується діапазон соціальної адаптації та погіршується якість життя у зв'язку з щоденним інтенсивним, виснажувачим невропатичним болем та побічними ефектами від медикаментозної терапії.

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Мальцев Дмитро Валерійович, Інститут експериментальної і клінічної медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: dmaltsev@ukr.net

For correspondence: Dmytro Maltsev, Dmytro Maltsev, PhD, Head of the Laboratory of Immunology and Molecular Biology at the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmaltsev@ukr.net

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

Сучасна класифікація тригемінальної невралгії згідно з The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3) робить акцент на гетерогенності цього патологічного стану. S. Handa зі співавт. наводять класифікацію больових синдромів у зоні іннервації трійчастих нервів за ICOP у першій редакції, що включає власне тригемінальну невралгію (TN), burning mouth syndrome (BMS), персистуючий ідіопатичний лицевий біль (PIFP) та посттравматичний тригемінальний нейропатичний біль (PTTNP) [19].

13.1 Pain attributed to a lesion or disease of the trigeminal nerve

13.1.1 Trigeminal neuralgia

13.1.1.1 Classical trigeminal neuralgia

13.1.1.1.1 Classical trigeminal neuralgia, purely paroxysmal

13.1.1.1.2 Classical trigeminal neuralgia with concomitant continuous pain

13.1.1.2 Secondary trigeminal neuralgia

13.1.1.2.1 Trigeminal neuralgia attributed to multiple sclerosis

13.1.1.2.2 Trigeminal neuralgia attributed to spaceoccupying lesion

13.1.1.2.3 Trigeminal neuralgia attributed to other cause

13.1.1.3 Idiopathic trigeminal neuralgia

13.1.1.3.1 Idiopathic trigeminal neuralgia, purely paroxysmal

13.1.1.3.2 Idiopathic trigeminal neuralgia with concomitant continuous pain

13.1.2 Painful trigeminal neuropathy

13.1.2.1 Painful trigeminal neuropathy attributed to herpes zoster

13.1.2.2 Trigeminal post-herpetic neuralgia

13.1.2.3 Painful post-traumatic trigeminal neuropathy

13.1.2.4 Painful trigeminal neuropathy attributed to other disorder

13.1.2.5 Idiopathic painful trigeminal neuropathy

Одна із вагомих причин класичної невралгії трійчастого нерва зараз з'ясована і полягає у компресії, обумовленій нервово-судинним конфліктом [15]. Виконання декомпресивного хірургічного втручання дозволяє позбавити болю або покращити контроль над ним [32]. Натомість механізми розвитку атипової тригемінальної невралгії (згідно з попередньою класифікацією головного болю ICHD-2) у багатьох випадках, а саме із супутнім постійним боєм, післягерпетичної невралгії та нейропатії трійчастого нерва, все ще залишаються остаточно нез'ясованими, що зумовлює встановлення діагнозу так званої ідіопатичної тригемінальної невралгії і змушує застосовувати терапевтичну стратегію до симптоматичної анальгетичної терапії, яка характеризується обмеженою клінічною ефективністю та низкою побічних ефектів.

Докази, накопичені протягом останніх десятиріч, вказують, що однією з причин так званої постгерпесозостер-нейропатії, післягерпетичної невралгії, ідіопатичної тригемінальної невралгії може бути реактивована герпесвірусна інфекція [1]. Зокрема, на це вказує сучасний досвід діагностики і лікування оперізу-

ючого герпесу і постгерпетичної невралгії після гострого тригемінального гангліорадикулонеуриту [25], так само як і нещодавне з'ясування етіологічної ролі вірусу простого герпесу 1-го типу у генезі неврити лицьового нерва [8], що привертає увагу до можливості асоціації атипової невралгії трійчастого нерва з герпесвірусними інфекціями. Водночас наші спостереження за хворими з невралгією трійчастого нерва вказують, що у багатьох випадках больовому синдрому передували прояви герпесвірусної інфекції, зокрема типові висипання на губах, шкірі та слизових оболонках, періодичний або персистуючий субфебрилітет, лімфаденопатія, прояви синдрому хронічної втоми та характерні зміни на МРТ головного мозку [1, 45].

Зв'язок між герпесвірусними інфекціями і розвитком тригемінальної невралгії є складним і може включати низку різних патогенетичних механізмів, які можна розділити за природою на прямі і непрямі.

Прямі вірус-індуковані механізми формування тригемінальної невралгії пов'язані з безпосереднім ураженням системи трійчастого нерва герпесвірусом, як це відбувається при гострому гангліорадикулонеуриті в гасеровому вузлі при реактивації вірусу Varicella zoster (VZV) із латентного стану [25]. Слід враховувати випадки zoster sine herpete, які становлять щонайменше 10–20 % усіх епізодів оперізуючого герпесу, через які постгерпетичну невралгію можна помилково розцінити як ідіопатичний біль в ділянці обличчя [25, 28, 58]. D.H. Gilden зі співавт. описали хронічний гангліоніт гасерового вузла VZV-етіології як причину рефрактерної тригемінальної невралгії [16]. Натомість F. Ramos зі співавт. повідомили про гостру сенсорну нейропатію, викликану VZV, як причину стійкого больового синдрому [40]. Відповідно до цього D.Y. Liu зі співавт. рекомендують застосовувати узагальнюючий термін herpes zoster-related trigeminal neuralgia для позначення всіх форм ураження системи трійчастого нерва VZV-етіології [26]. Однак герпесвіруси інших видів можуть індукувати розвиток тригемінальної невралгії/нейропатії за механізмом прямого пошкодження. Так, G.B. Krohel зі співавт. ще в 1976 році описали хронічну HSV-1-індуковану (Herpes simplex virus, HSV, вірус простого герпесу) нейропатію трійчастого нерва [23]. Пізніше W.H. Stalker зі співавт. доповіли про стійкий лицевий біль при невпинно рецидивуючому орофасціальному герпесі, зумовленому HSV-1/2 [50]. Відповідно до цього, E. Rouillet зі співавт. надали опис клінічної та патоморфологічної картини мультифокальної нейропатії, викликаній цитомегаловірусом (CMV), в імунікомпрометованих пацієнтів [41]. R.M. Farahani зі співавт. доповіли про тяжкий тригемінальний трофічний синдром в імунікомпрометованого пацієнта з невпинно рецидивуючими виразками слизової оболонки ротової порожнини CMV-етіології [14]. K. Hüfner зі співавт. вперше продемонстрували, що ДНК HHV-6 (Human herpesvirus 6, герпесвірус людини 6-го типу) поряд з нуклеїновими кислотами альфа-герпесвірусів у великій кількості присутня в сенсорних нервових гангліях краніальних нервів [20]. Ці дані підтверджуються результатами останнього патоморфоло-

гічного дослідження, проведеного I. Ptaszyńska-Sarosiek зі співавт., причому, за даними цієї роботи, ДНК HHV-6 була виявлена в нейронах сенсорних гангліїв краніальних нервів навіть частіше, ніж ДНК HSV-1 і VZV [39].

Зараз активно обговорюються непрямі механізми розвитку тригемінальної невралгії при реактивації герпесвірусів в організмі людини, до яких можна віднести компресійні, ішемічні, автоімунні та нейродегенеративні ураження. Встановлено гетерогенність таких механізмів, що включають індукцію автоімунних реакцій до мієліну та нейронів, розвиток вірус-індукованих васкулопатій з ішемічним ураженням структур трійчастих нервів, тромбоз кавернозного синуса в зоні анатомічного проходження трійчастого нерва, розвиток вірус-асоційованих пухлин та псевдопухлинних інфільтративних уражень з вторинним залученням волокон трійчастих нервів у різних анатомічних зонах, а також порушення механізмів центральної регуляції болю, включаючи дані щодо зв'язку між HHV-6 та розвитком скроневого медіанного склерозу ЦНС [10, 33, 42]. Так, підтверджуючи асоціацію рефрактерного болю в обличчі з розсіяним склерозом, С.М.Е. Лі зі співавт. пропонують розділяти так звану класичну тригемінальну невралгію (CTN) та тригемінальну невралгію, вторинну щодо розсіяного склерозу (MSTN), як різні нозології [24]. Ураження структур мезолімбічної системи головного мозку, яке відбувається при вірус-індукованому скронево-медіанному склерозі [55] або автоімунних лімбічних енцефалітах, зумовлених автоантитілами до автоантигенів нейронів гіпокампів [17], може призводити до порушення механізмів центральної регуляції болю при тригемінальних невралгіях у людей. Описані випадки стійкої тригемінальної невралгії компресійного генезу, зумовленої EBV-індукованими пухлинами, зокрема інтракраніальною лейоміомою [43], неоплазією із гладеньких м'язів кавернозного синуса [56] та В-клітинним лімфоматоїдним гранулематозом [49]. Натомість М. Adachi доповів про псевдотуморозне інфільтративне ураження язикоглоткового і блокуючого нервів VZV-етіології з клінічною картиною рефрактерного болю в ділянці обличчя [2]. Відомі описи стійких лицьових больових синдромів унаслідок ішемічного ураження трійчастих нервів при тромбозі артерій, що живлять ці краніальні нерви, при VZV-індукованих васкулопатіях [33].

Отже, сучасний аналіз зв'язків між реактивованими герпесвірусними інфекціями та тригемінальною невралгією має здійснюватися комплексно, з урахуванням усього відомого нині спектра прямих і непрямих шляхів ураження системи тригемінальних нервів при реактивації герпесвірусів із стану латентності або персистенції в імунокомпрометованих пацієнтів.

Подальші дослідження цих асоціацій відкрили б шлях до заснованого на етіології клінічного діагнозу і застосування етіотропного противірусного лікування при рефрактерній атиповій невралгії, асоційованій з герпесвірусними інфекціями, або при рецидивах після хірургічного лікування нервово-васкулярних конфліктів у зоні трійчастих нервів, дозволивши покращити

контроль над тяжким інвалідизуючим болем у пацієнтів зі стійкими формами алгічних феноменів в обличчі, пов'язаними з герпесвірусними агентами.

Мета роботи: провести діагностику реактивованих герпесвірусних інфекцій у пацієнтів з рефрактерною атиповою тригемінальною невралгією (13.1.1.1.2; 13.1.1.2.3; 13.1.1.3.2; 13.1.2.2; 13.1.2.4; 13.1.2.5 за ICHD-3) з оцінкою відомих патогенетичних зв'язків між больовим феноменом і мікробним агентом та вивченням ефективності і безпечності комбінованого противірусного лікування.

Завдання дослідження:

1. Провести діагностику реактивованої герпесвірусної інфекції у пацієнтів з атиповою рефрактерною невралгією трійчастого нерва.
2. Здійснити пошук можливих шляхів впливу реактивованої герпесвірусної інфекції на атипову рефрактерну тригемінальну невралгію.
3. Оцінити імунний статус пацієнтів з атиповою рефрактерною тригемінальною невралгією, асоційованою з реактивованою герпесвірусною інфекцією.
4. Апробувати комбіновану противірусну терапію із застосуванням валацикловіру і рекомбінантного альфа2b-інтерферону у пацієнтів з атиповою рефрактерною тригемінальною невралгією, асоційованою з реактивованою герпесвірусною інфекцією.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було проведено проспективне контрольоване нерандомізоване клінічне дослідження за участю 95 пацієнтів з ідіопатичною рефрактерною атиповою тригемінальною невралгією за період з 2012 до 2021 р., яке стало результатом тісного співробітництва відділення субтенторальної нейроонкології Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України, Інституту імунології та алергології та Інституту експериментальної і клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, відділів нейроімунології та нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України (рис. 1). Критеріями включення пацієнта у дослідження були атиповий характер тригемінальної невралгії, висока або середня інтенсивність невропатичного болю, тривалість хвороби більше 1 року, рефрактерність до рекомендованих знеболюючих засобів та верифікована лабораторними методами герпесвірусна інфекція. Критеріями виключення були відмова пацієнта від участі у дослідженні, задіяність в інших випробуваннях, одонтогенний генез невралгії нейропатії, відсутність належного комплаєнсу з дослідниками, поява побічних ефектів апробовуваних ліків, що потребували їх відміни, розвиток інших хвороб під час участі у дослідженні, з приводу яких призначали додаткове лікування, а також прийом медичних препаратів за іншими показаннями. Кінцевими точками дослідження виступали інтенсивність невропатичного болю, визначена суб'єктивним способом на підставі даних візуальної аналогової шкали (ВАШ), величина вірусного навантаження за даними

ПЛР сироватки крові (за виключенням інфекцій, викликаних вірусами герпесу 1, 2 і 3-го типів) та динаміка досліджуваних імунологічних показників. У разі HSV-1/2- та VZV-інфекцій контроль стану вірусу здійснювали за результатами серологічних тестів через 2 місяці лікування (за титрами сироваткових специфічних IgM та IgA) та через 6 місяців від початку терапії (за титром сироваткових специфічних IgG).

Вік пацієнтів коливався від 25 до 47 років, у середньому $35,0 \pm 5,1$ року. Тривалість невралгії до початку участі особи у дослідженні становила від 2 до 16 років, у середньому $5,20 \pm 0,41$ року. Жінки становили 84 % учасників дослідження.

Дослідження проводилося наступним чином. Спочатку пацієнтів з різних регіонів України направляли неврологи і нейрохірурги до спеціалістів центру лікування болю, де встановлювався або підтверджувався діагноз атипової рефрактерної тригемінальної невралгії. Пацієнти з виявленими новоутвореннями в дослідження не входили.

Тих осіб, що дали добровільну інформовану згоду на участь у клінічному випробуванні, направляли до відділів нейроімунології та нейробіохімії Інституту нейрохірургії для проходження запланованих лабораторних тестів з метою ідентифікації герпесвірусної інфекції (рис. 1). У подальшому брали участь у дослідженні тільки ті пацієнти, у яких відзначалися лабораторні ознаки реактивованої герпесвірусної інфекції. Ці учасники увійшли до групи спостереження ($n = 95$). Надалі пацієнти консультувалися й обстежувалися в Інститутах імунології та алергології та експериментальної і клінічної медицини, де їм проводили поглиблену оцінку імунного статусу і призначали апробовану комбіновану противірусну терапію. Лікування проводили на підставі наявності реактивованої герпесвірусної інфекції, що, згідно з міжнародною клінічною практикою, підлягає терапії. Через 1 і 2 місяці від початку терапії пацієнти проходили контрольні дослідження вірусного навантаження та імунного статусу. Повний курс двомісячної терапії і спостереження пройшли 64 пацієнти. Вони становили досліджувану групу (ДГ; $n = 64$). Інші хворі або відмовилися від лікування, або не дотримувалися призначеної схеми терапії, що могло суттєво вплинути на отримані результати. Ці пацієнти становили контрольну групу 1 (КГ1; $n = 31$), дані якої порівнювали з такими у групі дослідження. Таким чином з'ясувалася ефективність апробованої терапії порівняно з природним перебігом хвороби. Також набрали КГ2, яку становили 32 пацієнти загальної популяції порівнянного віку та статі, які не страждали на тригемінальну невралгію.

Реактивовану вірусну інфекцію діагностували на підставі результатів ПЛР лейкоцитів крові з видоспецифічними праймерами герпесвірусів (HSV-1/2, VZV, EBV (вірус Епштейна — Барр), CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8). Використовували реактиви виробників «ДНК-Технологія», «АмпліСенс» (для HSV-1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7) і «Біоком» (для HHV-7). Беручи до уваги відмінності у властивостях збудників і па-

тогенезі викликаної ними інфекції, проводили також визначення сироваткової концентрації IgM, IgA та IgG до HSV-1/2 та VZV за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу («Вектор-Бест», РФ).

Поглиблене імунологічне обстеження включало вивчення показників загального аналізу крові, субпопуляційного складу лімфоцитів з використанням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр «Epics XL», США) і методу непрямой імуофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з двома або трьома мітками (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3—CD19+, CD3—CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+) (реактиви «Beckman Coulter», США). Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням показника фагоцитозу, фагоцитарного індексу, кількості активних фагоцитів і фагоцитарної ємності крові, а також за активністю мієлопероксидази фагоцитів (лазерна проточна цитофлуориметрія). Сироваткові концентрації імуноглобулінів основних класів (M, G, A) визначали за результатами простої радіальної імунодифузії за Манчіні. Концентрацію IgE та IgD у сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу («Вектор-Бест», РФ). Додатково визначали вміст субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) методом імуноферментного аналізу.

Оцінювали результати серологічних досліджень сироватки крові на предмет виявлення специфічних антинейрональних автоантитіл до автоантигенів гіпокампів, які валідовані зараз як лабораторні маркери автоімунних лімбічних енцефалітів у дітей і дорослих, а саме автоантитіл до глутамінокислої декарбоксилази (GADA), калієвих каналів нейронів, амфіфізину, NMDA-рецепторів нейронів, GABA, CV2, Yo, Ri, Ma, Hu, AMPAR 1 і 2 (ELISA; «MDI Limbach Berlin GmbH», Німеччина), що відповідає підходам до діагностики автоімунних лімбічних енцефалітів у людей [16].

Усім пацієнтам виконували МРТ головного мозку із програмою CISS3D чи 3Ddrive прицільно на зону корінців V черепних нервів [45]. Оцінювали нейрорадіологічні ознаки ранньої демієлінізації в режимі T1-w/T2-w при діагностиці тригемінальної невралгії у пацієнтів з розсіяним склерозом, як це рекомендують С.М.Ф. Лі зі співавт. [24].

Апробовувана схема комбінованої противірусної терапії відповідала загальноприйнятим підходам до лікування реактивованих герпесвірусних інфекцій і включала валацикловір *per os* у дозі 3 г/день, розділений на три прийоми по 1 г кожні 8 годин, і рекомбінантний альфа2b-інтерферон у дозі 3 млн МО п/шк 1 раз на 2 доби ввечері протягом 2 місяців поспіль.

Для статистичного аналізу отриманої інформації застосовували методи структурного та порівняльного аналізів. Для вивчення розподілу варіантів у варіаційному ряду використовували тест Shapiro-Wilk. З метою встановлення вірогідності відмінностей результатів застосовували Т-критерій Стьюдента з розрахунком коефіцієнта довірчої ймовірності p (параметричний критерій) і числа знаків Z за Ю.В. Урбахом (непараметричний критерій).

Дослідження виконувалось як фрагмент наукової роботи на замовлення МОЗ України, грант № 0118U001218. Протокол № 128 від 23.12.2019 року Комісії з біоетики НМУ імені О.О. Богомольця.

Результати та обговорення

Рефрактерна атипична тригемінальна невралгія виявилася тісно асоційованою з реактивованою герпесві-

русною інфекцією, оскільки останню вдалося виявити у 87 % обстежених, які відповідали критеріям дослідження, тоді як у пацієнтів без тригемінальної невралгії з КГ2 — тільки в 23 % випадків ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$).

У цілому в ДГ VZV-інфекція була ідентифікована у 33 %, HSV-1/2 — у 23 %, EBV — у 26 %, CMV — у 7 %, HHV-6 — у 25 %, HHV-7 — у 42 %, HHV-8 — у 2 % випадків. Моноінфекція мала місце у 42 %, а мікстинфекція — у 58 % випадків (рис. 2).

Нами проведений доступний аналіз можливих сполучних ланок патогенезу між наявними атипичною тригемінальною невралгією і реактивованою герпесвірусною інфекцією у пацієнта в кожному конкретному випадку.

Встановлено, що у деяких пацієнтів мала місце постгерпетична невралгія після фаціального оперізуючого герпесу в режимі *zoster sine herpette* (17 % випадків). Типова екзантема — наріжний камінь клінічної діагностики герпетичного ганліорадикулонеуриту, однак у 10–20 % випадків реактивація VZV із гасерового вузла трійчастого нерва не супроводжується шкірними висипаннями, що може обумовити діагностичні помилки [58]. Ідентифікація ДНК вірусу у слині, виявлення специфічних IgM, IgA в крові або вірогідного приросту титру сироваткових специфічних IgG (метод парних сироваток) дозволяли провести правильну диференціальну діагностику між постгерпетичною невралгією та ідіопатичною тригемінальною невралгією в таких випадках.

Ще у 23 % випадків виявили ДНК HSV-1/2 в слині методом ПЛР, специфічні IgM, IgA до HSV-1/2 у крові, що, зважаючи на відсутність екзантами, було розцінено як прояв *herpes sine herpette*. Зараз накопичено низку повідомлень про можливість розвитку тригемінальної невралгії при реактивованій HSV-1/2-інфекції орофасіальної локалізації [23, 50].

У 16 % випадків лобноскроневий біль був причиною VZV-індукованої дифузної васкулопатії дрібних церебральних артерій (термін запропонований

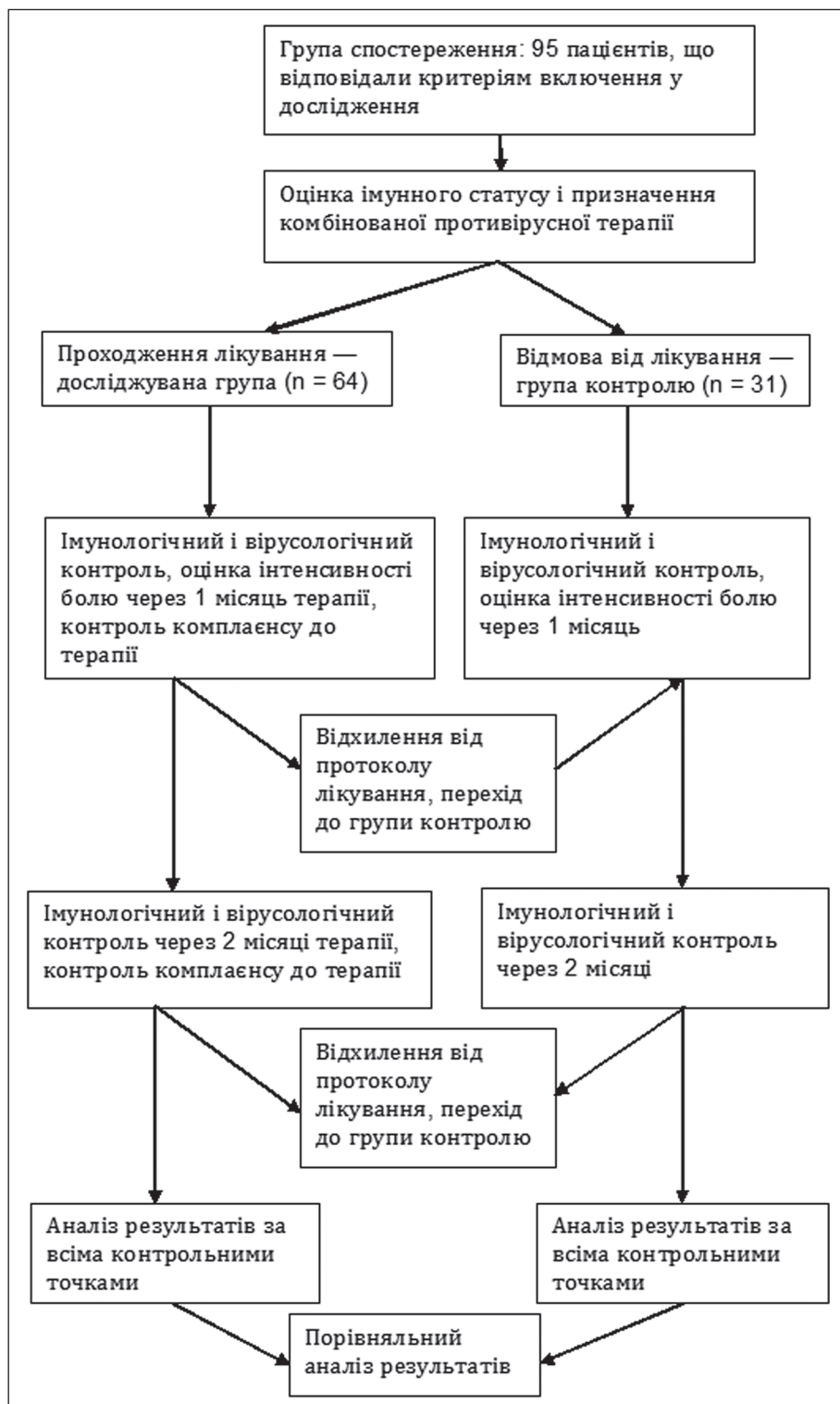


Рисунок 1. Схема дослідження

М.А. Nagel зі співавт. [33]) з множинними лакунарними інфарктами в субкортикальних ділянках білої речовини півкуль великого мозку в зоні кровопостачання середньої мозкової артерії. Зони лакунарних церебральних інфарктів було виявлено за допомогою МРТ головного мозку в конвенційних режимах (рис. 3). Відзначалися специфічні IgM та IgA до VZV у сироватці крові. У половині випадків здійснено люмбальну пункцію і виявлено феномен інтратекального синтезу специфічних

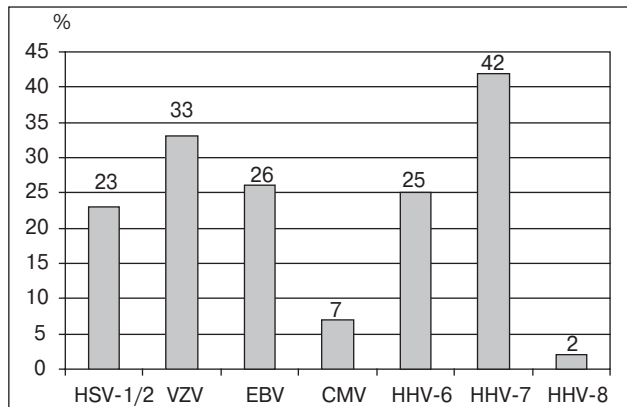


Рисунок 2. Структура ДГ (n = 95) за видом виявленого герпесвірусу в реактивованому стані

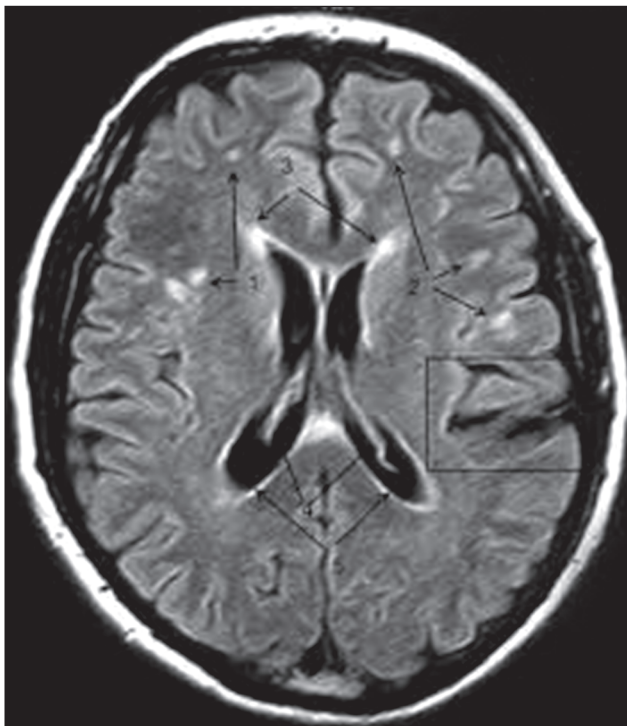


Рисунок 3. МР-картина VZV-індукованої дифузної васкулопатії дрібних церебральних артерій у пацієнта з рефрактерним больовим синдромом у ділянці обличчя (режим FLAIR, аксіальна проєкція; візуалізовано множинні гіперінтенсивні вогнища лакунарних інфарктів у субкортикальних ділянках білої речовини півкуль великого мозку в басейні кровопостачання середньої мозкової артерії (1, 2), зони лейкоареозу (3), вентрикуломегалію (4, 5), ділянку фокальної атрофії (виділено квадратом); власне спостереження)

IgG до VZV. У таких випадках припускали ішемічний характер тригемінальної невралгії внаслідок тромбозу живлячої артерії, як це постулюється при множинному мононевриті краніальних нервів VZV-етіології [33].

У 27 % випадків за даними МРТ відзначалися випадки скроневого медіанного склерозу, причому у таких пацієнтів відзначалися переважно реактивовані HHV-6- і HHV-7-інфекції. На сьогодні встановлено, що HSV-1/2 і HHV-6 можуть здійснювати трансольфакторну міграцію зі слизової оболонки носової порожнини до структур мезолімбічної системи скроневої частки півкуль великого мозку (гіпокампів, мигдалеподібних тіл, острівців, парагіпокампальних звивин), індукуючи розвиток нейродегенеративного ураження за типом скроневого медіанного склерозу [52] (рис. 4). Результати нещодавнього метааналізу контрольованих клінічних досліджень підтверджують асоціацію HHV-6 і скроневого медіанного склерозу у людей [55]. С. Rusbridge у відповідному систематичному огляді вказує, що порушення центральної регуляції болю при ураженні кортиколімбічної системи ЦНС (префронтальної кори, гіпокампів, мигдалеподібних тіл) є одним із типових механізмів формування рефрактерних больових синдромів [42]. J. Alper зі співавт., використовуючи МР-томографи з величиною магнітної індукції котушки в 7 Тл, показали прогресуюче зменшення об'єму мигдалеподібних тіл у пацієнтів з рефрактерними тригемінальними невралгіями — феномен, типовий для скроневого медіанного склерозу у людей [4]. W. Liu зі співавт. показали, що зниження активності MAPK-асоційованого активаційного шляху сприяє зменшенню інтенсивності болю при тригемінальній невралгії [26]. Водночас E. Engdahl зі співавт. продемонстрували, що HHV-6 індукує розвиток скроневого медіанного склерозу шляхом аномаль-

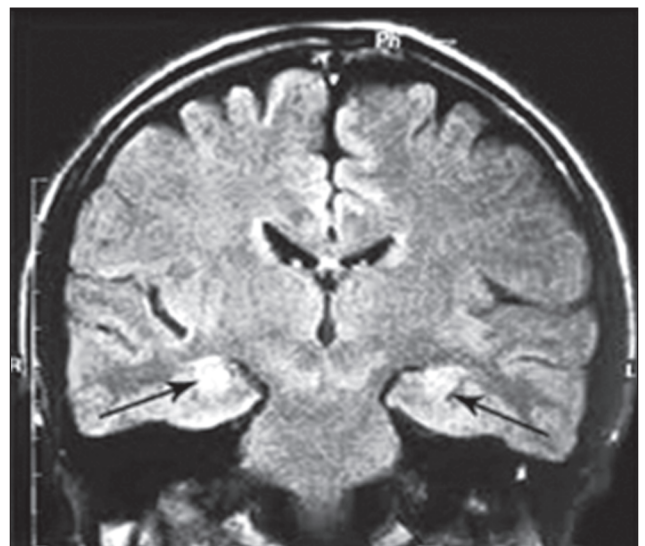


Рисунок 4. МР-картина білатерального склерозу гіпокампів як прояв HHV-6-індукованого скроневого медіанного склерозу у пацієнта з рефрактерним больовим синдромом у ділянці обличчя (режим FLAIR, коронарна проєкція; склерозовані гіпокампи позначені стрілками; власне спостереження)

ної гіперактивації МАРК-асоційованого активаційного шляху контролю інтенсивності запалення та апоптозу в паренхімі ЦНС [13].

У 21 % випадків діагностовано ремітуюче-рецидивну форму розсіяного склерозу з урахуванням даних МРТ головного мозку з контрастом. Відзначалася демієлінізація у проксимальному відділі трійчастого нерва поблизу виходу його зі стовбура мозку. У більшості цих пацієнтів не відзначалося інших неврологічних проявів розсіяного склерозу на момент звернення, окрім

невропатичного болю в обличчі, незважаючи на наявність множинних перивентрикулярних вогнищ демієлінізації на нейровізуалізаційних знімках (рис. 5), що зумовлювало помилкове клінічне діагностування ідіопатичної атипової тригемінальної невралгії. Результати останніх метааналізів і систематичних оглядів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень підтверджують асоціацію розсіяного склерозу з EBV- [21] і HHV-6-інфекціями [38]. У осіб цієї підгрупи відзначалися реактивовані EBV-, HHV-6-, HHV-7-інфекції,

що узгоджується з усталеними уявленнями про роль цих опортуністичних вірусних агентів як основних тригерів розсіяного склерозу у людей. Нещодавно С.М.Ф. Лі зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні валидували нейрорадіологічні ознаки ранньої демієлінізації в T1-w/T2-w режимах для правильної діагностики початкових проявів розсіяного склерозу у пацієнтів з рефрактерним невропатичним болем у ділянці обличчя як ізольованим клінічним синдромом [24]. Грунтовний систематичний огляд з проблеми невропатичних болів при розсіяному склерозі підготовлено N.N. Spirin зі співавт. [48].

У 19 % випадків мав місце автоімунний лімбічний енцефаліт, зумовлений автоантитілами до автоантигенів нейронів гіпокампів, зокрема до GABA, калієвих каналів нейронів, амфіфізину та молекули CV2. У таких випадках переважали реактивовані EBV-, HHV-6-, HHV-7-інфекції. Зараз встановлено, що герпесвіруси, так само як і злоякісні новоутворення, можуть бути тригерами автоімунних лімбічних енцефалітів у людей [53], що можуть призводити до порушення центральних механізмів ноцицепції і проявлятися у вигляді феномена рефрактерного болю в обличчі. Так, Р. Schwenkenbecher зі співавт. в спеціально спланованому клінічному дослідженні показали, що інтратекальний синтез специфічних IgG до

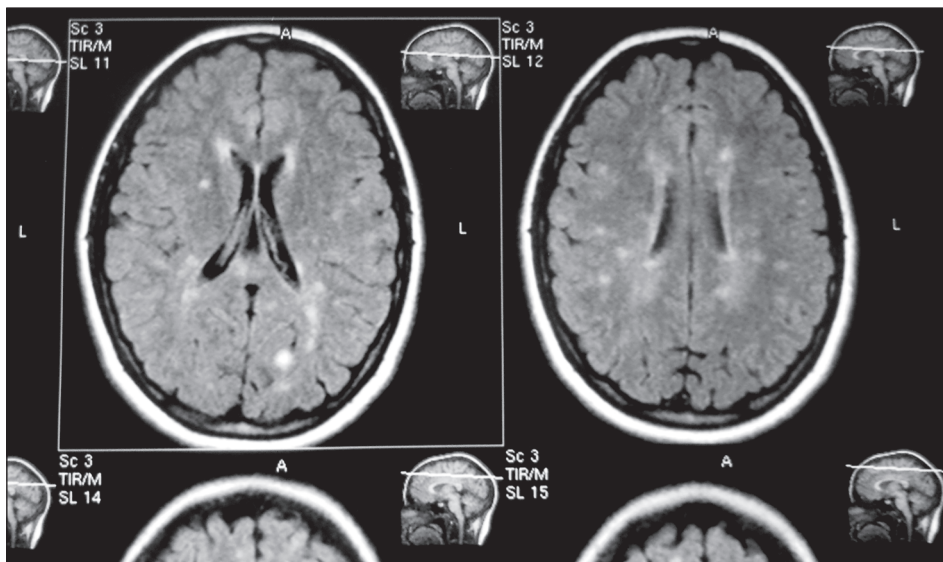


Рисунок 5. МР-картина розсіяного склерозу у пацієнтки з клінічно ізольованим синдромом у вигляді рефрактерного болю в ділянці обличчя (режим FLAIR, аксіальна проекція; візуалізовано множинні вогнища демієлінізації у білій речовині півкуль у вигляді невеликих зон гіперінтенсивного МР-сигналу; власне спостереження)

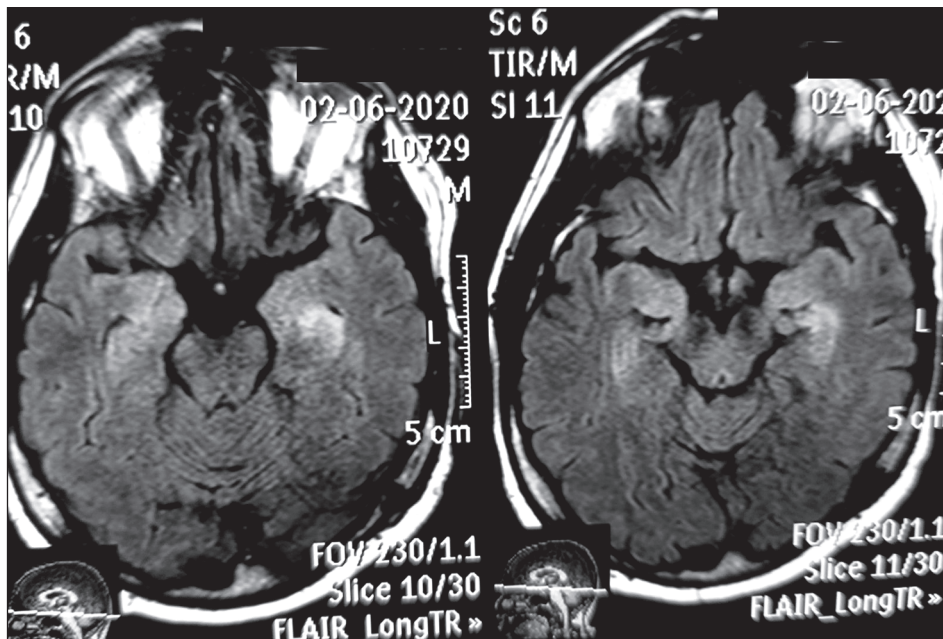


Рисунок 6. МР-картина HHV-7-індукованого автоімунного лімбічного енцефаліту, зумовленого автоантитілами до калієвих каналів нейронів, у пацієнта з рефрактерним больовим синдромом у ділянці обличчя (режим FLAIR, аксіальна проекція; візуалізовано асиметричний гіперінтенсивний МР-сигнал від обох гіпокампів; власне спостереження)

EBV при верифікованих аутоімунних лімбічних енцефалітах відзначався в 19 % випадків, тоді як при розсіяному склерозі — лише в 7 % випадків [44]. У половині зареєстрованих нами випадків аутоімунних енцефалітів МРТ головного мозку в конвенційних режимах не демонструвала типового феномена гіперінтенсивності сигналу від гіпокампів в T2-зваженому режимі та режимі FLAIR (рис. 6), що вказувало на те, що мали місце так звані аутоімунні лімбічні енцефаліти з нормальною МР-картиною (термін запропонували М. Guasp зі співавт. [17]), хоча клінічні, серологічні та нейрофізіологічні дані (рис. 7) вказували саме на цей діагноз. Тому початково таким пацієнтам встановлювали помилковий діагноз за превалюючим клінічним проявом — рефрактерним болем у ділянці обличчя.

У більшості пацієнтів ДГ відзначалися нейрорадіологічні ознаки девіації, деформації корінця трійчастого нерва на боці болювого синдрому в парамостовій цистерні порівняно зі здоровою стороною, хоча МРТ-ознаки судинної компресії трійчастого нерва при поглибленому нейрорадіологічному обстеженні було виявлено тільки в 17 % випадків, однак у них парадоксально не відзначалося клінічної картини типової невралгії, що зумовлювало включення цих пацієнтів до даного дослідження за критерієм атиповості алгічного феномена. При проведенні нейрохірургічного втручання було виявлено ознаки хронічного запалення і спайки в ділянці нервово-судинного конфлікту, що дозволило нам припустити, що саме реактивована герпесвірусна інфекція і була причиною формування запалення, що поглибило вже існуючий конфлікт між судиною і нервом (рис. 8).

У 13 % випадків біль у середній частині обличчя пов'язали з продуктивним полісинуситом з формуванням гранулом, псевдополіпів і кіст, наповнених серозним умістом (рис. 9). Поруч розташований трійчастий нерв, найбільш ймовірно,

залучався вторинно внаслідок поширення локального патологічного процесу. У деяких таких хворих у минулому на тлі атипової невралгії або навіть до моменту її виникнення відзначалися епізоди гострого пронизуючого болю з ринореєю, пов'язані зі спонтанним розривом зазначених кіст. Такі ураження досить поширені у популяції, однак зазвичай не проявляються клінічно і нерідко є випадковою знахідкою при проведенні МРТ головного мозку з інших причин. Наш досвід діагностики свідчить про можливий зв'язок з місцевою герпесвірусною інфекцією на тлі імунних дисфункцій, що

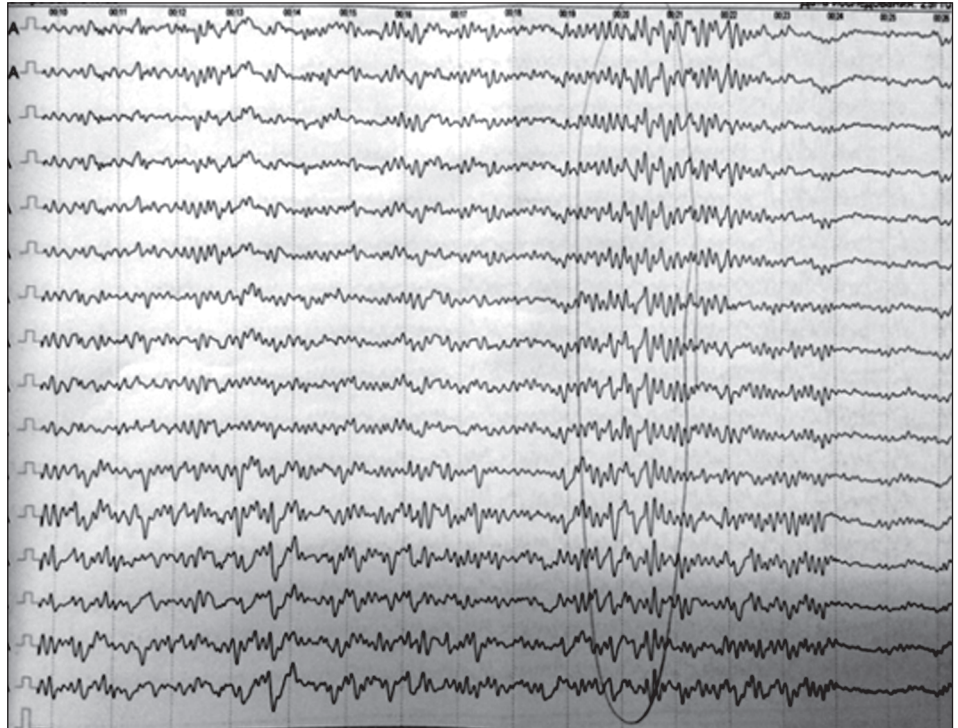


Рисунок 7. ЕЕГ у пацієнта з аутоімунним лімбічним енцефалітом, зумовленим аутоантитілами до калієвих каналів нейронів (епілептиформна активність обведена овалом; власне спостереження)

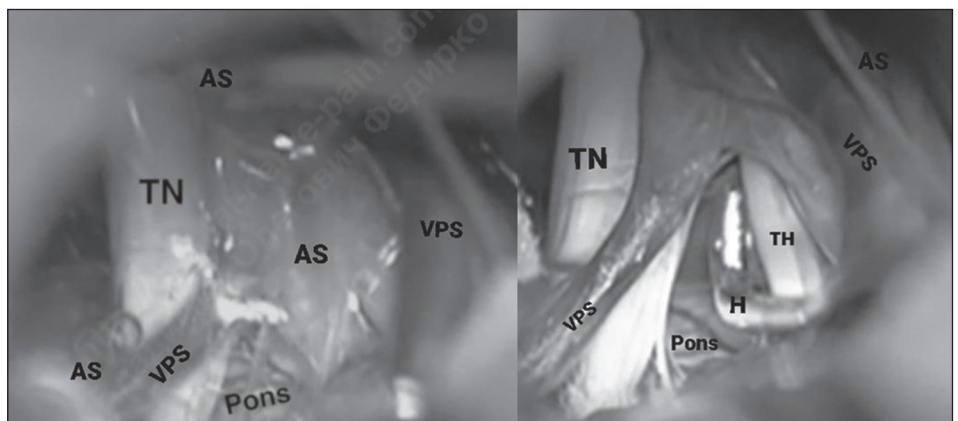
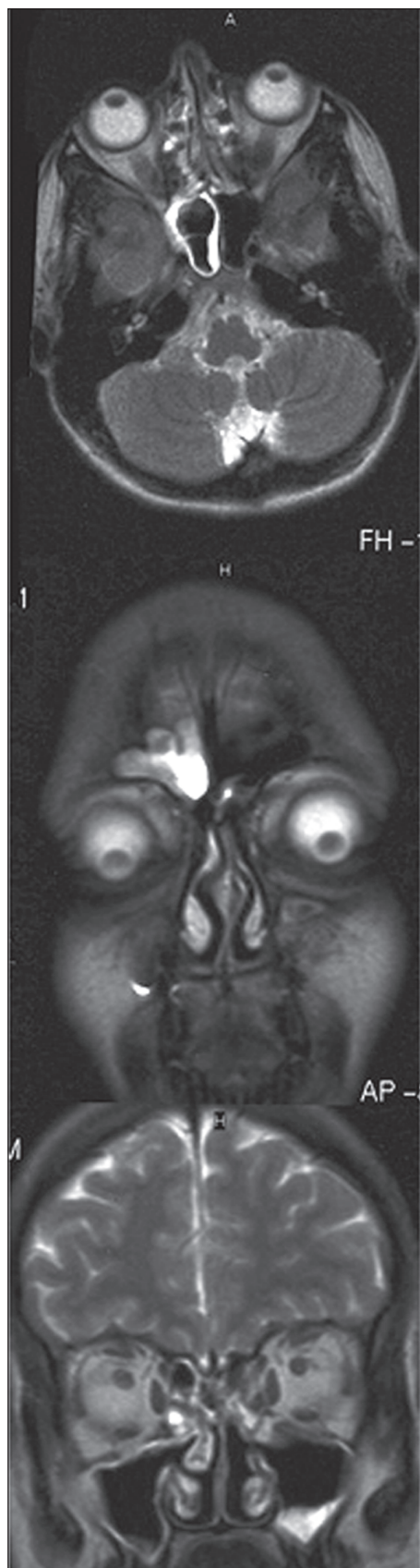


Рисунок 8. Інтраопераційні фотознімки, що демонструють ускладнений запальним спайковим процесом нервово-судинний конфлікт у ділянці корінця трійчастого нерва (зліва — до операції, TN — трійчастий нерв; AS — арахноїдальні спайки; VPS — вени верхнього кам'янистого синуса; Pons — міст; справа — після декомпресивної операції, TN — трійчастий нерв; AS — арахноїдальні спайки; VPS — вени верхнього кам'янистого синуса; Pons — міст; H — гачок (інструмент); власне спостереження)



сприяють формуванню так званого холодного запалення. Справді, у цих випадках діагностовано переважно ізольований дефіцит IgE та дефіцит мієлопероксидази фагоцитів, при яких описані випадки індукції вогнищ холодного запалення у верхніх дихальних шляхах і додаткових пазухах носа [34, 47]. Досі опубліковано обмаль інформації про гіперпластичні продуктивні синусити герпесвірусної етіології. Зокрема, A. Gujadhur зі співавт. повідомили про тяжкий гіперпластичний синусит, викликаний CMV, у ВІЛ-негативного реципієнта аlogenної нирки [18].

У 8 % пацієнтів з невропатичним болем у зоні іннервації III гілки трійчастого нерва діагностовано цервікогенну краніалгію, що імітувала тригемінальну невралгію шляхом іррадіації больових відчуттів уздовж комунікацій між шийним відділом спинного мозку і трійчастими нервами [15]. Проблема цервікогенної цервікалгії як причини помилкової діагностики невралгії трійчастого нерва детально розглянута в систематичному огляді N. Bogduk зі співавт. [8]. У їхніх пацієнтів мали місце підвищені у фасеткових суглобах між 2-м і 3-м шийними хребцями з вторинними реактивними змінами, у зв'язку з чим пацієнти потребували виконання ортопедичних хірургічних втручань. Як відомо, біль може мігрувати з цервікального відділу хребта до зони тригемінальної іннервації на обличчі за посередництва анастомозів між гілками перших трьох шийних нервів і нижньої гілкою трійчастого нерва на периферії або на сегментарному рівні завдяки продовженню цервікального ядра трійчастого нерва у верхніх шийних сегментах спинного мозку. L.B. Mitrofanova зі співавт. описали випадки міжхребцевих дисцитів HSV-1- і HSV-2-етіології [31], однак також відомо, що у разі реактивованої інфекції знижується поріг ноцицепції через запальну реакцію, що могло відігравати роль в індукції проєкційного болю в обличчі [54].

У 6 % випадків після проведення прицільної нейровізуалізації виявлено перенесений тромбоз кавернозного синуса, що розцінено як безпосередня причина атипового невралгічного болю. Біль відзначався у зоні іннервації I гілки трійчастого нерва, що топічно відповідало наявному тромбозу. Тромбоз венозних синусів мозку описаний як можливе ускладнення реактивованої герпесвірусної інфекції в низці наукових публікацій. Так, J. Chan зі співавт. діагностували гострий тромбоз латерального венозного синуса мозку у пацієнта з zoster sine herpete [11]. R. Pazos-Añón зі співавт. виявили венозний церебральний тромбоз у ВІЛ-інфікованого хворого з синдромом Рамсея Ханта [35].

Ще в 5 % мав місце шийний менінгоградикуліт HHV-7-етіології, на що вказувало відповідне накопичення гадолінію на посиленних контрастом МР-знімках в T1-зваженому режимі. Раніше С.М. Miranda зі співавт. повідомляли про можливість розвитку менінгомієлітів під час реакти-

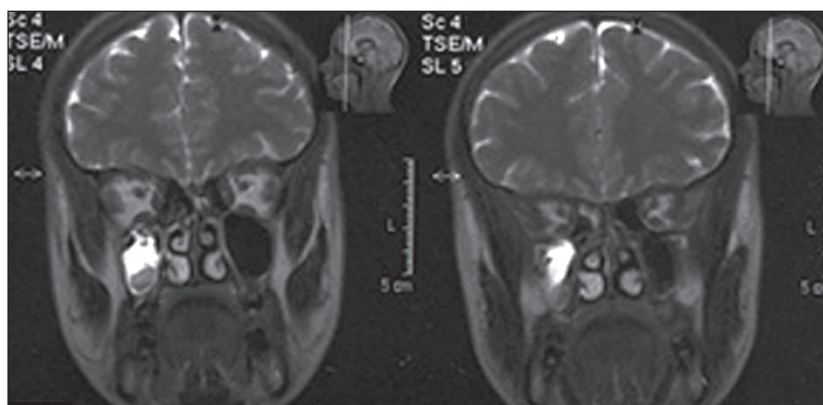


Рисунок 9. МР-картина продуктивного гіперпластичного пансинуситу у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів, що страждав на рефрактерний больовий синдром у ділянці обличчя (режим FLAIR, аксіальні і коронарні проєкції, продемонстровано гіперінтенсивний МР-сигнал від гайморових, сфеноїдальної і лобної додаткових пазух носа; власне спостереження)

вації HHV-7 з формуванням невропатичного болю [30]. Розвиток болю в обличчі пояснюється зворотною міграцією больових відчуттів з шийних нервів до мандибулярної гілки трійчастого нерва через периферичні комунікації або через цервікальне ядро трійчастого нерва, представлене в верхніх цервікальних сегментах спинного мозку.

У 3 % випадків біль в обличчі асоціювався з гранулемою в ділянці корінця трійчастого нерва VZV-етіології (рис. 10). Як стало відомо завдяки численным повідомленням, герпесвіруси можуть ставати причиною гранулематозного процесу, що отримав назву псевдопухлини [2]. Тригемінальна невралгія також може бути проявом істинної пухлини мостомозочкового кута, що подібна за клінічними проявами до гранульоми, у зв'язку з чим ми проводили диференціальну діагностику із застосуванням МРТ з контрастом, МР-спектроскопії, позитронно-емісійної томографії та біопсії мозку.

Під час отримання комбінованого протівірусного лікування відбулося зниження інтенсивності лицьового невропатичного больового синдрому в 43 % випадків у ДГ і в жодному — у КГ1 ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Повного регресування алгічного феномена досягнуто лише в 18 % випадків у ДГ і в жодному — у КГ1 ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). У цілому позитивний ефект досягнуто в 61 % випадків (рис. 11). Сприятливий ефект терапії розвивався вже протягом першого місяця лікування і посилювався на другому і третьому місяці участі у дослідженні. У більшості осіб з позитивною відповіддю на протівірусне лікування тривалість невралгії не перевищувала 5 ро-

ків. Проте в 39 % випадків в ДГ проведене протівірусне лікування не вплинуло на больовий синдром. Водночас майже в половині випадків резистентності до протівірусних ліків відзначався позитивний феномен відновлення чутливості до рекомендованих препаратів проти невропатичного болю (габапентину, прегабаліну), до яких раніше спостерігалась рефрактерність.

Ефективність лікування реактивованої герпесвірусної інфекції була вищою, ніж досягнутий вплив на больовий синдром. Кращі результати отримані при VZV-інфекції (72 %; $p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$) і дещо гірші — при інфекціях, викликаних лімфотропними герпесвірусами (57 %; $p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$), що, на нашу думку, пов'язано з відмінностями у чутливості до валацикловіру і рекомбінантного альфа-інтерферону у герпесвірусів різних підродин (рис. 12). Усунення VZV сильніше корелювало з позитивною відповіддю з боку больового синдрому, ніж пригнічення лімфотропних герпесвірусів. Побічних реакцій, окрім короткочасного гриппоподібного синдрому у 53 % випадків, зареєстровано не було, що дозволяє говорити про задовільний профіль безпечності застосовуваної терапії. Застосування ацикловіру, валацикловіру і фамцикловіру стало традиційним при реактивації герпесвірусних агентів завдяки накопиченій доказовій базі ефективності [36, 51]. Так, D.H. Gilden зі співавторів описали хронічний гангліоніт, викликаний VZV, у пацієнта з персистуючим невропатичним болем. Больовий синдром вщухав повністю 5 разів поспіль після курсів фамцикловіру і закономірно відновлювався через тиждень після відміни протівірусного препарату [16]. Раніше T.C. Merigan зі співавторів продемонстрували ефективність рекомбінантного альфа-інтерферону при оперізуючому герпесі і пов'язаний з ним постгерпетичний невралгія у подвійному сліпому плацебо-контрольованому випробуванні [29].

У пацієнтів ДГ після проведення оцінки імунного статусу діагностовані малі імунні дисфункції, мінорні

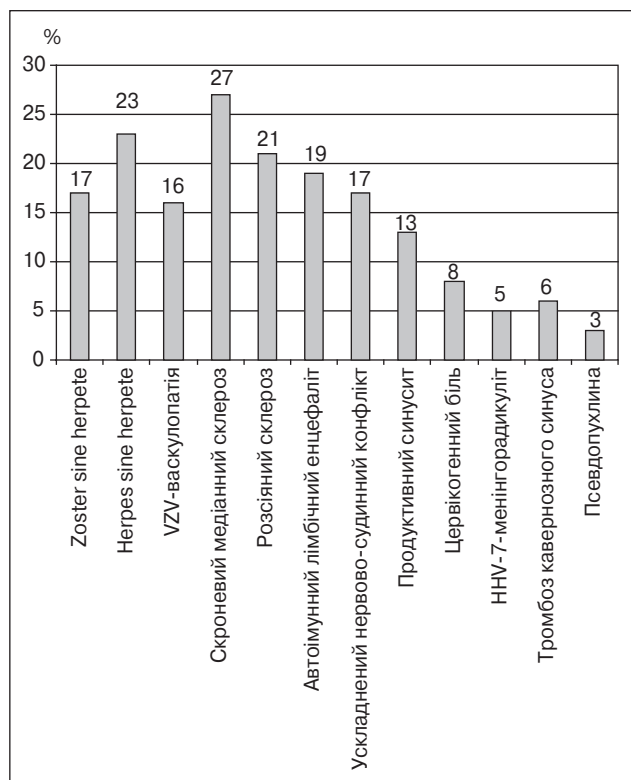


Рисунок 10. Структура ДГ за причинами формування рефрактерної атипової тригемінальної невралгії (n = 95)

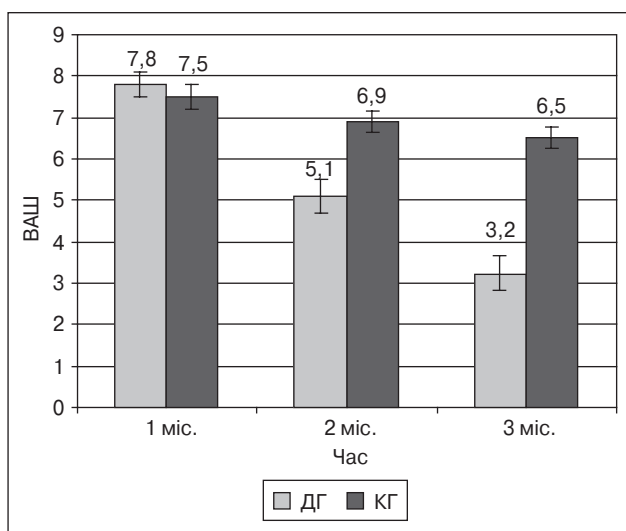


Рисунок 11. Результати динаміки інтенсивності больових відчуттів за ВАШ серед пацієнтів ДГ (n = 95) після проведення апробованого протівірусного лікування

імунодефіцити (85 % випадків, що вірогідно більше, ніж в КГ2 — 26 % випадків ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$)), зокрема ізольовані дефіцити IgE підкласу IgG1, IgA, IgM, дефіцит мієлопероксидази фагоцитів, дефіцити природних кілерів (NK) та природних кілерних Т-клітин (NKT), ідіопатична CD4+ Т-клітинна лімфопенія (рис. 13). Нормальний імунний статус діагностовано лише у 15 % випадків у ДГ.

Усі виявлені імунні дисфункції могли бути безпосередньою причиною реактивації герпесвірусів, про що є повідомлення в науковій літературі. Так, тяжкі реактивовані герпесвірусні інфекції з формуванням органних уражень описані при дефіциті природних кілерів [7], природних кілерних Т-клітин [6], дефіциті молекули CD16 [3], ідіопатичній Т-клітинній лімфопенії [57], дефіциті підкласу IgG1 [22] та дефіциті IgE [27, 37], що траплялися серед пацієнтів, які брали участь у дослідженні.

Також про важливість діагностування імунних дисфункцій у цієї категорії пацієнтів свідчать виявлені асоціації між формою імунодефіциту, видом реактивованого вірусу і чинниками безпосереднього ураження нерва під час реактивованої інфекції. У разі реактивації VZV реєструвалися здебільшого клітинні порушення імунітету, зокрема дефіцит природних кілерів, дефіцит природних кілерних Т-клітин або дефіцит молекули CD16, що включає поєднаний дефіцит NK- і NKT-клітин. Ці дані узгоджуються з клінічними повідомленнями про спектр імунних порушень у пацієнтів з рецидивними інфекціями, викликаними альфа-герпесвірусами. У цьому контексті інформативним є фундаментальне дослідження E. Backström зі співавт., у якому показана критично важлива участь резидентних природних кілерів сенсорних нервових гангліїв у контролі над латентним VZV. Ці клітини продукують інтерферони I типу у разі спроби реактивації вірусу, справляючи віростатичний ефект і запобігаючи тим самим реактивації латентного патогену [5]. Натомість при інфекціях, викликаних лімфотропними герпесвірусними агентами, переважали порушення гуморального імунітету і фагоцитозу.

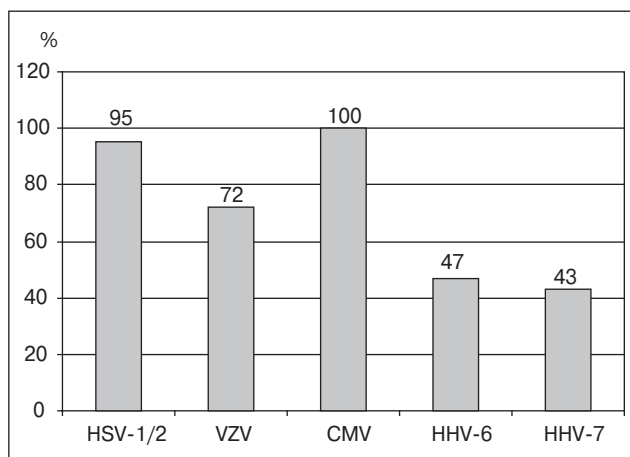


Рисунок 12. Структура ДГ (n = 95) за випадками повного усунення лабораторних ознак реактивації герпесвірусів різних видів наприкінці курсу терапії

Привертає увагу велика питома вага дефіциту IgE у пацієнтів ДГ — 30 % випадків. У загальній популяції, згідно з відомими даними, питома вага дефіциту IgE не перевищує 3 %, а серед хворих з імунозалежною патологією — 12 % [46], тобто у пацієнтів з тригемінальною невралгією питома вага вказаної імунної дисфункції принаймні в 10 разів більша, ніж у загальній популяції, і майже втричі більша, ніж серед хворих осіб. Як відомо, IgE задіяний у механізмах місцевого імунітету, що може пояснити підтримання реактивованого стану герпесвірусів зниженням імунного нагляду в верхніх дихальних шляхах і прилеглих тканинах (вхідних воротах, зоні первинного афекту), де розташовується трійчастий нерв. Крім того, дефіцит IgE сприяє формуванню вогнищ так званого холодного запалення, які відзначалися у деяких пацієнтів ДГ [34]. У популяційному дослідженні за участю 18 487 осіб, проведеному E. Magen зі співавт., встановлена асоціація селективного дефіциту IgE з бронхіальною астмою і гіперреактивністю бронхів у дітей і хронічними синуситами, середнім отитом, аутоімунними і онкологічними ураженнями у дорослих [27].

Висновки

Результати даного клінічного дослідження показують тісну асоціацію атипової рефрактерної тригемінальної невралгії і реактивованих герпесвірусних інфекцій. Отримані дані вказують на гетерогенність походження больового синдрому у різних пацієнтів зі спільним фенотипом алгічного синдрому. Цей фенотип може бути наслідком прямого або опосередкованого впливу реактивованих герпесвірусних інфекцій людини як на структури трійчастих нервів на периферії, так

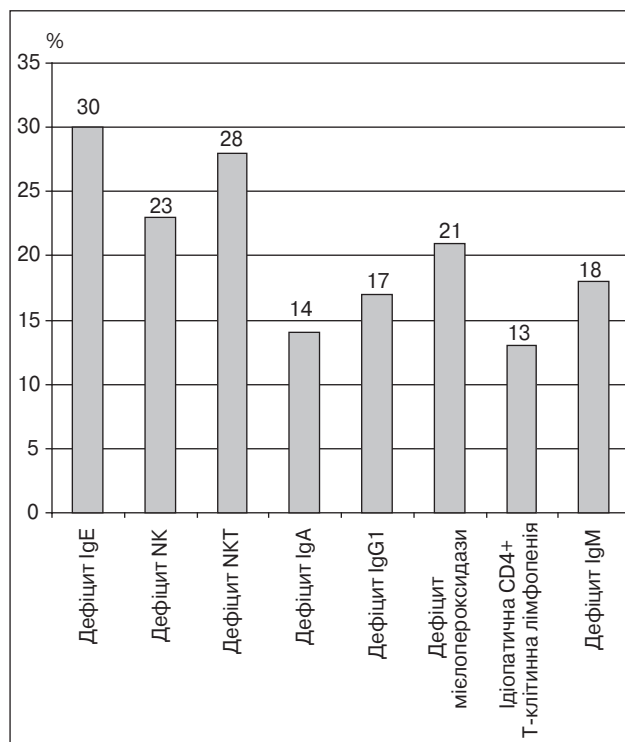


Рисунок 13. Структура ДГ (n = 95) за природою виявлених мінорних імунодефіцитів

і на центри регуляції болю в ЦНС. Найчастіше фенотип рефрактерної атипової тригемінальної невралгії асоційований з реактивованими VZV- та HHV-7-інфекціями та рідше — з іншими герпесвірусними інфекціями.

У пацієнтів з атиповою рефрактерною тригемінальною невралгією, асоційованою з реактивованою герпесвірусною інфекцією, залучення трійчастого нерва може бути обумовлене як прямим (zoster sine herpette, herpes sine herpette, гангліоніт, неврит), так і непрямим впливом вірусу внаслідок ураження ЦНС (VZV-васкулопатія, HHV-7-менінгомієліт), компресії корінця і нервових волокон (псевдопухлини, тромбоз кавернозного синуса, продуктивний синусит), автоімунних реакцій до мієліну та нейронів (розсіяний склероз, автоімунний лімбічний енцефаліт), вірус-індукованих порушень центральних механізмів регуляції болю (скроневий медіанний склероз) та індукції системного й локального запалення з ймовірним зниженням порога ноцицепції (цervікогенна цефалгія, ускладнений судинно-васкулярний конфлікт).

У пацієнтів з фенотипом рефрактерної атипової тригемінальної невралгії, асоційованої з реактивованою герпесвірусною інфекцією, відзначаються малі імунні дисфункції (мінорні імунodefіцити), які стосуються клітинного природженого і гуморального адаптивного імунітету, що були пов'язані з герпесвірусною інфекцією, медикамент-індукованою імуносупресією або генетичними чинниками, виявляючись у деяких випадках у найближчих родичів пацієнтів; особливо тісною є асоціація з ізольованим дефіцитом IgE, NK- і NKT-клітин.

Комбіноване протівірусне лікування, що включає валацикловір і рекомбінантний альфа2b-інтерферон, є високоефективним для усунення реактивованої герпесвірусної інфекції у короткостроковій перспективі (77 %), середньої ефективності — щодо зниження інтенсивності невралгічного болю (61 %) і малоефективним для корекції імунних порушень (частковий ефект у 26 % випадків) при фенотипі рефрактерної атипової тригемінальної невралгії, асоційованої з реактивованою герпесвірусною інфекцією. Найбільша ефективність апробовуваного лікування зареєстрована у підгрупі пацієнтів, у яких відзначалася постгерпетична невралгія після zoster sine herpette та herpes sine herpette, тому це основна цільова когорта для клінічного застосування запропонованої протівірусної терапії.

Необхідним є виконання більших за кількістю учасників досліджень із залученням плацебо-контролю, присвячених вивченню асоціації атипової рефрактерної тригемінальної невралгії і реактивованої герпесвірусної інфекції та оцінці ефективності і безпечності протівірусного лікування в цих випадках.

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

Список літератури

1. Федірко В.О., Васильєва І.Г., Кононенко В.В. [та ін.]. Болюві синдроми в ділянці обличчя, голови, шиї, пов'язані з герпес-вірусами. *Аннали Мечниківського Інституту*. 2003. № 4–5. С. 60–66.
2. Adachi M. A case of Varicella zoster virus polyneuropathy: involvement of the glossopharyngeal and vagus nerves mimicking a tumor. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2008. Vol. 29(9). P. 1743–1745.
3. Almerigogna F., Fassio F., Giudizi M.G. et al. Natural killer cell deficiencies in a consecutive series of children with herpetic encephalitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011. Vol. 24(1). P. 231–238.
4. Alper J., Seifert A.C., Verma G. et al. Leveraging high-resolution 7-tesla MRI to derive quantitative metrics for the trigeminal nerve and subnuclei of limbic structures in trigeminal neuralgia. *J. Headache Pain.* 2021. Vol. 22(1). P. 112.
5. Backstrom E., Chambers B.J., Ho E.L. et al. Natural killer cell-mediated lysis of dorsal root ganglia neurons via RAE1/NKG2D interactions. *Eur. J. Immunol.* 2003. Vol. 33(1). P. 92–100.
6. Banovic T., Yanilla M., Simmons R. et al. Disseminated Varicella Infection Caused by Varicella Vaccine Strain in a Child With Low Invariant Natural Killer T Cells and Diminished CD1d Expression. *J. Infect. Dis.* 2011. 204(12). P. 1893–1901.
7. Biron C.A., Byron K.S., Sullivan J.L. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320(26). P. 1731–1735.
8. Bogduk N., Gavind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8. P. 959–968.
9. Cao J., Zhang X., Wang Z. et al. Effectiveness comparisons of antiviral treatments for Bell palsy: a systematic review and network meta-analysis. *J. Neurol.* 2021 Mar 5. Online ahead of print.
10. Carvalho Araújo B., Viana Baptista S., Mascarenhas L., Barros E. Maxillary Sinus Kaposi Sarcoma: Case Report in an HIV-Negative Patient with Thymoma. *Case Rep. Otolaryngol.* 2017. Vol. 2017. 3263728.
11. Chan J., Bergstrom R.T., Lanza D.C., Oas J.G. Lateral sinus thrombosis associated with zoster sine herpette. *Am. J. Otolaryngol.* 2004. Vol. 25(5). P. 357–360.
12. Eller J.L., Raslan A.M., Burchiel K.J. Trigeminal neuralgia: definition and classification. *Neurosurg. Focus.* 2005. Vol. 18(5). E3.
13. Engdahl E., Niehusmann P., Fogdell-Hahn A. The effect of human herpesvirus 6B infection on the MAPK pathway. *Virus Res.* 2018. Vol. 256. P. 134–141.
14. Farahani R.M., Marsee D.K., Baden L.R. et al. Trigeminal trophic syndrome with features of oral CMV disease. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2008. Vol. 106(3). e15–18.
15. Fedirko V. On pathogenesis of Cranial nerves hyperactive dysfunction syndrome. 13th European Congress of Neurosurgery, Glasgow (UK), September 2–7, 2007. P. 655–659.
16. Gilden D.H., Cohrs R.J., Hayward A.R. et al. Chronic varicella-zoster virus ganglionitis — a possible cause of postherpetic neuralgia. *J. Neurovirol.* 2003. Vol. 9(3). P. 404–407.
17. Guasp M., Landa J., Martinez-Hernandez E. et al. Thymoma and Autoimmune Encephalitis: Clinical Manifestations and Antibodies. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021. Vol. 8(5). e1053.
18. Gujadhur A., Thomson N., Aung A.K. et al. CMV sinusitis in a HIV-negative renal transplant recipient. *Transplantation.* 2014. Vol. 97(9). e55–57.
19. Handa S., Keith D.A., Abou-Ezzi J., Rosèn A. et al. Neuropathic orofacial pain: Characterization of different patient groups using the ICOP first edition, in a tertiary level Orofacial Pain Clinic. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* 2021 Jul 31. 4683. Online ahead of print.

20. Hüfner K., Arbusow V., Himmelein S. et al. The prevalence of human herpesvirus 6 in human sensory ganglia and its co-occurrence with alpha-herpesviruses. *J. Neurovirol.* 2007. Vol. 13(5). P. 462-467.
21. Jacobs B.M., Giovannoni G., Cuzick J., Dobson R. Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein-Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors. *Mult. Scler.* 2020. Vol. 26(11). P. 1281-1297.
22. Kallio-Laine K., Seppänen M., Aittoniemi J. et al. HLA-DRB1*01 allele and low plasma immunoglobulin G1 concentration may predispose to herpes-associated recurrent lymphocytic meningitis. *Hum. Immunol.* 2010. Vol. 71(2). P. 179-181.
23. Krohel G.B., Richardson J.R., Farrell D.F. Herpes simplex neuropathy. *Neurology.* 1976. Vol. 26(6 PT 1). P. 596-597.
24. Li C.M.F., Chu P.P.W., Hung P.S. et al. Standardizing T1-w/T2-w ratio images in trigeminal neuralgia to estimate the degree of demyelination in vivo. *Neuroimage Clin.* 2021. Vol. 32. P. 102798.
25. Liu D.Y., Chen J.S., Lin C.Y. et al. Subcutaneous Peripheral Nerve Stimulation for Treatment of Acute/Sub-acute Herpes Zoster-related Trigeminal Neuralgia: A Retrospective Research. *Clin. J. Pain.* 2021. Sep 30. Online ahead of print.
26. Liu W., Pu B., Liu M. et al. Down-regulation of MAPK pathway alleviates TRPV4-mediated trigeminal neuralgia by inhibiting the activation of histone acetylation. *Exp. Brain Res.* 2021 Sep 9. Online ahead of print.
27. Magen E., Schlesinger M., David M. et al. Selective IgE deficiency, immune dysregulation, and autoimmunity. *Allergy Asthma Proc.* 2014. Vol. 35(2). e27-33.
28. Mason A., Ayres K., Burneikiene S., Villavicencio A.T., Nelson E.L., Rajpal S. A novel case of resolved postherpetic neuralgia with subsequent development of trigeminal neuralgia: a case report and review of the literature. *Case Rep. Med.* 2013. 2013. 398513.
29. Merigan T.C., Gallagher J.G., Pollard R.B., Arvin A.M. Short-course human leukocyte interferon in treatment of herpes zoster in patients with cancer. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1981. Vol. 19(1). P. 193-195.
30. Miranda C.M., Torres T.J.P., Larrañaga L.C., Acuña L.G. Meningomyelitis associated with infection by human herpes virus 7: report of two cases. *Rev. Med. Chil.* 2011. Vol. 139(12). P. 1588-1591.
31. Mitrofanova L.B., Mitrofanov N.A., Shliakhto E.V., Koval'skiĭ G.B. Spinal osteochondrosis, mesenchymal dysplasia and herpes infection. *Arkh. Patol.* 2006. Vol. 68(6). P. 23-25.
32. Montano N., Rapisarda A. The role of neurovascular conflict in patients with multiple sclerosis and trigeminal neuralgia. *Cephalalgia.* 2021 Jul 13. 3331024211027359. Online ahead of print.
33. Nagel M.A., Niemeyer C.S., Bubak A.N. Central nervous system infections produced by varicella zoster virus. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 33(3). P. 273-278.
34. Pate M.B., Smith J.K., Chi D.S., Krishnaswamy G. Regulation and dysregulation of immunoglobulin E: a molecular and clinical perspective. *Clin. Mol. Allergy.* 2010. Vol. 8. P. 3.
35. Pazos-Añón R., Machado-Costa C., Farto E., Abreu J. Ramsay-Hunt syndrome complicated with cerebral venous thrombosis in an HIV-1-infected patient. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* 2007. Vol. 25(1). P. 69-70.
36. Peñarrocha M., Bagán J.V., Alfaro A., Peñarrocha M. Acyclovir treatment in 2 patients with benign trigeminal sensory neuropathy. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2001. Vol. 59(4). P. 453-456.
37. Picado C., de Landazuri I.O. Spectrum of Disease Manifestations in Patients with Selective Immunoglobulin E Deficiency. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10(18). P. 4160.
38. Pormohammad A., Azimi T., Falah F., Faghihloo E. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J. Cell. Physiol.* 2018. Vol. 233(4). P. 2850-2862.
39. Ptaszynska-Sarosiek I., Dunaj J., Zajkowska A. et al. Post-mortem detection of six human herpesviruses (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6) in trigeminal and facial nerve ganglia by PCR. *Peer J.* 2019. Vol. 6. e6095.
40. Ramos F., Monforte C., Luengo A. Acute sensory neuropathy associated with a varicella-zoster infection. *Rev. Neurol.* 1999. Vol. 28(11). P. 1067-1069.
41. Rouillet E., Assuery V., Gozlan J. et al. Cytomegalovirus multifocal neuropathy in AIDS: analysis of 15 consecutive cases. *Neurology.* 1994. Vol. 44(11). P. 2174-2182.
42. Rusbridge C. Neurobehavioral Disorders: The Corticolimbic System in Health and Disease. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 2020. Vol. 50(5). P. 1157-1181.
43. Sadeh M., Chaudhry N.S., Selner A. et al. Intracranial Leiomyoma Associated with Epstein-Barr Virus: A Cerebellopontine Angle Mass Presenting with Trigeminal Neuralgia. *World Neurosurg.* 2020. Vol. 141. P. 284-290.
44. Schwenkenbecher P., Skripuletz T., Lange P. et al. Intrathecal Antibody Production Against Epstein-Barr, Herpes Simplex, and Other Neurotropic Viruses in Autoimmune Encephalitis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021. Vol. 8(6). e1062.
45. Singhal S., Danks R.A. Radiological and Neurosurgical Diagnosis of Arterial Neurovascular Conflict on MRI for Trigeminal Neuralgia. *World. Neurosurg.* 2021. S. 1878-8750(21)01468-6.
46. Smith J.K., Krishnaswamy G. Selective IgE deficiency. <http://www.uptodate.com/contents/selective-ige-deficiency>.
47. Smith J.K., Krishnaswamy G.H., Dykes R., et al. Clinical manifestations of IgE hypogammaglobulinemia. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997. Vol. 78(3). P. 313-318.
48. Spirin N.N., Kiselev D.V., Karpova M.S. Neuropathic pain syndromes in patients with multiple sclerosis. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2021. Vol. 121(7. Vyp. 2). P. 22-30.
49. Sponton L.E.S., Ayyad A., Archavlis E., Ringel F.A. Unique case of trigeminal neuralgia due to Epstein-Barr-virus-associated B-cell lymphomatoid granulomatosis of the Meckel's cave and cavernous sinus: Important clinical and therapeutic implications. *Surg. Neurol. Int.* 2018. Vol. 9. P. 148.
50. Stalker W.H. Facial neuralgia associated with recurrent herpes simplex. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* 1980. Vol. 49(6). P. 502-503.
51. Taniguchi Y., Kano Y., Kitamura T. et al. Varicella-zoster meningoencephalitis and vasculitis after treatment with amenamevir to herpes zoster in the trigeminal nerve area. *Rinsho Shinkeigaku.* 2021. Vol. 61(4). P. 239-242.
52. Theodore W.H., Leibovitch E., Billioux B.J. et al. Human herpesvirus 6 and epilepsy. *Epilepsia Open.* 2021. Jul 29. Online ahead of print.
53. Venâncio P., Brito M.J., Pereira G., Vieira J.P. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with positive serum antithyroid antibodies, IgM antibodies against mycoplasma pneumoniae and human herpesvirus 7 PCR in the CSF. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014. Vol. 33 (8). P. 882-883.

54. Vurdelfa R.B., Budincević H., Prvan M.P. Central poststroke pain. *Lijec. Vjesn.* 2008. Vol. 130(7-8). P. 191-195.
55. Wipfler P., Dunn N., Beiki O. et al. The Viral Hypothesis of Mesial Temporal Lobe Epilepsy — Is Human Herpes Virus-6 the Missing Link? A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2018. Vol. 54. P. 33-40.
56. Yokoyama D., Horiguchi K., Higuchi Y., Hashiba J. Trans-nasal endoscopic resection of Epstein-Barr virus-associated cavernous sinus tumour. *BMJ Case Rep.* 2020. Vol. 13(10). e236381.
57. Yoshikawa T., Ihira M., Asano Y. et al. Fatal adult case of severe lymphocytopenia associated with reactivation of human herpes-virus 6. *J. Med. Virol.* 2002. Vol. 66(1). P. 82-85.
58. Zhou J., Li J., Ma L., Cao S. Zoster sine herpette: a review. *Korean. J. Pain.* 2020. Vol. 33(3). P. 208-215.

Отримано/Received 20.02.2022

Рецензовано/Revised 28.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 04.03.2022 ■

Information about authors

Dmytro Maltsev, PhD, Head of the Laboratory of Immunology and Molecular Biology at the Research 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>

V.O. Fedirko, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

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

D.V. Maltsev¹, V.O. Fedirko²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Refractory atypical trigeminal neuralgia associated with reactivated herpesvirus infection: pathogenetic link and efficacy of combination antiviral therapy

Abstract. Backgrounds. The notion of association of refractory atypical trigeminal neuralgia (RATN) with herpesvirus infections has been established, and various mechanisms of CNS damage are described. The purpose was the diagnosis of herpesvirus infections in RATN with assessment of the relationship between pain and microbial agent and study of the effectiveness of antiviral treatment. **Materials and methods.** 95 patients with RATN (study group, SG) were treated. 31 patients refused treatment (control group 1, CG1). CG2 — 32 healthy persons of the same age, gender. Antiviral therapy: valaciclovir 3 g/day, recombinant $\alpha 2b$ -interferon 3 million IU s/c 1 time in 2 days 2 months. PCR of blood leukocytes (HSV-1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8), serum concentrations of IgM, IgA, IgG to HSV-1/2, VZV (ELISA). Assessment of immune status (flow cytometry, ELISA). **Results.** Reactivated herpesvirus infection — in 87 % of cases ($p < 0.05$; $Z < Z_{0.05}$), VZV — in 33 %, HSV-1/2 — 23 %, EBV — 26 %, CMV — 7 %, HHV-6 — 25 %, HHV-7 — 42 %, HHV-8 — 2 % of cases. Zoster (17 %) and herpes sine herpette (23 %), VZV-vasculopathy of cerebral arteries (16 %), temporal mesial sclerosis (27 %), autoimmune encephalitis (19 %), VZV-pseudotumor (3 %), multiple sclerosis (21 %), cervicogenic pain (8 %), HHV-7-meningomyelitis (5 %), neurovascular conflict (17 %), viral sinusitis (13 %), cavernous sinus thrombosis (6 % of cases) were noted. The minor immunodeficiencies (85 % of cases; $p < 0.05$; $Z < Z_{0.05}$): IgE (30 %), IgG1 (17 %), IgA (14 %), IgM (18 %), myeloperoxidase (21 %), NK (23 %), NKT (28 %), CD4+ T cells (13 % of cases) were diagnosed. Treatment is effective for herpesvirus infection (77 %) and pain (61 %) ($p < 0.05$; $Z < Z_{0.05}$), ineffective for immunodeficiency (26 % of cases; $p > 0.05$; $Z > Z_{0.05}$). **Conclusions.** RATN is associated with herpesvirus infections and can be explained by minor immunodeficiencies; treatment with valaciclovir and $\alpha 2b$ -interferon suppresses herpesviruses and reduces pain.

Keywords: valaciclovir; $\alpha 2b$ -interferon; immunotherapy

УДК 616.831-005.832-053.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.3.2022.941>Стоянов О.М.¹, Калашніков В.Й.², Вастьянов Р.С.¹, Сон А.С.¹, Колесник О.О.¹, Олійник С.М.¹¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Вегетативна дизрегуляція в патогенезі церебральної ангіодистонії та хронічної ішемії мозку

Резюме. *Вегетативні дисфункції (ВД) ініціюють цереброваскулярні захворювання та призводять до їх клінічної реалізації. Авторами доведено, що найчастішим проявом ВД є церебральна ангіодистонія (ЦАД), яка може існувати самостійно або супроводжувати інші порушення вегетативної регуляції, у першу чергу впливати на церебральну гемодинаміку. У роботі було оцінено стан вегетативної системи при ЦАД на тлі ВД або хронічної ішемії мозку (ХІМ). Встановлено, що цефалгії є ключовим проявом ЦАД, яка є облігатною до ХІМ. У всіх групах пацієнтів переважав патологічний вегетативний тонус, а інтенсивність цефалгій наростала на тлі симпатикотонії, що можна трактувати як підвищення ерготропності та полегшення розвитку больового синдрому. Зміни фаз викликаних шкірних симпатичних потенціалів були характерними для дисфункції надсегментарних відділів вегетативної нервової системи (ВНС), виснаження ерготропного функціонування з погіршенням проявів ЦАД. ВД беруть участь у реалізації, втручаються у розвиток, супроводжують клінічний перебіг ЦАД в умовах функціонального або структурного ураження мозку в процесі розвитку ХІМ. ЦАД є облігатною патологією при ВД та ХІМ. ВД активно впливають на стан усіх відомих регуляторних контурів мозкового кровотоку, а також на вазомоторні центри, що призводить до порушення тонусу та реактивності церебральних судин. Результати досліджень мають сприяти оптимізації лікувальної тактики при ХІМ з урахуванням індивідуальних особливостей стану ВНС, реактивності мозкового кровотоку.*

Ключові слова: вегетативна система; хронічна ішемія мозку; церебральна ангіодистонія

Вступ

Цереброваскулярна патологія (ЦВП) залишається однією з провідних причин летальності, головною причиною інвалідизації, зниження якості життя [1]. В Україні відзначається тенденція до збільшення поширеності ЦВП та захворюваності на неї, особливо хронічних прогресуючих форм [2, 3]. При цьому слід зазначити, що практично всі прояви ЦВП супроводжуються різними вегетативними розладами. Не завжди констатується те, що така дизрегуляція вегетативної нервової системи (ВНС), може існувати задовго до перших проявів ЦВП та давати поштовх до клінічної реалізації останньої [4, 5].

Серед найпоширеніших вегетативних синдромів особливе місце займає так званий синдром вегетатив-

ної дистонії (СВД) — узагальнюючий термін і клінічне поняття, що трактується по-різному, в структурі якого виділяють ще три досить великі синдроми [6, 7].

Основним патогенетичним механізмом СВД є дисбаланс вегетативної регуляції, дисфункція симпатико-парасимпатичних взаємин з перманентним або пароксизмальним перебігом, що має генералізований, переважно системний характер. Найчастішим проявом СВД є церебральна ангіодистонія (ЦАД), яка може існувати самостійно або супроводжувати інші порушення вегетативної регуляції. ЦАД — переважно вогнищеве або системне порушення кровотоку в головному мозку, що виникло в результаті зниження або підвищення тонусу його судин через погану адаптацію до умов, що змінюються [6, 7].

Відомо, що церебральна гемодинаміка знаходиться під ретельним збалансованим вегетативним контролем судинного гомеостатичного діапазону і бере активну участь у вазомоторній адаптації, причому її компенсаторні можливості швидко виснажуються. Це положення лежить в основі розвитку безлічі захворювань (хвороб адаптації), включаючи цефалгії, які є ключовим проявом при ЦАД різного генезу. Насамперед це стосується провідних факторів розвитку ЦВП — церебрального атеросклерозу та гіпертонічної хвороби. При цьому виникають вогнищеві чи системні порушення мозкового кровотоку внаслідок зміни тонусу судин як прояву дезадаптації за умов ішемії мозку. Таким чином, ЦАД є облігатною патологією при вегетативних дисфункціях, а також при хронічній ішемії мозку (ХІМ) [6–8].

Складність будови та функціонування неспецифічних систем та нейрогуморального регулювання судинної системи зумовлюють різноманітність клінічних проявів при змінах церебральної вазомоторики, що потребує подальшого уточнення та певного розмежування на рівні дезінтеграції для адекватної діагностики та ефективної терапії [9, 10].

На наш погляд, важливо оцінити гемодинамічну значущість патогенетичних факторів порушення кровообігу, ступінь неповноцінності системи його регуляції, потенціал функціональних можливостей судинного русла. Для цього інтегральним показником адаптаційної здатності може стати цереброваскулярна реактивність (ЦВР) у відповідь на зміни функціонування системи мозкового кровообігу з метою забезпечення адекватної гемоциркуляції [11, 12].

Метою дослідження було оцінити стан ВНС при церебральній ангіодистонії на тлі вегетативних дисфункцій або хронічних ішемічних ушкоджень мозку.

Матеріали та методи

Обстежений 121 пацієнт з ЦАД на тлі ХІМ у стадії компенсації (І група — 38 осіб) та субкомпенсації (ІІ група — 43 особи), а також на тлі СВД (ІІІ група — 40 осіб) віком від 40 до 65 років. Для виявлення вегетативних дисфункцій використаний анкетний метод — опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін [11]. Дослідження вегетативного тонусу (ВТ) проводилося за допомогою таблиці «24 стигми» для експрес-діагностики ВТ [10].

Інтенсивність цефалгій вивчали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), а їхні характеристики — за допомогою опитувальника — бланка з оцінки головного болю (ГБ) [13]. Викликані шкірні симпатичні потенціали (ВШСП) реєструвалися з вивченням показників амплітуди другої фази (A_2), а також тривалості латентного періоду (ЛП), що змінюються залежно від вихідного стану ВТ, ступеня ішемічного ушкодження ЦНС [14].

Дослідження церебральних артерій проводилось у триплексному режимі на ультразвуковому сканері Ultima-РА («Радмир», Україна). Досліджувалися показники усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку (ТАМХ) у передніх (ПМА), середніх (СМА),

задніх (ЗМА) мозкових, хребетних (ХА) та основній (ОА) артеріях. Також проводилось визначення показників цереброваскулярної реактивності мозкових судин на тлі таких функціональних навантажень:

- 1) гіперкапнічне навантаження, коефіцієнт реактивності $KpCO_2$;
- 2) гіпервентиляційне навантаження, коефіцієнт реактивності KpO_2 ;
- 3) індекс вазомоторної реактивності — ІВМР;
- 4) функціональний нітрогліцериновий тест, коефіцієнт реактивності — КрФНТ.

Для статистичної обробки використано програму Statistica 8.0 з оцінкою критерію Вілкоксона, а також критерію U Манна — Уїтні. Статистично значущими вважали розбіжності при $P < 0,05$.

Результати

Клінічна картина ЦАД у першу чергу характеризується наявністю ГБ як провідного синдрому, який відзначався у 102 (84,3 %) пацієнтів. У групі ІІІ при СВД цефалгії зареєстровані у всіх пацієнтів ($P < 0,05$).

При ішемічному ушкодженні мозку цефалгії реєструвалися у 76,5 % ($P < 0,05$). Значно частіше цефалгії зустрічалися при компенсованій (І група) стадії ХІМ — 92,1 проти 62,8 % при субкомпенсованій стадії (ІІ група), $P < 0,05$.

Незважаючи на те, що цефалгії були провідними симптомами у всіх групах, вони значно відрізнялися за своїми якісними характеристиками. Ішемічно-гіпоксичні превалювали у пацієнтів з ХІМ та були важливим компонентом у тріаді так званого псевдонеєрастенічного синдрому, особливо у стадії компенсації. Виявлено закономірність зниження частоти та інтенсивності ГБ у міру прогресування ішемічного ушкодження мозку (в 1,5 раза). При цьому, у разі атеросклеротичного генезу ХІМ, біль був постійним, дифузним, а при артеріальній гіпертензії частіше реєструвалися пульсуючі цефалгії переважно в першій половині дня, коливання АТ посилювалися при зміні положення тіла, у той же час інтенсивність та частота ГБ у стадії субкомпенсації зменшуються.

При СВД цефалгії зустрічалися частіше, ніж при ХІМ, та мали ширший діапазон етіопатогенетичних та клінічних відмінностей. Ці факти можна пояснити залученням до патологічного процесу низки рівнів та відділів ВНС з проявом рефлекторних, ангіодистонічних, іритативних, тензійних та психо вегетативних механізмів ГБ. Останні легко провокувалися метеофакторами, перевтомою, стресом тощо.

За наявності дегенеративно-дистрофічних змін у шийному відділі хребта з м'язово-тонічними реакціями у потиличній ділянці ГБ підтримувався або посилювався в усіх групах пацієнтів.

Згідно з середніми показниками ВАШ, інтенсивність цефалгій була вища у І групі (на 11,5 %) порівняно з ІІ групою. У той же час у ІІІ групі з вираженими ЦАД на тлі вегетативних дисфункцій інтенсивність цефалгій була максимальною та її середні значення досягали $4,1 \pm 0,5$ бала, що вірогідно перевищувало значення ІІ групи ($P < 0,05$).

ВТ, за даними таблиці «24 стигми» для експрес-діагностики, був змінений у 82 (67,8 %) обстежених пацієнтів, у I групі — у 26 (68,4 %), у II групі — у 32 (74,4 %), у III групі — у 24 (60,0 %).

Симпато-парасимпатичний дисбаланс переважав у бік симпатикотонії: у III групі СВД — 21 пацієнт (52,5 %) з мінімумом при ваготонії — 3 пацієнти (7,5 %), у групах ХІМ аналогічний розподіл зберігався у компенсованій стадії — 19 (50,0 %) проти 7 (18,4 %), однак при субкомпенсації зареєстровано вірогідну ($P < 0,05$) інверсію цих показників: 15 (34,9 %) проти 17 (39,5 %), що вказує на послаблення ерготропних впливів у процесі прогресування органічної патології мозку (рис. 1).

При симпатикотонії частота цефалгій була максимальною в усіх обстежених групах — 94,7; 86,7 і 90,5 % відповідно. При ваготонії — 100; 64,7; 100 %. У випадках ейтонії ці показники були нижчими: 83,3; 27,3; 82,2 %. Слід зазначити, що у II групі скарги на цефалгії пацієнти пред'являли значно рідше, проте загальні закономірності розвитку ГБ зберігалися у всіх досліджених групах з максимумом при крайніх значеннях ВТ та мінімальною кількістю нападів ГБ при симпато-парасимпатичному балансі. Таким чином, розподіл цефалгічного синдрому був безпосередньо пов'язаний зі станом ВТ, а саме з патологічними його значеннями.

За даними ВАШ, максимальна інтенсивність цефалгій була також на тлі симпатикотонії в обох групах ХІМ: $4,10 \pm 0,08$ бала (I група) та $3,70 \pm 0,06$ бала (II група) ($P < 0,05$), з максимумом у групі ЦАД — $4,40 \pm 0,14$ бала ($P < 0,05$).

При реєстрації ВШСП у групі з вегетативними дисфункціями середні значення тривалості ЛП скорочувалися до $1,32 \pm 0,07$ с. У групах з ХІМ ЛП подовжувався при збільшенні ішемічного ушкодження мозку: від $1,43 \pm 0,09$ (група I) до $1,77 \pm 0,20$ с (група II), $P < 0,05$.

Зіставлення тривалості ЛП залежно від інтенсивності ГБ, характерного для ЦАД, виявило закономірність, пов'язану з укороченням латенції ВШСП при виражених цефалгіях, що можна трактувати як підвищення ер-

готропних впливів, що дозволяють легше реалізовувати розвиток ГБ. У той же час при слабоінтенсивних цефалгіях ЛП подовжувався, що пов'язано з можливим трофотропним гальмуванням розвитку цефалгій (табл. 1).

При цьому залучаються надсегментарні автономні структури, тобто центральна ланка шкірно-гальванічного рефлексу з відповідною центральною затримкою у вигляді феномена «розтягування пружини» як прояву дизрегуляції лімбіко-ретикулярного комплексу, нестійкості надсегментарних структур автономної системи, що клінічно проявляється ЦАД.

Отримані дані ЛП ВШСП при різних типах ВТ вказують на виснаження ерготропних процесів з прогресуванням ХІМ та відомим наростанням парасимпатикотонії (табл. 2).

Вірогідно зменшується A_2 ВШСП також залежно від виснаження ерготропної системи (табл. 2). Середні значення A_2 у I та II групах були нижчими за нормальні значення ($2,66 \pm 0,10$ та $2,55 \pm 0,20$ мВ, $P < 0,05$), однак у III групі вони наближалися до нормативних і становили $2,71 \pm 0,20$ мВ.

Вірогідна різниця між показниками A_2 у 2 і більше рази в обстежених групах ($P < 0,05$) вказує на те, що незалежно від етіологічної причини, функціональних або органічних судинних уражень різного ступеня тяжкості ВНС значно впливає та/або супроводжує патологічний процес із урахуванням стану адаптивних можливостей організму, вираженості вегетативних дисфункцій, що може впливати на прогноз, перспективи терапії тощо.

Швидкісні показники в III групі у всіх церебральних артеріях, крім ОА, перевищували нормативні. Найбільшою мірою це було виражено у СМА. Дані особливості пов'язані з наявністю у переважній більшості пацієнтів із СВД гіперконстрикторних реакцій. Параметри гемодинаміки у пацієнтів II групи істотно не відрізнялися від даних КГ, лише значення кровотоку у СМА були злегка знижені, що ще раз підтверджує роль гемодинаміки СМА як індикатора церебральних судинних порушень. У пацієнтів I групи спостерігалася

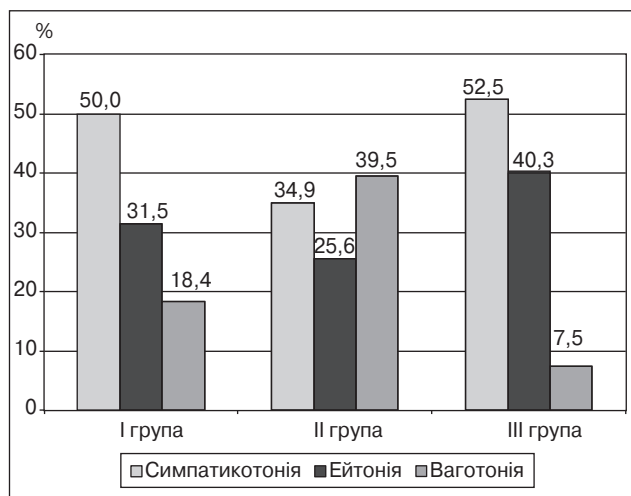


Рисунок 1. Відносний розподіл ВТ за групами, що вивчаються

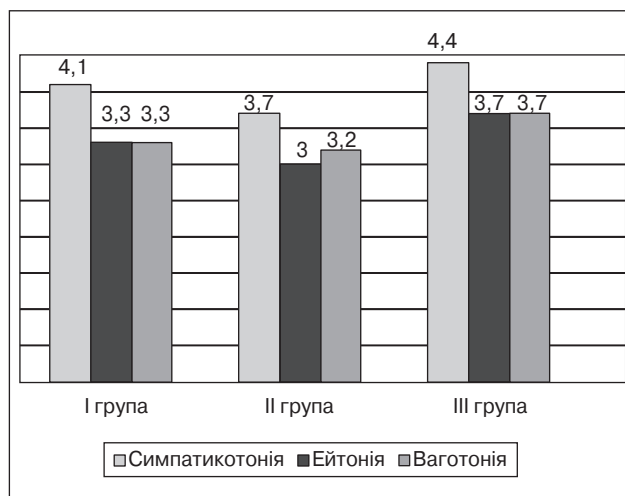


Рисунок 2. Інтенсивність цефалгій (бали) у групах залежно від вихідного вегетативного тону

незначне зниження показників кровотоку у СМА, ХА та ОА. Аналогічні показники у ПМА та ЗМА суттєво не відрізнялися від нормативних (табл. 3). Ці зміни можна пояснити появою у пацієнтів із субкомпенсованою ХІМ локальних стенозуючих процесів у магістральних артеріях, що впливають на мозкову гемодинаміку.

Показники $KpCO_2$ та ІВМР у ІІІ групі трохи перевищували нормативні, що може бути пов'язане з пошуком оптимального гомеостатичного діапазону у пацієнтів із СВД. Реактивність на O_2 та ФНТ у цій групі не змінювалася.

У пацієнтів І та ІІ груп спостерігалось вірогідне зниження показників $KpCO_2$ (І група — $1,14 \pm 0,03$, КГ — $1,28 \pm 0,06$, $p < 0,05$; ІІ група — $1,17 \pm 0,04$, КГ — $1,28 \pm 0,06$, $p < 0,05$). Значення KpO_2 у ІІ групі суттєво не змінювалися, у І групі були значно знижені (І група — $0,26 \pm 0,03$, КГ — $0,36 \pm 0,03$, $p < 0,05$; ІІ група — $0,34 \pm 0,04$, КГ — $1,28 \pm 0,06$). Відсутність значних змін реактивності на O_2 у ІІ групі порівняно з І групою можна пояснити тим, що вазоконстрикторний механізм ре-

гуляції у пацієнтів із судинною патологією виснажується пізніше відповідного вазодилататорного. Значення ІВМР як інтегрального показника стійкості церебральної авторегуляції були різко знижені в І та ІІ групах порівняно як з КГ, так і з ІІІ групою (І група — $54,2 \pm 8,8$, КГ — $81,5 \pm 6,9$, $p < 0,05$; ІІ група — $62,9 \pm 7,5$, КГ — $81,5 \pm 6,9$, $p < 0,05$). Ці зміни найбільшою мірою були властиві пацієнтам І групи. Також у І групі відзначалася значно виражена гіпореактивність на ФНТ ($0,05 \pm 0,03$, КГ — $0,16 \pm 0,04$, $p < 0,05$), який є найбільш чутливим індикатором порушень функції вазодилатації на різних стадіях ЦВЗ (табл. 4).

Можна припускати, що вичерпання резервів вазоконстрикторного компонента при органічному судинному ураженні мозку настає пізніше за аналогічні зміни вазодилататорного компонента.

Збільшення реактивності з ІВМР як ознака пошуку оптимального саногенетичного варіанта церебральної гемодинаміки відбувається переважно за рахунок вазодилататорного компонента, причому він коливався

Таблиця 1. Розподіл показників ЛП за групами залежно від інтенсивності цефалгій

Головний біль (ВАШ)	Латентний період ВШСП (с)		
	I група	II група	III група
Високоінтенсивний (4 та більше бали)	$1,30 \pm 0,06$	$1,52 \pm 0,08$	$1,26 \pm 0,08$
Низькоінтенсивний (3 і менше бали)	$1,78 \pm 0,10^*$	$2,11 \pm 0,30^*$	$1,61 \pm 0,30^*$

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно із середніми даними ЛП залежно від інтенсивності цефалгій.

Таблиця 2. Зміна ЛП та амплітуди (A_2) ВШСП залежно від вихідного ВТ у групах

Етіологія ХІМ	Латентний період ВШСП (с)			
	Усього	Симпатикотонія	Ейтонія	Ваготонія
I група (n = 38)	$1,43 \pm 0,09$	$1,23 \pm 0,10$	$1,49 \pm 0,09$	$1,86 \pm 0,14^*$
II група (n = 43)	$1,77 \pm 0,14$	$1,51 \pm 0,09$	$1,72 \pm 0,08$	$2,06 \pm 0,17^*$
III група (n = 40)	$1,32 \pm 0,11$	$1,15 \pm 0,05$	$1,46 \pm 0,03$	$1,80 \pm 0,09^*$
Амплітуда (A_2) ВШСП (mV)				
I група (n = 38)	$2,66 \pm 0,1^*$	$3,47 \pm 0,2$	$2,01 \pm 0,2$	$1,58 \pm 0,1^{**}$
II група (n = 43)	$2,55 \pm 0,2^*$	$3,67 \pm 0,1$	$2,14 \pm 0,3$	$1,82 \pm 0,4^{**}$
III група (n = 40)	$2,71 \pm 0,2$	$3,54 \pm 0,4$	$1,87 \pm 0,3$	$1,63 \pm 0,3^{**}$

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно із середніми нормативними даними; ** — $P < 0,05$ порівняно із середніми даними полярних значень ВТ.

Таблиця 3. Показники ТАМХ (см/с) у церебральних артеріях у пацієнтів з ХІМ та СВД

Група	СМА	ПМА	ЗМА	ХА (V)	ОА
I	$51,3 \pm 9,2$	$51,6 \pm 5,8$	$36,5 \pm 4,7$	$30,6 \pm 5,8$	$31,4 \pm 6,2$
II	$57,2 \pm 8,4$	$54,3 \pm 7,3$	$38,6 \pm 5,7$	$37,5 \pm 6,1$	$36,4 \pm 4,9$
III	$77,7 \pm 8,4$	$60,3 \pm 5,7$	$42,3 \pm 6,7$	$39,5 \pm 7,3$	$37,2 \pm 6,6$
КГ	$62,6 \pm 10,1$	$52,3 \pm 6,7$	$36,5 \pm 5,7$	$34,7 \pm 9,1$	$38,9 \pm 8,4$

Примітка: * — $P < 0,05$.

Таблиця 4. Показники ЦВР у пацієнтів з ХІМ та СВД

Група	КрСО ₂	КрО ₂	ІВМР	КрФНТ
I	1,14 ± 0,03*	0,26 ± 0,03*	54,2 ± 8,8*	0,05 ± 0,03*
II	1,17 ± 0,04*	0,34 ± 0,04	62,9 ± 7,5*	0,11 ± 0,05
III	1,34 ± 0,03	0,35 ± 0,05	88,4 ± 10,1	0,15 ± 0,03
КГ	1,28 ± 0,06	0,36 ± 0,03	81,5 ± 6,9	0,16 ± 0,04

Примітка: * – $P < 0,05$ порівняно з КГ.

у значних межах: від значного зниження (І група) до деякого збільшення (ІІІ група).

Наведені дані свідчать про значимість ІВМР як інтегрального фактора, що відображає динамічні властивості гомеостатичного діапазону судинної авторегуляції, у тому числі при органічному ураженні її більш високих рівнів.

Таким чином, зміни реактивності за міогенним контуром у міру прогресування ХІМ подібні до показників метаболічного контура авторегуляції, а інверсія відповіді на нітрогліцеринове навантаження є маркером зриву авторегуляції і корелює зі ступенем ішемічних пошкоджень мозку.

Висновки

1. Встановлено, що цефалгії є ключовим проявом ЦАД, яка є облігатною до ХІМ.

2. У всіх групах пацієнтів переважав патологічний вегетативний тонус, а інтенсивність цефалгій наростала на тлі симпатикотонії, що можна трактувати як підвищення ерготропності з полегшенням розвитку больового синдрому.

3. Зміни фаз викликаних шкірних симпатичних потенціалів були характерними для дисфункції над-сегментарних відділів ВНС, виснаження ерготропного функціонування з погіршенням проявів ЦАД.

4. ВД беруть участь у реалізації, втручаються у розвиток, супроводжують клінічний перебіг ЦАД в умовах функціонального або структурного ураження мозку в процесі розвитку ЦВП.

5. ВД активно впливають на стан усіх відомих регуляторних контурів мозкового кровотоку, а також на вазомоторні центри, що призводить до порушення тону та реактивності церебральних судин.

6. Результати досліджень мають сприяти оптимізації лікувальної тактики при ХІМ з урахуванням індивідуальних особливостей стану ВНС, реактивності мозкового кровотоку.

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

Список літератури

1. Свиридова Н.К., Чердиченко Т.В. Діагностика та лікування когнітивних розладів у коморбідних пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку. *Ліки України*. 2020. № 8(244).

С. 50-53. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.8\(244\).215487](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.8(244).215487).

2. Виничук С.М., Фартушна О.Є. Епідеміологія транзиторних ішемічних атак у структурі гострих порушень мозкового кровообігу в Україні та інших країнах. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2022. № 5(91). С. 105-111. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.5.91.2017.110863>.

3. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017. № 9(2). С. 102-107. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-102-107>.

4. Gupta R., Xavier D. Hypertension: The most important non-communicable disease risk factor in India. *Indian Heart J*. 2018. 70(4). 565-572. doi: 10.1016/j.ihj.2018.02.003.

5. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017. 317(2). 165-182. doi:10.1001/jama.2016.19043.

6. Колесник Е.А. Клинико-патогенетические особенности и коррекция гиперкинетических расстройств при вегетативных дисфункциях. *Український вісник психоневрології*. 2020. Т. 28. Вип. 1(102). С. 6-9. DOI: <https://doi.org/10.36927/20790325-V28-is1-2020-1>.

7. Стоянов О.М., Борисенко О.А., Колесник О.О. Корекція тремтливих гіперкінезів при вегетативних та судинних дисфункціях. *Досягнення біології та медицини*. 2016. № 2 (28). С. 49-54.

8. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Пагашек А.В., Жердева А.С. Оценка нейрофизиологических параметров и тонуса автономной нервной системы у пациентов с мигренью при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018. № 10 (2). С. 26-34. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.026-034.

9. Lebedeva E.R., Ushenin A.V., Gurary N.M. et al. Sentinel headache as a warning symptom of ischemic stroke. *J. Headache Pain*. 2020. 21. 70. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01140-3>.

10. Zamojski M., Dubielski Z., Wiechecki B. et al. Role of autonomic nervous system in the pathomechanism of hypertension. *Arterial Hypertens*. 2016. 20(1). 21-25. DOI: 10.5603/AH.2016.0005.

11. Калашников В.И. Церебральная гемодинамика у пациентов с головной болью напряжения. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 2 (91). С. 16-22.

12. Kalashnikov V.I., Stoyanov O.M., Bakumenko I.K., Kalashnikova I.V., Badiuk N.S. Reactivity of brain blood flow in patients with various types of headache. *PhOL. Archives*. 2021. 3. 235-243. <http://pharmacologyonline.silae.it> ISSN: 1827-8620.

Отримано/Received 20.03.2022

Рецензовано/Revised 02.04.2022

Прийнято до друку/Accepted 13.04.2022 ■

O.M. Stoyanov¹, V.Y. Kalashnikov², R.S. Vastyanov¹, A.S. Son¹, O.A. Kolesnik¹, S.M. Oleinik¹

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Vegetative disregulation in the pathogenesis of cerebral angiodystonia and chronic brain ischemia

Abstract. Autonomic dysfunction (AD) initiates and leads to the clinical implementation of cerebrovascular diseases. The authors proved that the most common manifestation of AD is cerebral angiodystonia (CAD), which may exist independently or accompany other disorders of autonomic regulation, primarily affecting cerebral hemodynamics. The paper evaluates the state of the autonomic system in CAD on the background of AD or chronic cerebral ischemia (CHI). It has been established that cephalgia is a key manifestation of cerebral CAD, which is obligatory to HIM. Pathological vegetative tone prevailed in all groups, and the intensity of cephalgias increased against the background of sympathicotonia, which can be interpreted as increasing ergotropy and facilitating the development of pain. Changes in the phases of evoked cutaneous sympathetic potentials were characteristic of

dysfunction of suprasegmental departments of the ANS, depletion of ergotropic functioning with worsening of CAD manifestations. AD participate in the implementation, interfere with the development, accompany the clinical course of CAD in terms of functional or structural brain damage during the development of HIM. CAD is an obligate pathology in AD and HIM. AD actively affect the state of all known regulatory circuits of cerebral blood flow, as well as vasomotor centers, leading to a violation of the tone and reactivity of cerebral vessels. The results of research should contribute to the optimization of treatment tactics in AMI, taking into account the individual characteristics of the ANS, the reactivity of cerebral blood flow.

Keywords: autonomic system; chronic cerebral ischemia; cerebral angiodystonia

Міжнародні настанови щодо відновлення моторики після інсульту

Панельна дискусія експертів

Вебінар EVER Pharma (24 травня, 2022)

Вступ

24 травня компанія EVER Pharma провела другий у 2022 році вебінар «Міжнародні настанови щодо відновлення моторики після інсульту — дискусія експертів». Четверо міжнародних фахівців з інсульту під керівництвом професора Steven Zeiler створили міжнародну групу експертів для обговорення доказів застосування Церебролізину в реабілітації після інсульту та, як наслідок, включення цього препарату до різних міжнародних рекомендацій із лікування, що мають високий рівень доказовості.

Dr. Steven Zeiler

Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Єдиним дослідженням із відновлення моторики після інсульту, що продемонструвало позитивні результати, є дослідження CARS

Відкриваючи дану сесію, Dr. Zeiler зауважив, що доведеною та широко відомою є обмеженість ефективності фізіотерапії після інсульту, для покращення довгострокового результату в пацієнтів з інсультом необхідно використовувати додаткові методи лікування. У контексті цього він зазначив, що єдине дослідження з відновлення моторики після інсульту, яке продемон-

струвало позитивні результати, враховуючи всі види лікування (робототехніка, фізіотерапія, фармакологічні методи та ін.), це дослідження CARS. Результати його були опубліковані в «Lancet Neurology» у 2019 році, і це можна вважати найважливішою публікацією, у якій задокументована безсумнівна ефективність Церебролізину, доведена доказовою медициною.

Після цього було проведено опитування учасників сесії, метою якого була демонстрація важливості ефективних методів лікування пацієнтів із руховими ускладненнями. Більшість аудиторії відповіла, що близько 80 % пацієнтів, які перенесли інсульт, мають порушення рухової функції верхніх кінцівок, які є найчастішими з усіх наслідків інсульту.

14 з 15 досліджень 2016–2019 рр. мали негативні результати

- Всі дослідження з використання технологій — негативний результат
- Всі дослідження з фізіотерапії, окупаційної терапії — негативний результат
- Дослідження з використання фармакологічного лікування
- Церебролізін — позитивний результат

Рисунок 2. Успіхи та виклики в реабілітації після інсульту (Stinear C.M., Lang C.E., Zeiler S., Byblow W.D. Lancet Neurol. 2020. 19. 348-60)

Dr. Robert Teasell

Medical Director of the Stroke Rehabilitation Program at Parkwood Institute, Canada

Церебролізін рекомендований в Канадському огляді з реабілітації після інсульту, заснованому на доказах

Професор Robert Teasell, директор із досліджень і голова Western University London, Онтаріо, який також є провідним автором канадського огляду з реабіліта-

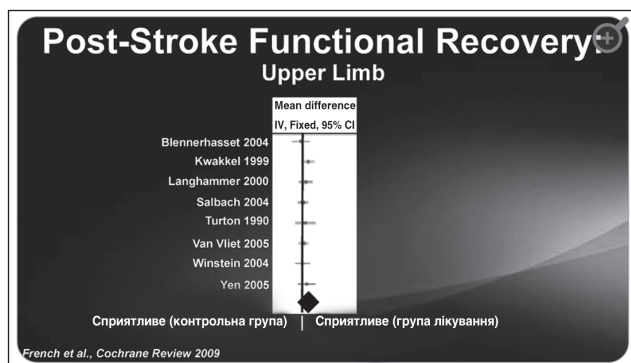


Рисунок 1. Функціональне відновлення після інсульту (French et al. Cochrane Review. 2009)

ції після інсульту, заснованому на доказах, підкреслив сильні сторони даної роботи та зазначив, що цей науковий огляд є провідним та найбільш повним оглядом із питань реабілітації після інсульту. Отже, він є важливим ресурсом для створення відповідних настанов у різних країнах. Професор Robert Teasell надав детальну інформацію про рекомендації щодо призначення Церебролізину, які відображені в цьому огляді, окремо виділивши результати, отримані в дослідженнях впливу на рухову функцію, повсякденну діяльність і тяжкість інсульту. Підбиваючи підсумки, він зазначив, що «Церебролізін може бути корисним для відновлення функції верхніх кінцівок після інсульту».

— Дизайн огляду був спрямований на те, щоб цей огляд був зрозумілим, таким, що відповідає сучасним вимогам, доступним та таким, що має допомогти розробити настанови з кращими практичними підходами

— У провідному у світі найбільш зрозумілому огляді з реабілітації після інсульту, заснованому на доказах (20-те видання), було проаналізовано 3500 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) та 3500 інших досліджень

— 2300 РКД втручань, спрямованих на рухову функцію, та 500 втручань, спрямованих на когнітивну функцію

— Критичні джерела для клінічних настанов з різних країн, в тому числі канадські настанови з найкращої клінічної практики та Ontario QBP

Рисунок 1. Огляд з реабілітації після інсульту, заснований на доказах

Рівень доказовості	Висновки	РКД	Джерела літератури
Рухова функція			
1a	Церебролізін сприяє більш вираженому поліпшенню рухової функції порівняно з плацебо	2	Chang et al. 2016; Muresanu et al. 2016
Щоденна активність			
1b	Церебролізін сприяє більш вираженому поліпшенню щоденної активності порівняно з плацебо	1	Chang et al. 2016
Тяжкість інсульту			
1b	Церебролізін сприяє більш вираженому зменшенню тяжкості інсульту порівняно з плацебо	1	Chang et al. 2016

Рисунок 2. Церебролізін у відновленні функції верхніх кінцівок після інсульту

Prof. Karin Diserens
Deputy Physician, Department of Neurology and Clinical Neurosciences, Head of the Transversal Unit of Acute Neurorehabilitation (NRA), University Hospital, Lausanne, Switzerland

Настанови Європейської академії неврології (EAN) рекомендують Церебролізін для клінічного застосування

Професор Karin Diserens з університетської клініки Lausanne у Швейцарії виконує обов'язки завідувачки відділення нейрореабілітації в гострому періоді, а також вона є співавтором настанов EAN. У своїй доповіді професор Karin Diserens підкреслила важливість як самих настанов, так і ретельних методів їх розробки.

Комітет із розробки настанов EAN мав на меті з'ясувати, чи є додавання фармакологічних засобів до комплексу заходів з ранньої рухової реабілітації корисним для пацієнтів щодо раннього відновлення рухової активності, неврологічної функції та загального функціонального результату. Оцінка, розробка та аналіз даних проводилися в рамках GRADE — однієї з найважливіших і визнаних у всьому світі методологій для розробки настанов.

Результати були опубліковані в липні 2021 року: Церебролізін рекомендований для клінічного застосування, в ідеалі в добовій дозі 30 мл протягом мінімум 10

GUIDELINES

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

Ettore Beghi¹ | Heinrich Binder² | Codruta Birle³ | Natan Bornstein⁴ | Karin Diserens⁵ | Stanislav Groppa⁶ | Volker Hombert⁷ | Vitalie Lisnic⁸ | Maura Pugliatti⁹ | Gary Randall¹⁰ | Leopold Sauter¹¹ | Stefan Strlicic¹² | Johannes Vester¹³ | Dafin Muresanu¹⁴

¹Laboratorio di Malattie Neurologiche, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milan, Italy
²Department of Neurology, Otto Wagner Hospital, Vienna, Austria
³RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania
⁴Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel
⁵Acute Neurorehabilitation Unit, Department of Clinical Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland
⁶Department of Neurology, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova
⁷Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wiblingen GmbH, Bad Wiblingen, Germany
⁸Department of Neurology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu", Chisinau, Republic of Moldova
⁹Department of Biomedical and Specialty Surgical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy
¹⁰Stroke Alliance for Europe (SAFE), Brussels, Belgium
¹¹Research Department for Neurorehabilitation South Tyrol, Bolzano, Italy
¹²Department of Neurosciences, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Haieganu Cluj-Napoca, Cluj-Napoca, Romania
¹³Department of Biometry and Clinical Research, Idv Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

Abstract

Background and purpose: Early pharmacological support for post-stroke neurorehabilitation has seen an abundance of mixed results from clinical trials, leaving practitioners at a loss regarding the best options to improve patient outcomes. The objective of this evidence-based guideline is to support clinical decision-making of healthcare professionals involved in the recovery of stroke survivors.

Methods: This guideline was developed using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework. PubMed, Cochrane Library and Embase were searched (from database inception to June 2018, inclusive) to identify studies on pharmacological interventions for stroke rehabilitation initiated in the first 7 days (inclusive) after stroke, which were delivered together with neurorehabilitation. A sensitivity analysis was conducted on identified interventions to address results from breaking studies (from end of search to February 2020).

Рисунок 1

днів. Усі інші фармакологічні препарати або взагалі не рекомендовані для клінічного використання, або рекомендовані в обмеженому обсязі.

Dr. Cornelia Brunner

Neurologist at University Clinic Tulln, Austria

Церебролізін — стандартна терапія гострого інсульту

Dr. Cornelia Brunner з університетської клініки Tulln в Австрії підкреслила, що реабілітація повинна починатися на дуже ранній стадії після ураження мозку, викликаного інсультом. Потім вона розповіла, що врешті-решт спонукало співробітників її лікарні розробити стандартну операційну процедуру (SOP), яка регулює включення Церебролізіну в комплекс рутинного лікування пацієнтів із порушеннями моторики.

Ця процедура була адаптована нещодавно, після публікації настанов EAN щодо постінсультної реабілітації.

Dr. Brunner чітко зазначила, що різні рекомендації настанов допомагають їй та колегам у процесі прийняття рішень, але й те, а також стандартна операційна процедура гарантує спрощення стандартизації лікування пацієнтів з інсультом із руховими ускладненнями.

Церебролізін:

- має призначатися пацієнтам з ішемічним інсультом у разі NIHSS ≥ 8 (без будь-яких критеріїв включення/виключення);
- протягом 24–48 годин після виникнення інсульту;
- тривалість лікування мінімум 10 днів;
- один раз на добу;
- 30 мл в/в у комплексі з реабілітаційними заходами.

У разі малого інсульту, NIHSS ≤ 8 — SOP 08/20.

З причини пандемії COVID та закриття нашого інсультного відділення SOP досі не було впроваджено в рутинну клінічну практику, як це планувалося.

Рисунок 1. SOP 08/20. Адаптовано у 2021 році на основі настанов EAN

— Церебролізін:

- має стати стандартом терапії інсульту;
- має бути імplementованим у клінічну практику згідно з настановами;
- може бути визначеним як лікування інсульту в невідкладній медицині.

— Мета:

- поліпшення довгострокових результатів та зменшення інвалідизації пацієнтів з інсультом;
- зменшення обмежень надання допомоги пацієнтам з інсультом;
- вірогідне поліпшення якості життя та щоденної активності пацієнтів з інсультом.

Рисунок 2. Перспектива

Dr. Ales Tomek

Neurologist at Motol University Hospital at Prague, Czech Republic

Необхідні детальні практичні рекомендації щодо реабілітації після інсульту

Фінальний учасник дискусії професор Ales Tomek з 2-го медичного факультету Карлового університету в Празі, Чехія, приділив увагу не лише основним проблемам лікування інсульту, які виділяє медичне співтовариство, а й питанню розв'язання цих проблем за допомогою наявних дуже детальних настанов. Цікаво, що в Чехії ще не сформульовані рекомендації щодо післяінсультної реабілітації.

Ales Tomek розказав про плани уряду привернути увагу до виявлення й оцінки поліпшення певних показників якості реабілітації, як це регулярно робиться при гострому інсульті. Зараз триває розробка проекту, метою якого є відтворення моніторингу та поліпшення показників невідкладної допомоги також у реабілітації після інсульту.

У цьому контексті Ales Tomek згадав рекомендації EAN як дуже важливі для процесів прийняття клінічних рішень, зазначивши, що він сам донедавна критично ставився до доказів ефективності Церебролізіну, але сьогодні визнає його як потужний препарат для лікування інсульту. Доповідач навів деякі уривки з настанов Німецького товариства нейрореабілітації, у яких рекомендується Церебролізін, у тому числі обговорюєть-



Рисунок 1. Наявні детальні настанови в Чехії

Висновки

- Реабілітація після інсульту потребує детальних та практичних настанов щодо кожного типу лікування, у тому числі щодо фармакологічної підтримки.
- Організація реабілітації має бути більш централізованою та однаковою в різних центрах.
- Протягом реабілітації потрібний якісний моніторинг показників із регулярним порівняльним аналізом.

ся конкретна схема лікування згідно з дослідженням CARS.

На завершення Ales Tomek зазначив, що реабілітація після інсульту потребує детальних і практичних рекомендацій для кожного виду лікування і фармакологічні засоби, такі як Церебролізін, відіграють важливу роль.

Що треба занотувати

Dr. Robert Teasell: «Рання, інтенсивна та спрямована на вирішення певних завдань специфічна терапія призводить до виражених змін у пацієнтів після інсульту».

Prof. Karin Diserens: «Нам потрібно, щоб у настановах із реабілітації були фармакологічні засоби».

Dr. Cornelia Brunner: «Нейровідновлення є динамічним багатофакторним процесом, для реалізації

якого необхідно вчасно застосовувати фармакологічні та немедикаментозні методи лікування».

Dr. Ales Tomek: «Я щасливий, що можу допомогти своїм пацієнтам на ранньому етапі і є ліки із доведеною ефективністю, які я можу їм призначити».

Висновки

Чотири учасники панельної дискусії, а також модератор надали важливу інформацію про чіткі докази застосування Церебролізіну у відновленні моторики, які призвели до включення даного препарату до важливих настанов. Усі доповідачі підтримують ідею «Get with the Guidelines» («використовуйте настанови»), заохочуючи клініцистів у всьому світі впроваджувати рекомендації, надані в цих настановах, у звичайну клінічну практику. ■

УДК 615.851:616.34-009.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.3.2022.950>

Бурчинський С.Г.

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Депресія, тривога і порушення сну: як вийти із замкненого кола

Резюме. Статтю присвячено питанням лікування тривожних розладів, а також депресії. Приділено увагу порушенням сну при депресивних станах. Підкреслена ефективність тразодону — першого (і єдиного в Україні) антидепресанту, що є представником групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Даний препарат є класичним представником концепції мультимодальних препаратів. Він поєднує снодійну й анксиолітичну дії при призначенні в малих дозах. При використанні великих доз тразодон починає працювати як антидепресант.

Ключові слова: депресія; тривожні розлади; порушення сну; антидепресант

Депресивні розлади в даний час є однією з найбільш актуальних проблем не тільки медицини, але і суспільства в цілому у зв'язку з їх частотою (приблизно 10 % населення земної кулі страждають від цієї форми патології), роллю в інвалідації пацієнтів і значним соціально-економічним тягарем для економіки розвинутих країн світу [14]. При цьому однією з найважливіших характеристик депресивних розладів на сучасному етапі є їх вихід за межі психіатричної патології, збільшення питомої ваги неврогенних і соматогенних форм порівняно з класичними ендогенними депресіями (моно- і біполярними розладами) [6]. Глобальним фактором, що визначив стрімке зростання частоти випадків депресій у популяції, стала пандемія COVID-19.

Одним з найбільш очевидних наслідків пандемії стало різке збільшення частоти депресії і тривожності в населення земної кулі в цілому. Так, порівняно з частотою виявлення депресії в глобальній популяції у 2017 р., що дорівнює 3,44 %, аналогічна оцінка, отримана на підставі проведеного великого метааналізу даних, отриманих з різних країн наприкінці 2020 р., становить у середньому 25 %, тобто цей показник протягом року пандемії зріс у 7 разів [32]. Схожий показник (20–30 %, за даними різних авторів) отримано і для тривожних розладів [15]. Важливо, що в 75–80 % випадків виявлялися поєднані тривожно-депресивні розлади [27] з величезним переважанням у кожному конкретному випадку тієї чи іншої симпто-

матики. При цьому особи з афективними порушеннями і тривогою можуть розглядатися як група ризику захворюваності на COVID-19 у зв'язку зі зниженим у них показником звернення по медичну допомогу або частим ігноруванням ними карантинних норм. Отже, стратегія виявлення, профілактики і терапії осіб з депресивними й тривожними розладами на ґрунті пандемії COVID-19 набуває особливого значення.

На цьому тлі досить парадоксальною є та обставина, що, незважаючи на широкий вибір препаратів антидепресантів і тимостабілізаторів різних поколінь і з різним типом дії, ефективність усіх стратегій терапії депресій (купірування гострого епізоду, стабілізуюча й підтримуюча терапія) часто залишається незадовільною. Основні причини цього такі:

1) підвищення числа випадків резистентності до фармакотерапії препаратами антидепресантів (до 30–50 %);

2) відсутність достатніх знань, особливо в лікарів-непсихіатрів, про особливості механізмів дії, клініко-фармакологічні ефекти, титрування дози, побічні дії різних представників антидепресантів і, як результат, призначення неадекватного препарату і/або реалізація неадекватної тактики лікування;

3) незадовільні характеристики безпеки більшості сучасних антидепресантів, особливо в умовах тривалого застосування в неврологічній і загальномедичній практиці;

4) затримка в часі прояву тимоаналептичного ефекту більшості антидепресантів (2–4 тижні), що неминуче погіршує комплаєнс у процесі лікування.

Зазначені проблеми стають ще більш значущими при спробах купірувати найчастіші коморбідні стани в рамках депресії — тривожні розлади й порушення сну.

Як уже згадувалося, приблизно в 75–80 % пацієнтів з депресією спостерігаються клінічно виражені тривожні розлади [6], а один або більше симптом тривоги виявляється в 96 % таких хворих [2]. У свою чергу, приблизно у 75–80 % пацієнтів з тривожними розладами, особливо в осіб похилого віку, відзначається наявність тієї чи іншої форми афективної патології — від слабо вираженої дистимії або циклотимії (сезонний афективний розлад) до клінічно виражених депресивних розладів [2, 12]. Особливо характерна спільність соматовегетативних проявів тривоги і депресії, які нерідко маскують наявність психопатологічних реакцій картиною типової соматичної патології. У результаті необхідність впливу на весь можливий комплекс тривожно-депресивних проявів можна вважати однією з основоположних вимог до сучасного препарату-антидепресанту.

Однак при цьому найбільш потужні з конвенційних антидепресантів (трициклічні — ТЦА, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну — СІЗЗС, інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну — ІЗЗСН), що ефективно впливають як на депресивну, так і на тривожну симптоматику, мають при цьому і найбільший спектр побічних ефектів, пов'язаних з недостатньою селективністю їх механізмів дії на тлі широти фармакологічних ефектів, що потребує переоцінки можливостей класичних антидепресантів, особливо за межами психіатрії.

Не менш актуальним видається і взаємозв'язок депресії і порушень сну.

Порушення сну при депресіях — одна з найбільш типових діагностичних ознак даної патології, що відображена в DSM-IV і спостерігається у 80–90 % депресивних пацієнтів [28, 31]. В основі цих порушень лежать: а) ослаблення біосинтезу й рецепторного зв'язування з МТ-1- і МТ-2-рецепторами основного фізіологічного регулятора біологічних ритмів в організмі — мелатоніну; б) компенсаторна гіперактивація серотонінергічних 5-HT_{2a}-рецепторів унаслідок дефіциту серотонінергічної медіації [16]. Згадані порушення включають порушення засинання й пробудження, дезорганізацію структури сну. У клінічному плані дуже важливим є рівень вираженості інсомнічних розладів як один з провідних критеріїв суб'єктивної самооцінки стану свого здоров'я пацієнтами з депресією. Основні скарги при цьому зводяться до труднощів із засинанням, частих пробуджень, тривожного сну, відсутності відчуття відпочинку після сну тощо [18]. У більшості випадків спостерігається чітка кореляція між вираженістю афективного компонента і тяжкістю інсомнії [11]. При цьому порушення сну можуть передувати розвитку патологічного процесу, супроводжувати і/або погіршувати його перебіг [19]. Однак найхарактерніші особливості інсомнії при депресії виявляються при об'єктивному полісомнографічному дослідженні.

Найбільш характерними об'єктивними порушеннями сну при депресіях є:

- 1) збільшення часу засинання;
- 2) збільшення частки фаз REM-сну («швидкого» сну) у загальній структурі нічного сну;
- 3) почастішання фаз REM-сну;
- 4) скорочення загальної тривалості сну;
- 5) скорочення частки повільнохвильового сну, що відповідає максимальній глибини Non-REM-сну («повільного» сну);

б) скорочення латентного періоду настання фази REM-сну (тобто зсув на більш ранні нічні години) [18, 19].

Загалом відзначається кореляція між зазначеними порушеннями і тяжкістю клінічного перебігу захворювання, частотою супутніх тривожних розладів, а також імовірністю виникнення рецидиву [11].

Більшість відомих антидепресантів (ТЦА, СІЗЗС, ІЗЗСН) тією чи іншою мірою впливають на структуру сну. Однак для кожного препарату вплив на сон досить специфічний. Наприклад, на початкових стадіях фармакотерапії амітриптилін може прискорювати засинання, при цьому порушуючи структуру сну й викликаючи подальшу денну сонливість, а флуоксетин і венлафаксин, навпаки, ускладнюють засинання, викликаючи вечірню інсомнію [16]. Загалом багато представників ТЦА та ІЗЗСН сприяють сечації і денній сонливості або посилюють прояви інсомнії і викликають кошмарні сновидіння.

Отже, більшість конвенційних антидепресантів справляють негативний вплив на сон, що може нівелювати їх позитивні терапевтичні ефекти і навіть призводити до відмови від подальшого лікування.

Таким чином, виникла нагальна потреба у вирішенні в рамках антидепресивної терапії наступних проблем:

- а) нормалізація циклу «сон — неспання» у хворих з депресіями;
- б) забезпечення можливості одномоментної реалізації тимоаналептичної, гіпнотичної та анксиолітичної дії;
- в) поєднання вищезгаданих ефектів з підвищенням безпеки фармакотерапії депресій [1].

Саме тому конвенційні препарати антидепресантів у багатьох випадках вимагають ретельної оцінки доцільності свого застосування, особливо в режимі монотерапії в багатьох пацієнтів з депресивними розладами.

Відповідно і пошук нових препаратів антидепресантів спирається на дві глобальні стратегії, тісно пов'язані між собою:

- 1) розширення механізмів дії препаратів цієї групи за межі зворотного захоплення моноамінів (підвищення широти клінічних ефектів і терапевтичних можливостей);
- 2) збереження максимальної селективності дії на окремі нейромедіаторні системи й рецепторні структури (підвищення безпеки фармакотерапії і мінімізація побічних ефектів).

Результатом реалізації згаданих стратегій і вирішення вищерозглянутих проблем у рамках антидепресивної терапії стала поява принципово нового представника антидепресантів — препарату *тразодон*.

Тразодон може бути класичною ілюстрацією концепції, що отримала інтенсивний розвиток останніми

роками, — «мультифункціональних» або «мультимодальних» препаратів, тобто засобів, що мають різноманітні, нерідко незалежні один від одного дозозалежні ефекти, які дозволяють застосовувати один препарат за різними показаннями і водночас, за необхідності, поєднувати згадані ефекти з метою досягнення низки клінічних переваг [26, 28]. Ця концепція переконливо підтверджується в межах лікування депресивних розладів з використанням тразодону.

Унікальність тразодону полягає в його дозозалежних клінічних ефектах. У малих дозах (50–150 мг/добу) даний препарат має лише поєднаний снодійний і анксиолітичний механізм дії, у великих же дозах (150–450 мг/добу) тразодон починає працювати як ефективний антидепресант.

За рахунок чого досягаються згадані ефекти?

Тут слід наголосити, що тразодон є першим (і єдиним в Україні) антидепресантом — представником групи AI33C/SARI (антагоніст — інгібітор зворотного захоплення серотоніну). У малих дозах тразодон блокує лише певний підтип серотонінових рецепторів — 5-HT_{2a}, а також (меншою мірою) альфа-1-адренорецептори і гістамінові H₁-рецептори [17]. Саме за рахунок даного поєднаного механізму дії реалізуються гіпнотичний і анксиолітичний ефекти тразодону. Разом з тим відомо, що 5-HT₂-рецептори (у тому числі 5-HT_{2a}) концентруються в кортиколімбічних структурах, залучених до регуляції психоемоційних і когнітивних функцій, а їх щільність суттєво зростає в пацієнтів з депресією, особливо в поєднанні з тривогою [21], що підтверджує важливу роль даного типу рецепторів у патогенезі афективних розладів. Більше того, виявлено кореляцію між вираженістю блокади 5-HT_{2a}-рецепторів під впливом антидепресантів і клінічною ефективністю цих засобів [24].

Однак у малих дозах згаданий ефект тразодону не реалізується в розвитку тимоаналептичної дії. Він починає проявлятися тільки при збільшенні дози препарату, коли в механізми його дії залучаються блокада зворотного захоплення серотоніну й антагонізм щодо 5-HT_{2c}-рецепторів, які відіграють більш важливу роль у реалізації антидепресивних ефектів, ніж блокада 5-HT_{2a}-підтипу [26].

При цьому важливо підкреслити, що, наприклад, під впливом CI33C та I33CH підвищення концентрації серотоніну призводить до активації 5-HT_{2a}- і 5-HT_{2c}-рецепторів, з чим пов'язують основні побічні ефекти даних препаратів (порушення сну, сексуальна дисфункція, тривога). Тразодон при застосуванні усуває ризик розвитку згаданих ускладнень, блокуючи дані підтипи 5-HT-рецепторів. При цьому завдяки наявності в тразодону агоністичного впливу на інший підтип — 5-HT_{1a}-рецептори зберігається нормальна активність серотонінергічної нейромедіації і реалізація фізіологічних ефектів серотоніну [3, 29]. Тому тразодон розглядається сьогодні як класичний зразок мультимодального серотонінергічного антидепресанту [10, 28].

Крім того, важливо підкреслити, що, на відміну від інших антидепресантів, які впливають на цикл «сон — неспання» (агомелатин), тільки тразодон дає можливість за допомогою адекватної корекції дозового режиму керувати співвідношенням гіпнотичної, анксиолітичної та

антидепресивної дії, посилюючи вираженість тимоаналептичного ефекту (при збільшенні дози) або послаблюючи його (при зменшенні дози). З іншого боку, на відміну від багатьох інших антидепресантів, тразодон не змінює структуру сну, тобто його дія в цій ситуації є максимально фізіологічною [28].

Сьогодні відомо, що, з одного боку, 5-HT_{2a}-рецептори залучені до патогенезу тривожних розладів, а з іншого боку, блокада даного підтипу рецепторів є важливим компонентом гіпнотичного ефекту, насамперед у плані забезпечення фізіологічної тривалості сну й оптимізації його структури [29]. У той же час блокада альфа-1-адренорецепторів і H₁-гістамінових рецепторів пов'язана з полегшенням процесу засинання й відсутністю нічних пробуджень [28].

Отже, у малих дозах тразодон забезпечує розвиток м'якої анксиолітичної дії і паралельно своєрідного, власного лише даному препарату комплексного снодійного ефекту.

Клінічна ефективність тразодону досить докладно висвітлена у низці вичерпних публікацій [9, 10, 13, 16]. У дослідженнях тразодону при ендогенних та нейрогенних депресіях виявилася його рівна ефективність як антидепресанту з основними представниками ТЦА (іміпрамін, амітриптилін) та CI33C (флуоксетин, сертралін, пароксетин) у рамках основних лікувальних стратегій терапії депресій — купірування гострого епізоду, стабілізуючої і протирецидивної терапії — при дуже хорошій переносимості лікування (кращій, ніж у препаратів ТЦА, і порівнянній з препаратами CI33C) [5, 7, 13]. Найважливішими клінічними характеристиками тразодону слід назвати швидкість прояву анксиолітичного ефекту і нормалізації сну (вже на 1-му тижні терапії) і тимоаналептичної дії (на 2-му тижні) [5, 20]. При цьому тразодон у пацієнтів з депресіями прискорює час засинання, підвищує тривалість сну, скорочує кількість нічних пробуджень і нормалізує структуру сну, тобто має максимально повну снодійну дію, не властиву навіть багатьом класичним препаратам-гіпнотикам [16].

Тут слід зробити уточнення, що, незважаючи на низку досліджень, які підтверджують ефективність тразодону при первинній інсомнії [22, 23], а також на той факт, що, наприклад, у США тразодон як гіпнотик є препаратом, який найбільш часто прописується за межами своїх показань до застосування (off label), відсутність консенсусу в даному питанні дозволяє рекомендувати сьогодні тразодон виключно як коректор порушень сну в пацієнтів із проявами депресивних розладів різного ступеня вираженості. При цьому тразодон у відповідних дозах (75–100 мг) може використовуватися як для монотерапії (при депресіях легкого ступеня тяжкості), так і як інструмент стратегії аугментації, тобто посилення в рамках комбінованої терапії дії класичних антидепресантів (насамперед CI33C) у разі їх недостатньої ефективності в корекції тривожних та інсомнічних проявів при більш тяжких клінічних формах.

Крім того, завдяки вираженому анксиолітичному ефекту призначення тразодону при тривожно-депресивних розладах дозволяє уникнути прийому бензодіазепі-

нів, що нерідко призначаються в даній ситуації лікарями-терапевтами і неврологами, які не враховують, крім інших недоліків даних засобів (звикання, залежність, погіршення когнітивного функціонування, пригніченість, синдром відміни тощо), виражену депресогенну дію бензодіазепінових анксиолітиків. При цьому також відпадає необхідність у призначенні анксиолітиків нового покоління, які суттєво збільшують вартість терапії і також не вільні від низки побічних ефектів.

Тразодон, згідно з останніми рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, включений до переліку антидепресантів, рекомендованих для фармакотерапії депресії при ішемічній хворобі серця [4]. Також тразодон рекомендований Національною службою охорони здоров'я Великої Британії як препарат вибору в пацієнтів похилого і старечого віку при відсутності показань до застосування, неефективності або непереносимості препаратів СІЗС [8]. Нарешті, тразодон запропонований Американською академією медицини сну як препарат вибору при поєднаних порушеннях сну, тривозі й депресії [25].

Що стосується однієї з провідних проблем фармакотерапії антидепресантами — безпеки лікування, то тразодон, на відміну від ТЦА, не має антихолінергічних і кардіотоксичних властивостей, не впливає на когнітивні функції, а на відміну від СІЗС не справляє негативного впливу на сексуальну функцію. Більше того, тразодон виявився ефективним інструментом корекції сексуальних порушень, викликаних прийомом СІЗС [30], що суттєво розширює рамки його застосування як антидепресанту. Також для тразодону не характерні порушення з боку шлунково-кишкового тракту, досить часті при застосуванні СІЗС [5].

Побічні ефекти при застосуванні тразодону спостерігаються нечасто, зазвичай зникають протягом перших тижнів лікування і виявляються переважно у вигляді підвищеної седатії, сонливості, стомлюваності, запаморочення, ортостатичної гіпотензії. У результаті тразодон можна розглядати як один з найбільш безпечних сучасних антидепресантів з доброю переносимістю.

Протипоказання до прийому тразодону мінімальні й включають індивідуальну непереносимість, інтоксикацію алкоголем і снодійними засобами, гострий інфаркт міокарда. Відносними протипоказаннями є періоди вагітності й лактації.

Важливою умовою ефективного й безпечного застосування тразодону є правильна схема титрування дози:

- 1–3-й дні — увечері 75–100 мг;
- 4–6-й дні — увечері 150–175 мг;
- 7–14-й дні — увечері 225 мг;
- далі — збереження дози або підвищення її до 300 мг,

із них 100 мг вдень і 200 мг увечері.

Тут важливо наголосити на доцільності різних дозових режимів тразодону при різних формах патології. Так, мінімальна доза 75–100 мг на добу може застосовуватись у пацієнтів із соматоформною дисфункцією з переважанням тривожно-депресивної симптоматики і порушень сну; 150 мг на добу — у неврологічній практиці при постінсультній депресії, депресії при хронічній

ішемії мозку, при вираженому тривожно-депресивному синдромі й порушеннях сну в рамках різних форм неврологічної патології, а в дозі 300 мг на добу — у психіатричній практиці при великому депресивному розладі з проявами тривоги й ажитації. Виражені порушення сну і/або їх суб'єктивна значущість для пацієнта при будь-якій клінічній формі депресії можуть бути підставою для призначення тразодону як препарату вибору.

Сьогодні доцільно відзначити появу в Україні першого (і поки що єдиного) генеричного препарату тразодону — **Тразодон МС** (Medochemie Ltd), що випускається у формі таблеток, які містять по 50 і 100 мг тразодону в повній відповідності до стандартів ЄС, і одночасно є максимально доступним європейським препаратом тразодону в Україні. Наявність двох різних дозових форм у нижній частині дозового діапазону тразодону дозволяє особливо ефективно застосовувати **Тразодон МС** у пацієнтів з поєднанням депресивних, тривожних та інсомнічних проявів на тлі психосоматичної, цереброваскулярної, невротичної патології і при цьому забезпечити максимальну безпеку й досягнення комплаєнсу в процесі.

У результаті можна сформулювати такі основні переваги тразодону в клінічній практиці:

- 1) оригінальність і широта клініко-фармакологічних ефектів (поєднання тимоаналептичної, анксиолітичної і гіпнотичної дії);
- 2) унікальний і різнобічний фізіологічний вплив на сон пацієнтів з депресіями, не властивий іншим антидепресантам;
- 3) максимально швидкий прояв клінічних ефектів;
- 4) можливість за допомогою адекватної корекції дозового режиму керувати співвідношенням гіпнотичної, анксиолітичної та антидепресивної дії;
- 5) клінічна ефективність при різних формах депресивних розладів;
- 6) можливість застосування як у вигляді монотерапії, так і як інструменту стратегії аугментації;
- 7) сприятливі характеристики безпеки;
- 8) різноманітність дозових форм.

На закінчення слід зазначити, що впровадження в практику тразодону суттєво розширило уявлення про механізми дії і клінічні можливості антидепресантів і відкрило нові можливості в боротьбі з депресіями. І сьогодні цей препарат посідає значне місце в стратегії лікування депресивних розладів, дозволяючи підвищити ефективність і безпеку фармакотерапії однієї з провідних форм патології в сучасній медицині.

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

Список літератури

1. Бурчинский С.Г. Нарушения сна при депрессиях: новые возможности антидепрессантов. *Український неврологічний журнал*. 2012. № 2. С. 84–89.
2. Виничук С.М., Крылова В.Ю., Рогоза С.В. Тревожные расстройства с нарушением адаптации и методы их терапии. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2008. № 2. С. 74–80.

3. Данилов Д.С. Мультимодальные серотонинергические антидепрессанты. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017. Т. 117. № 9. С. 103-111.
4. Депрессия и ишемическая болезнь сердца: обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов 2018 года. *Здоров'я України*. 2019. № 1(48). С. 5.
5. Каспер З., Оливьери Л., ДиЛорето Г. и др. Сравнительное рандомизированное двойное слепое исследование trazodone замедленного высвобождения и пароксетина при лечении больных с большим депрессивным расстройством. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2012. № 4. С. 67-75.
6. Марута Н.А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия). *Український вісник психоневрології*. 2001. Т. 9. Вип. 4. С. 79-82.
7. Муницца К. Сравнительное исследование trazodone замедленного высвобождения и сертралина при большом депрессивном расстройстве. *НейроNews*. 2012. № 5. С. 50-56.
8. Настанови щодо лікування депресії. *НейроNews*. 2019. № 1. С. 48-51.
9. Орос М.М., Луц В.В., Адамчо Н.Н. Тразодон у лікуванні депресії після інсульту. *Новини медицини та фармації*. 2016. № 590. С. 21-26.
10. Сиволап Ю.П. Нейротрансмиссия серотонина и возможности лечения депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017. Т. 117. № 11. С. 174-177.
11. Abad V.C., Guilleminault C. Sleep and psychiatry. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2005. Vol. 7. P. 291-303.
12. Dolder C., Nelson M., Stump A. Pharmacologic and clinical profile of newer antidepressants: implications for the treatment of elderly patients. *Drugs Aging*. 2010. Vol. 27. P. 625-640.
13. Fagiolini K., Comandini A., Catena Dell'Osso M. et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012. Vol. 26. P. 1033-1049.
14. Ferrari A.J., Charbos K.J., Norman R.E. et al. The epidemiological modeling of major depressive disorder: application to the Global Burden of Disease Study. *PLoS One*. 2013. Vol. 29. P. 69637.
15. Galindo-Vasquez O., Ramirez-Orozco M., Costas-Muniz C. et al. Symptoms of anxiety, depression and self-care behaviors during the COVID-19 pandemic in the general population. *Gac. Med. Mex.* 2020. Vol. 156. P. 298-305.
16. Jaffer K.Y., Cgang T., Vanle B. et al. Trazodone and insomnia: a systematic review. *Innov. Clin. Neurosci.* 2017. Vol. 14. P. 24-34.
17. Knight A.R., Misra A., Guirk et al. Pharmacological characterization of the agonist radioligand binding site of 5-HN2a, 5-HT2b, and 5-HT2c-receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004. Vol. 370. P. 114-123.
18. Lam R.W. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21. Suppl. 1. P. S25-S29.
19. Le Bon O. Contribution of sleep research to the development of new antidepressants. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2005. Vol. 7. P. 305-313.
20. Ligowski S.A. Post-stroke affective disorders. *Advances in Clinical Neurology*. N.Y.: Acad. Press, 2008. P. 344-372.
21. Riedel W.J., Klaassen T., Griez E. et al. Dissociable hormonal, cognitive and mood responses to neuroendocrine challenge: evidence for receptor-specific serotonergic dysregulation in depressed mood. *Neuropsychopharmacology*. 2002. Vol. 26. P. 358-367.
22. Rielmann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J. Sleep Res.* 2017. Vol. 26. P. 675-700.
23. Roth A.J., McCall W.V., Liguori A. Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomnias. *J. Sleep Res.* 2011. Vol. 20. P. 552-558.
24. Sanchez C., Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1999. Vol. 19. P. 467-489.
25. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D. et al. Clinical practice guideline for the pharmacological treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2017. Vol. 13. P. 307-349.
26. Schyf V.D.C.J., Youdim M.B. Multifunctional drugs as neurotherapeutics. *Neurotherapeutics*. 2009. Vol. 6. P. 1-3.
27. Sigdel A., Bista A., Bhattarai N. et al. Depression, anxiety and depression-anxiety comorbidity amid COVID-19 pandemic: an online survey conducted during lockdown in Nepal. *MedRxiv*. 2020. doi: org/10.1101/2020.04.30.20086926.
28. Stahl S.M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009. Vol. 14. P. 536-546.
29. Stahl S.M., Lee-Zimmerman C., Cartwright S. et al. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr. Drug Targets*. 2013. Vol. 14. P. 578-585.
30. Stryjer F., Spivak B., Strous R.D. et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study. *Clin. Neuropharmacol.* 2009. Vol. 32. P. 82-84.
31. Wichniak A., Wierzbicka A., Walecka M. et al. Effects of antidepressants on sleep. *Curr. Psychiat. Rep.* 2017. Vol. 19. P. 63.
32. Xiong J., Lipsitz O., Nasri F. et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 2020. Vol. 277. P. 55-64.

Отримано/Received 03.03.2022

Рецензовано/Revised 23.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.04.2022

S.H. Burchynskyi

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Depression, anxiety and sleep disturbances: how to get out of the vicious circle

Abstract. The article deals with the treatment of anxiety disorders, in particular depression. Attention is paid to sleep disturbances in depressive states. The effectiveness of trazodone, the first (and the only in Ukraine) antidepressant, which belongs to a group of serotonin reuptake inhibitors, is emphasized. This drug is a classic representa-

tive of the concept of multimodal preparations. It combines hypnotic and anxiolytic effects when administered in small doses. When used in large doses, trazodone starts to work as an antidepressant.

Keywords: depression; anxiety disorders; sleep disturbances; antidepressant



Художник – Хоппер Едвард (1882–1967). Синій вечір. 1914, олія, полотно, 91,4 x 182,9 см. New York, Whitney Museum of American Art.

ТРАЗОДОН МС

Тразодону гідрохлорид

**АНТИДЕПРЕСАНТ З УНІКАЛЬНИМИ
ФАРМАКОЛОГІЧНИМИ
ВЛАСТИВОСТЯМИ²**

**ТРАЗОДОН МС – дозозалежний багатофункціональний
психотропний препарат³**

Низькі дози тразодону (25 – 150 мг) мають седативно-гіпнотичну дію⁴

Високі дози тразодону (150 – 600 мг) мають антидепресивну дію⁴



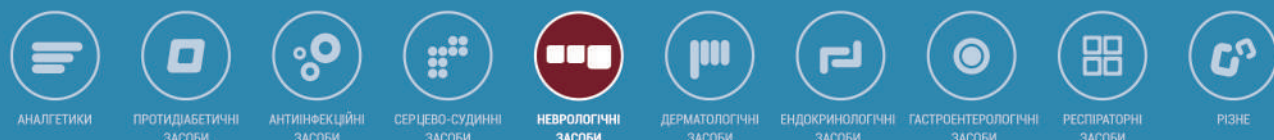
Тразодон МС (таблетки)¹ • Склад. Діюча речовина тразодону гідрохлорид: 1 таблетка містить тразодону гідрохлориду 50 мг, 100 мг. Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X05. **Фармакологічні властивості.** Тразодон є нейблатором зворотного захоплення серотоніну та антагоністом 5-HT₂-рецепторів. Показання. Поліпшення симптомів всіх видів депресії, включаючи депресію, що супроводжується тривогою. **Протипоказання.** Відомі гіперчутливості до препарату або до його компонентів. Алкогольна інтоксикація та інтоксикація снодійними засобами. Гострий інфаркт міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Депресія. Початкова доза 150 мг/добу, розділити на кілька прийомів або одноразово перед сном. Дозу можна підвищувати до 300 мг/добу. Для пацієнтів в стаціонарі дозу можна підвищити до 600 мг/добу, яку слід розділити на кілька прийомів. Депресія, яка супроводжується тривогою. Дозу як при депресії. **Тривожний розлад.** Початкова доза 75 мг/добу, за необхідності підвищувати до 300 мг/добу. Не застосовувати дітям віком до 18 років. **Побічні реакції.** Повідомлялося про випадки суїцидальної спрямованості мислення та суїцидальної поведінки у період терапії тразодоном або невдоволення після її припинення. Також були зареєстровані наведені нижче симптоми: анорексія, збільшення апетиту, безсоння, дезорієнтованість, тривожність, збудження, делірій, агресивна реакція, галюцинації, зменшення лібидо, серотоніновий синдром, судоми, злоякісний нейролептичний синдром, запаморочення, головний біль, сонливість, тремор, нечіткість зору, порушення пам'яті, серцеві аритмії, подовження інтервалу QT, нудота, блювання, сухість у роті, запор, діарея, припікання, порушення сечовиведення та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Медокемі ЛТД (Завод AZ), Кіпр. **Фармацевтиш Аналітиш Лабораторіум Дуйвен Б.В.,** Нідерланди. **РП. МОЗ України:** UA/18391/01/01, UA/18391/01/02. Наказ МОЗУ № 2338 від 15.10.2020.

Посилання. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тразодон МС. 2. David V. Sheehan et al. *Psychiatry (Edgemont)*. – 2009. – V. 6 (5). P. 20–33. 3. Alessandro Cuomo et al. *Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice // Riv. Psichiatr.* – 2019. – V. 54 (4). – P. 137–149. 4. Stahl S.M. *Mechanism of Action of Trazodone: a multifunctional drug // CNS Spectr.* – 2009. – V. 14 (10). – P. 536–546.

Повна інформація про застосування та повний перелік побічних реакцій міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформаційний матеріал призначений для спеціалістів галузі охорони здоров'я та для розповсюдження на спеціалізованих заходах на медичну тематику та під час візитів медичних представників до співробітників галузі охорони здоров'я. Перед призначенням ознайомтесь з повним текстом інструкцій для медичного застосування лікарських засобів. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво «Медокемі Лімітед» в Україні за тел.: +38 (044) 284 04 14. UA-TRAZOMC-2200003.



Представництво «Медокемі Лімітед»: вул. Івана Франка, 15-А, м. Київ, 01030 • Тел. +38 (044) 284 04 14
www.medochemie.com



ФЛАГМАН для НЕСКОРЕНИХ ХВИЛЬ



ЛАКОЗАМ®
ЛАКОСАМІД

- Антиконвульсант нової генерації з унікальним механізмом дії¹
- Доведена ефективність в комбінованій терапії фокальної епілепсії^{2,3}
- Доведена біоеквівалентність оригінальному лакосаміду⁴

 **acino**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАКОЗАМ®
Склад: діюча речовина: lacosamide; 1 таблетка містить лакосаміду 50 мг або 100 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Інші протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X18. Фармакологічні властивості. Протидіюча ефективність лакосаміду встановлена у різних дослідженнях на тваринах з парціальними і первинними генералізованими судорогами та затримкою розвитку кіндрингу (епілептогенний ефект в експериментальних тваринах). У ході доклінічних досліджень лакосамід мав синергічну або адитивну протидіючу дію у комбінації з леветиретаемом, карбамазепіном, фенітоїном, вальпроєтом, ламотриджіном, топіраматом або габапентиним. Показання. Як допоміжна терапія для лікування парціальних судом, що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією, у пацієнтів віком від 16 років з епілепсією. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин. Атріовентрикулярна блокада II або III ступеня в анамнезі. Побічні реакції. Запам'ятовування, головний біль, порушення рівноваги, порушення пам'яті, когнітивний розлад, сонливість, тремор, нистати, пітливість, дисартрія, порушення уваги, парестезія, депресія, стан сплутаності свідомості, безсоння, ділологія, запам'ятовування зору, вертего, шум у вухах, нудота, блювання, запор, метеоризм, диспепсія, сухість у роті, діарея, свербіж, висипання, м'язовий спазм, порушення ходи, астенія, підвищена втомированість, дратівливість, відчуття оп'яніння, гадіння, тріскання шкіри, контузія (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Дженефарм СА. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26.01.2021 № 134.
Реструкційне позначення № UA/18538/01/01, UA/18538/01/02.
1. Fogarowski M.A. et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide // Epilepsy Res. – 2015. – 110. – 189-205. 2. Noack-Frikk M., Mayer T., Arnold S., Kums T., Runge U. Lacosamide as add-on to monotherapy in patients with partial-onset seizures: Interim results of the Post-Marketing VITCBA Study (VITCBA Add-on to One Baseline AED) // Neurology. – 4-22-2012. – Vol. 78, № 1. Meeting Abstracts; 84th Annual meeting of the American Academy of Neurology (AAN), April 21-28, 2012; New Orleans, USA. 3. Villanueva et al. // Epilepsy Behav. – 2013. – Vol. 29. – P. 349-356. 4. Заг. з клінічного дослідження (№16-003), відкритого, збалансованого, рандомізованого, перехресного перорального дослідження Лакосаміду (таблетки, Дженефарм, Греція) та Велет (ООС Фарма, Бельгія) на здорових добровольцях.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ 103124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія
www.acino.ua

УДК 616.831.31-009.246(07)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.3.2022.951>

Горанський Ю.І., Герцев В.М., Сергєєва М.Ю.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Клінічні особливості лікування фокальної резистентної епілепсії

Резюме. У результаті проведеного інформаційного пошуку встановлено, що лише для деяких комбінацій протиепілептичних препаратів доведена їх ефективність при специфічних типах епілепсії/нападів, чітких і остаточних доказів щодо ефективних комбінацій протиепілептичних засобів, зокрема із застосуванням лакосаміду, що ґрунтуються на засадах доказової медицини, у наш час не існує. Використання лакосаміду для додаткового лікування в дорослих з резистентною фокальною епілепсією при тривалому лікуванні є ефективним і зазвичай добре переноситься.

Ключові слова: резистентна фокальна епілепсія; комбінації протиепілептичних препаратів; лакосамід

Міжнародна протиепілептична ліга визначає резистентну епілепсію як таку, при якій шляхом адекватного застосування двох переносимих, належним чином підібраних і використаних схем протиепілептичних препаратів (ПЕП) (як у монотерапії, так і в комбінації) не вдається досягти стійкої свободи від нападів [1].

Резистентність поділяють на відносну — внаслідок неправильного вибору, неправильної дози або нерациональної комбінації ПЕП, порушення режиму лікування, впливу несприятливих факторів, умовну — при якій неефективне застосування двох основних для даної форми епілепсії препаратів першого вибору як в моно-, так і в дуотерапії, і абсолютну — будь-які комбінації препаратів неефективні, у тому числі ПЕП останнього покоління, у максимальних дозуваннях (підтверджених концентрацією препаратів у плазмі).

На підставі результатів численних досліджень можна припустити, що причини розвитку абсолютної резистентності, швидше за все, є мультифакторними: порушення обміну нейротрансмітерів, підвищений рівень транспортних білків мембран у тканині головного мозку таких пацієнтів; гіперекспресія рівня переносників і їх інгібування, що корелюють зі зменшенням або підвищенням рівня антиепілептичних препаратів в епілептогенному вогнищі (фармакокінетична гіпотеза); зміни вольтаж-залежних натрієвих каналів і ГАМК-

рецепторів, відповідальних за резистентність до деяких ПЕП (фармакодинамічна гіпотеза); реорганізація окремих ділянок кори у відповідь на індуковане епілептичною активністю порушення постачання кисню.

Ці зміни можуть бути генетично детермінованими або сформованими при прогресуванні захворювання. Передбачати виникнення резистентності можна у випадках раннього дебюту епілепсії з частими нападами та, особливо, виникненням епістатусу, при аномальному онтогенетичному дозріванні головного мозку, симптоматичній епілепсії тощо.

Зазвичай уже протягом першого року лікування в лікаря формується уявлення про курабельність або некурабельність епілепсії в даного пацієнта.

Свобода від нападів встановлюється, якщо в пацієнта немає нападів протягом більше ніж одного року або спостерігаються спорадичні судоми, розділені періодом, що втричі перевищує найдовший інтервал між нападами до початку лікування [2]. Приблизно в 40 % пацієнтів не досягається контроль над судомами за допомогою монотерапії ПЕП і часто потрібна політерапія з використанням кількох антиконвульсантів. Комбінована терапія застосовується після неефективного лікування 2–3 препаратами першої лінії в максимально переносимих дозуваннях. Використання понад 3 препаратів для проведення політерапії можливе, але не рекоменду-

ється більшістю епілептологів. Необхідно враховувати часто непередбачувану взаємодію фермент-індукуючих антиконвульсантів, які зазвичай знижують концентрацію в крові інших ПЕП. Вальпроати, що інгібують цитохроми печінки, навпаки, збільшують концентрацію препаратів, які приймаються разом. Цілком виправдане використання моніторингу плазмоконцентрації ПЕП.

При резистентності пацієнта до політерапії двома ПЕП з досягненням найвищої дози кожного з них, при якій не з'являються нестерпні побічні ефекти, незважаючи на плазмові рівні протиепілептичних препаратів, домогтися контролю над епілептичними нападами іншими ПЕП, як зазначено в багатьох дослідженнях, вдається не більше ніж у 20 % випадків. Близько 25 % усіх пацієнтів з епілепсією мають резистентну до ліків епілепсію [2].

Для додаткової терапії найкраще використовувати препарати, які розроблялись саме для цього. Одним з таких препаратів є лакосамід, який уперше був схвалений у 2008 році саме для додаткової терапії при фокальних судомних нападах у дорослих [3].

У лікуванні епілепсії ефективність та безпека лакосаміду підтверджені в численних рандомізованих контрольованих багатоцентрових дослідженнях.

Основним показанням для використання лакосаміду в Україні є допоміжна терапія в лікуванні фокальних нападів, що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією (пацієнтам віком від 16 років) [4]. У той же час у світі лакосамід схвалений для застосування в якості монотерапії та додаткової терапії фокальної епілепсії у дітей з 4 років та дорослих [5]. Інші зареєстровані показання до застосування препарату включають лікування первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів у дорослих, підлітків та дітей віком від 4 років з ідіопатичною генералізованою епілепсією [6].

На відміну від традиційних блокаторів натрієвих каналів, які впливають на швидку інактивацію (карбамазепін, ламотриджин, фенітоїн), лакосаміду притаманний унікальний механізм дії, який полягає в селективному посиленні повільної інактивації натрієвих каналів, стабілізації гіперзбудливих нейронних мембран та збільшенні в сотні разів часу рефрактерності нейрона до сприйняття нового збудження [7, 8]. Відмінною особливістю лакосаміду є його сприятливий фармакокінетичний профіль. Так, при ранжуванні ПЕП за показниками фармакокінетики, коли кожен препарат порівнювали з гіпотетичним ПЕП із найкращими показниками фармакокінетичного профілю, саме лакосамід отримав найвищу оцінку [9].

Традиційно сприятливі комбінації, як правило, складаються з протиепілептичних препаратів з різними механізмами дії, але це не доведено на засадах доказової медицини. А. Verrotti із співавт. повідомляє, що доведено ефективність деяких комбінацій при специфічних типах епілепсії/нападів (наприклад, етосуксимід + вальпроат для абсансу; ламотриджин + вальпроат для різних типів епілепсії/нападів), але для визначення чітких і остаточних доказів щодо комбі-

націй протиепілептичних засобів у людей необхідно проведення додаткових рандомізованих контрольованих досліджень.

Фармакодинамічні взаємодії із синергетичним впливом на ефективність або побічні ефекти відбуваються між вігабатрином або прегабаліном і блокаторами натрієвих каналів (супраадитивний протисудомний ефект) і лакосамідом у поєднанні з іншими блокаторами натрієвих каналів (інфраадитивний протисудомний ефект і нейротоксичний ефект) [10].

У ретроспективному дослідженні фокальної епілепсії в дорослих G. Barcs зі співавт. (2015) було проаналізовано дані за 3–65 місяців щодо ефективності лікування епілепсії в 43 пацієнтів з фармакорезистентною фокальною епілепсією [11]. Анамнестичний аналіз застосування протиепілептичних препаратів проводився в підгрупах пацієнтів із задовільною і незадовільною терапевтичною відповіддю на лакосамід протягом 2–10 років ретроспективного спостереження. Дорослі пацієнти з частковими нападами раніше лікувалися трьома або більше протиепілептичними препаратами без стійкого ефекту. Були отримані наступні результати: у шести пацієнтів (14 %) нападів не було, в одинадцяти пацієнтів (25 %) спостерігалось значне покращення (у них частота нападів знизилася як мінімум на 50 % протягом понад 12 місяців). У чотирнадцяти пацієнтів (32 %) відзначалося покращення менше ніж на 6 місяців, а потім спостерігався рецидив, додатковий прийом лакосаміду виявився неефективним у 12 пацієнтів (28 %). Дев'ять пацієнтів, які не відповіли на лакосамід, раніше негативно відповіли на карбамазепін або окскарбазепін. У 15 пацієнтів (35 %) спостерігалися побічні ефекти у вигляді запаморочення або сонливості, в 11 з них — на блокатори натрієвих каналів. Авторами зроблено висновок про те, що лакосамід є ефективним додатковим протиепілептичним препаратом для дорослих пацієнтів з резистентною парціальною епілепсією, а також про те, що позитивну відповідь на лакосамід можна очікувати в тих пацієнтів, які раніше добре відреагували на такі блокатори натрієвих каналів, як карбамазепін або окскарбазепін.

Метою роботи R.K. Babar зі співавт. (2021) була оцінка ефективності й переносимості лакосаміду як додаткової терапії для лікування дітей і дорослих з резистентною фокальною епілепсією [12]. Авторами був проведений пошук у наступних базах даних (станом на 22 серпня 2019 р.): Кокранівський реєстр досліджень (CRS Web), включно зі Спеціалізованим реєстром Кокранівської групи з епілепсії і Кокранівським центральним реєстром контрольованих випробувань (CENTRAL), MEDLINE (Ovid 1946–2020, серпень 2019 р.), ClinicalTrials.gov і Міжнародна платформа реєстру клінічних випробувань BOO3 (ICTRP) без мовних обмежень. Були використані наступні критерії відбору: рандомізовані контрольовані дослідження призначення лакосаміду як додаткового препарату в осіб з рефрактерною фокальною епілепсією. Була використана стандартна кокранівська методологія для оцінки наступних результатів: зниження частоти на-

падів на 50 % або більше; припинення нападів; скасування лікування; несприятливі події; якість життя й когнітивні порушення. Оцінювалися сумарні відношення ризиків (ВР) для кожного результату, поданого з 99% довірчим інтервалом (ДІ), за винятком зменшення нападів на 50 % або більше, припинення нападів і відміни лікування, які були подані з 95% довірчими інтервалами. Був проведений аналіз підгруп відповідно до дози й віку, при цьому дані, отримані від дітей, були виключені з метааналізу. До роботи було включено п'ять досліджень (2199 учасників). Ризик систематичної помилки всіх досліджень був від низького до неясного. Усі дослідження були плацебо-контрольованими, оцінювали дози від 200 до 600 мг на день. В одному дослідженні оцінювали лакосамід у дітей; решта досліджень проводилися в дорослих. Тривалість дослідження становила від 24 до 26 тижнів. У всіх дослідженнях використовували адекватні методи рандомізації, і вони були подвійними сліпими. Загалом вірогідність доказів щодо результатів оцінювалася від помірної до високої, крім відсутності нападів, щодо якої вірогідність була низькою. Відносний ризик зниження частоти нападів на 50 % або більше для всіх доз лакосаміду порівняно з плацебо становив 1,79 (95% ДІ 1,55–2,08; 5 досліджень; 2199 учасників; докази з високою вірогідністю). Відносний ризик припинення нападів для всіх доз лакосаміду порівняно з плацебо становив 2,27 (95% ДІ 1,35–3,83; 5 досліджень; 2199 учасників; докази з низькою вірогідністю). Відносний ризик для відміни лікування для всіх доз лакосаміду порівняно з плацебо становив 1,57 (95% ДІ 1,24–1,98; 5 досліджень; 2199 учасників; докази середнього ступеня вірогідності). Розрахункова величина ефекту для більшості результатів суттєво не змінилася після аналізу чутливості. Однак для припинення нападів відносний ризик майже подвоївся після виключення даних щодо дітей (ВР 4,04; 95% ДІ 1,52–10,73). Побічні ефекти, пов'язані з лакосамідом, включали: порушення координації (ВР 6,12; 99% ДІ 1,35–27,77), нечіткість зору (ВР 4,65; 99% ДІ 1,24–17,37), диплопію (ВР 5,59; 99% ДІ 2,27–13,79), запаморочення (ВР 2,96; 99% ДІ 2,09–4,20), нудоту (ВР 2,35; 99% ДІ 1,37–4,02), сонливість (ВР 2,04; 99% ДІ 1,22–3,41), блювання (ВР 2,94; 99% ДІ 1,54–5,64), а також кількість учасників, у яких виникло одне або кілька небажаних явищ (ВР 1,12; 99% ДІ 1,01–1,24). Несприятливі події, які були значними: запаморочення (ВР 3,71; 99% ДІ 0,86–15,95), висипка (ВР 0,58; 99% ДІ 0,17–1,89), назофарингіт (ВР 1,41; 99% ДІ 0,87–2,28), головний біль (ВР 0,58; 99% ДІ 0,17–1,89), ринофарингіт (ВР 1,41; 99% ДІ 0,87–2,28), втома (ВР 2,11; 99% ДІ 0,92–4,85), ністагм (ВР 1,47; 99% ДІ 0,61–3,52) та інфекції верхніх дихальних шляхів (ВР 0,70; 99% ДІ 0,43–1,15). У результаті проведеного аналізу авторами було зроблено наступні висновки:

— лакосамід ефективний і добре переноситься в короткостроковій перспективі для додаткового лікування резистентної фокальної епілепсії;

— лакосамід збільшує кількість випадків зниження на 50 % або більше частоти нападів порівняно з плацебо і може привести до припинення нападів;

— більш високі дози лакосаміду можуть бути пов'язані з більш високою частотою небажаних явищ і відміною лікування;

— потрібні додаткові докази для оцінки використання лакосаміду в дітей, а також для оцінки його довгострокової ефективності й переносимості.

Лакосамід використовують не лише при фокальній епілепсії. Так, у роботі S.B. Heavin із співавт. (2019) у реальних клінічних умовах було проаналізовано клінічні й генетичні предиктори відповіді на лакосамід у пацієнтів з генетично обумовленою генералізованою епілепсією. Зв'язки клінічних предикторів з відповіддю на лікування оцінювали за допомогою регресійного моделювання в когорті людей з рефрактерною епілепсією [13]. Генетична оцінка відповіді на лакосамід проводилася за допомогою повногеномних асоціативних досліджень і досліджень екзома, що включав 281 ген. Більшість пацієнтів (479/483) приймали лакосамід як додатковий препарат щодо інших протиепілептичних препаратів. Результати дослідження підтвердили попередні висновки, що пацієнти з рефрактерною генетично обумовленою генералізованою епілепсією можуть відповідати на лікування лакосамідом. Чітких клінічних предикторів виявлено не було. Було проведено порівняння 73 випадків успішного застосування лакосаміду в пацієнтів, у яких відзначалося зниження частоти нападів більше ніж на 75 % або відсутність нападів, із 495 випадками відсутності ефекту від лікування (зниження частоти нападів менше ніж на 25 %). У результаті аналізу «випадок — контроль» жоден варіант не досягнув порога значущості для всього геному. Отже, генетичних предикторів відповіді на терапію лакосамідом виявлено не було. Авторами зроблено висновки про те, що пацієнтам з рефрактерною генетично обумовленою генералізованою епілепсією застосування лакосаміду може бути корисним.

Більшість даних про комбінації протиепілептичних препаратів, зокрема з включенням лакосаміду, подані в експериментальній роботі J.J. Luszczki із співавт. Встановлено, що лакосамід у поєднанні з ретигабіном має сприятливий доклінічний профіль (індекс користі коливався від 2,07 до 2,50) і цю комбінацію з 2 препаратів варто рекомендувати пацієнтам з фармакорезистентною епілепсією [14].

В експериментальному дослідженні K. Załuska-Ogryzek зі співавт. (2021) вивчалася актуальне питання взаємодії протиепілептичних препаратів різних поколінь [15]. Різні комбінації трьох протисудомних препаратів із включенням лакосаміду та їх взаємодія *in vivo* щодо протисудомної ефективності вивчалися на швейцарських мишах-альбіносах.

Були отримані наступні результати:

— синергія спостерігалася:

а) для комбінації лакосаміду, топірамату й прегабаліну;

б) комбінації лакосаміду, окскарбазепіну й прегабаліну;

— адитивність спостерігалася:

а) для комбінації лакосаміду, ламотриджину й топірамату;

- б) комбінації лакосаміду, ламотриджину й прегабаліну;
- в) комбінації лакосаміду, ламотриджину й окскарбазепіну;
- г) комбінації лакосаміду, окскарбазепіну й топірамату.

Жодних побічних ефектів, пов’язаних з потрійними комбінаціями протиепілептичних препаратів, що містять лакосамід і протиепілептичні препарати другого покоління, не спостерігалось. Авторами був зроблений висновок про те, що комбінація лакосаміду, топірамату й прегабаліну була найбільш вигідною комбінацією

Таблиця 1. Фармакокінетичні взаємодії між протиепілептичними препаратами. Вертикальні стовпці містять протиепілептичні препарати, які додаються. Комірки в кожному рядку ілюструють очікувані зміни сироваткових концентрацій уже існуючого препарату. Величина кожної взаємодії та її клінічна релевантність відображають судження авторів і потребують гнучкої інтерпретації [19]

	Попередній протиепілептичний препарат	Протиепілептичні препарати першої генерації								Протиепілептичні препарати другої генерації															
		CBZ	CLB	CNP	ETS	PB	PHT	PRM	VPA	ESL	FBM	GBP	LEV	LTG	LCM	PER	PGB	OXC	RTG	RFN	STP	TGB	TPM	VGB	ZNS
Протиепілептичний препарат, що додається																									
CBZ			2	3			4						5		6				7						
CLB ⁸				9																					
CNP ¹⁰				11																					
ETS ¹²							13		14																
PB			15	16			17	18					19		20										
PHT			21					22					23		24				25						
PRM			26				27	28					29												
VPA			30				31												34						35
ESL																		36							
FBM			37	38																					
GBP																									
LEV																									
LTG				39					40																
LCM																									
PER ⁴²																									
PGB													43												
OXC			44							45															
RTG ⁴⁶														47											
RFN																									
STP ⁴⁸																									
TGB																									
TPM																									
VGB																									
ZNS																									

	Помітне підвищення концентрації в сироватці крові
	Від незначного до помірного підвищення концентрації в сироватці крові
	Без змін
	Ніяких змін не передбачається
	Легке або помірне зниження концентрації в сироватці крові
	Помітне зниження концентрації в сироватці крові
	Невідомо
	Складна або змінна взаємодія (див. примітку)

Примітки: CBZ — карбамазепін; CLB — клобазам; CNP — клоназепам; ETS — етосуксимід; PB — фенобарбітал; PHT — фенітоїн; PRM — примідон; VPA — вальпроєва кислота (вальпроат); ESL — еслікарбазепіну ацетат (сироваткові концентрації стосуються активного метаболіту еслікарбазепіну); FBM — фелбамат; GBP — габапентин; LEV — леветирацетам; LTG — ламотриджин; LCM — лакосамід; PGB — прегабалін; OXC — окскарбазепін (сироваткові концентрації стосуються активного метаболіту лікарбазепіну); RTG — ретигабін (езогабін); STP — стирипентол; TGB — тіагабін; TPM — топірамат; VGB — вігабатрин; ZNS — зонісамід; PER —

перампанел; ¹ — якщо не вказано інше, наведена інформація заснована на Johannessen Landmark and Patsalos (2010), Perucca (2006), Patsalos and Perucca (2003), Fattore and Perucca (2011), Patsalos (2013) і Thompson and Crean (2014); ² — карбамазепін знижує концентрацію клобазаму в сироватці крові й підвищує концентрацію його активного метаболіту N-десметилклобазаму; ³ — Lai et al. (1978); ⁴ — карбамазепін може знижувати або підвищувати концентрацію фенітоїну в сироватці крові; ⁵ — Freitas-Lima et al. (2011); ⁶ — Contin et al. (2013); ⁷ — спостереження за результатами досліджень фази II свідчать про те, що фенітоїн і карбамазепін можуть викликати помірне зниження рівня ретигабіну в сироватці крові (езогабіну) (Fattore and Perucca, 2011); ⁸ — інформація про вплив клобазаму на інші ПЕП базується переважно на Walzer et al. (2012); ⁹ — зазвичай не призначають разом; ¹⁰ — інформація про вплив клоназепаму на інші ПЕП базується в основному на даних Greenblatt et al. (1987); ¹¹ — зазвичай не призначають одночасно; ¹² — інформація про вплив етосуксиміду на інші ПЕП базується в основному на даних Glauser et al. (2004); ¹³ — Dawson et al. (1978); ¹⁴ — Sälke-Kellermann et al. (1997); ¹⁵ — фенобарбітал знижує концентрацію клобазаму в сироватці крові й підвищує концентрацію його активного метаболіту N-десметилклобазаму; ¹⁶ — Lai et al. (1978); ¹⁷ — фенобарбітал може знижувати або підвищувати концентрацію фенітоїну в сироватці крові; ¹⁸ — зазвичай не призначають одночасно; ¹⁹ — Freitas-Lima et al. (2011); ²⁰ — Contin et al. (2013); ²¹ — фенітоїн знижує концентрацію клобазаму в сироватці крові й підвищує концентрацію його активного метаболіту N-десметилклобазаму; ²² — фенітоїн знижує концентрацію примідону в сироватці крові й підвищує концентрацію його активного метаболіту фенобарбіталу; ²³ — Freitas-Lima et al. (2011); ²⁴ — Contin et al. (2013); ²⁵ — спостереження з фази II досліджень показують, що фенітоїн і карбамазепін можуть спричиняти помірне зниження рівня ретигабіну в сироватці крові (езогабіну) (Fattore and Perucca, 2011); ²⁶ — примідон знижує концентрацію клобазаму в сироватці крові й підвищує концентрацію активного метаболіту N-десметилклобазаму; ²⁷ — зазвичай не призначають одночасно; ²⁸ — примідон може знижувати або підвищувати концентрацію фенітоїну в сироватці крові; ²⁹ — Freitas-Lima et al. (2011); ³⁰ — вальпроєва кислота підвищує концентрацію активного метаболіту карбамазепіну-10, 11-епоксиду в сироватці крові; ³¹ — вальпроєва кислота має різний вплив на концентрацію етосуксиміду, який може бути незначно підвищеним, зниженим або незмінним (Battino et al., 1995); ³² — вальпроєва кислота витісняє фенітоїн із місць зв'язування з білками плазми; унаслідок цієї взаємодії загальна концентрація фенітоїну в сироватці крові зазвичай знижується, тоді як концентрація вільного фенітоїну залишається незмінною або незначно підвищується; ³³ — помітне підвищення концентрації фенобарбіталу, що одержується метаболічно, у сироватці крові; ³⁴ — Fattore and Perucca (2011); ³⁵ — Ragueneau-Majlessi et al. (2001); ³⁶ — зазвичай не призначають одночасно; ³⁷ — фелбамат підвищує концентрацію активного метаболіту карбамазепіну-10, 11-епоксиду в сироватці крові; ³⁸ — фелбамат знижує концентрацію клобазаму в сироватці крові й підвищує концентрацію його активного метаболіту N-десметилклобазаму; ³⁹ — Eriksson et al. (1996); ⁴⁰ — взаємодія здається непослідовною (див. текст); ⁴¹ — взаємодія здається непослідовною (див. текст); ⁴² — Fycompra. Коротка характеристика продукту [онлайн]. www.ema.europa.eu/ema/docs/en_GB/document_library/EPASR_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf (доступ 23 січня 2014 р.); ⁴³ — взаємодія здається непослідовною (див. текст); ⁴⁴ — окскарбазепін знижує концентрацію карбамазепіну в сироватці крові на 0–20 % і підвищує концентрацію карбамазепіну-10, 11-епоксиду приблизно на 30 %; ⁴⁵ — зазвичай не призначається одночасно; ⁴⁶ — інформація про вплив ретигабіну (езогабіну) на інші ПЕП базується в основному на Fattore and Perucca (2011); ⁴⁷ — Hermann et al. (2003); ⁴⁸ — інформація про вплив стирипентолу на інші ПЕП базується переважно на Trojnar et al. (2005); ⁴⁹ — концентрації клобазаму й активного метаболіту N-десметилклобазаму в сироватці крові підвищуються. Однак збільшення концентрації N-десметилклобазаму є набагато більш помітним.

серед протестованих у цьому дослідженні й передбачала синергетичне пригнічення тоніко-клонічних нападів у мишей.

Лакосамід зазвичай добре переноситься хворими. Так, у роботі С. Yang зі співавт. 83 дослідження за участю 12 268 хворих (11 рандомізованих клінічних досліджень, 16 когортних досліджень, 53 серії випадків і 3 повідомлення про випадки) були включені в дослідження [16]. Метааналіз установив загальну частоту побічних явищ лакосаміду — 38,7 % (95% ДІ 35,1–45,8 %; n = 75 досліджень). Частота відміни через побічні явища становила 10,8 % (95% ДІ 9,1–12,6 %; n = 56 досліджень), а частота серйозних побічних явищ становила 6,5 % (95% ДІ 4,0–8,9 %; n = 13 досліджень). Більшість побічних явищ були з боку нервової і травної системи. Найпоширенішими побічними ефектами були седация (15,8 %), запаморочення (15,7 %), втома (9,4 %) і нудота/блювання (9,3 %). Для дітей загальна частота побічних явищ становила 32,8 % (95% ДІ 21,6–44,0 %; n = 16 досліджень), а найбільш поширеними побічними ефектами були запаморочення (8,6 %), нудота/блювання (8,6 %) і сонливість (6,8 %). Авторами зроблено висновок, що лакосамід загалом безпечний і добре переноситься пацієнтами з епілепсією. Найбільш поширеними побічними ефектами є седация, запаморочення й втомлюваність. Автори наполягають на тому, що необхідно приділяти більше уваги профілактиці й лікуванню цих явищ, а також на необхідності проведення більш масштабних і якісних досліджень для моніторингу даних про безпеку.

Зміни лікарського навантаження під час комбінованої терапії лакосамідом вивчалися в неінтервенційному обсерваційному дослідженні в німецькій і австрійській клінічній практиці [17]. Загалом 311 пацієнтів оцінювали на безпеку, 302 — на вимірювання лікарського навантаження і 240 — на ефективність. Відношення дози протиепілептичних препаратів до визначеної добової дози (визначена добова доза — розрахована середня підтримуюча добова доза лікарського засобу, що застосовується за основним показанням в дорослих масою тіла 70 кг, це формальна міжнародна одиниця вимірювання споживання лікарських засобів, яка встановлюється ВООЗ) зменшилося для супутніх протиепілептичних препаратів (–9,6 %) і зросло для всіх протиепілептичних препаратів (включно з лакосамідом; 15,5 %) [18]. Середнє зниження частоти фокальних судом за 28 днів становило 100 %, 70,4 і 61,7 % пацієнтів мали зниження частоти нападів на ≥ 50 % або ≥ 75 % відповідно, 50,8 % не мали нападів. У підгрупі блокаторів натрієвих каналів (карбамазепін, окскарбазепін, еслікарбазепін, фенітоїн, ламотриджин, n = 149) відношення дози протиепілептичних препаратів до визначеної добової дози зменшилося для супутніх протиепілептичних препаратів (–15,0 %) і зросло для всіх протиепілептичних препаратів (10,7 %). У підгрупі, що не містила блокаторів натрієвих каналів (n = 153), відношення дози протиепілептичних препаратів до визначеної добової дози зменшилося для супутніх протиепілептичних препаратів (–4,4 %) і зросло для всіх протиепілептичних препаратів (20,2 %). П'ятдесят сім пацієнтів (18,3 %) по-

відомили про побічні реакції, найчастіше при призначенні в дозі > 400 мг/добу (7,1 %). Сімнадцять пацієнтів (5,5 %) мали побічні реакції, що призвели до припинення лікування. Авторами зроблено висновок про те, що додавання лакосаміду приводить до зменшення супутнього лікарського навантаження протиепілептичними препаратами, незалежно від того, чи є вони блокаторами натрієвих каналів, чи ні. Автори вважають, що додавання лакосаміду пацієнтам з фокальними судомома може дозволити клініцистам відмінити або зменшити дозу протиепілептичних препаратів, які не так добре переносяться або є менш ефективними.

Традиційно комбінації протиепілептичних препаратів складаються з протиепілептичних препаратів з різними механізмами дії, однак лакосамід можна використовувати в комбінації з препаратами, що також діють на натрієві канали. У роботі Н.В. Edwards із співавт. досліджувалось, чи можна мінімізувати фармакодинамічні взаємодії між високими дозами лакосаміду (400–800 мг/добу) і супутніми протиепілептичними препаратами, що діють на натрієві канали в пацієнтів із стійкими до лікування парціальними нападами [20]. Пацієнти швидко розпочали прийом високих доз лакосаміду (100 мг/тиждень; із збільшенням до 400–800 мг/добу), одночасно зменшуючи супутні протиепілептичні препарати, що впливають на натрієві канали. Частоту нападів і побічні ефекти оцінювали за шість моментів часу: на вихідному рівні, у період титрування, за 3, 6, 9 і 12 місяців. У двадцяти трьох пацієнтів середня частота нападів на вихідних рівнях становила 4 напади на місяць із тривалими парціальними нападами, незважаючи на попереднє лікування в середньому 6,8 протиепілептичного препарату. Середнє зниження щомісячної частоти нападів було таким: на 3-му місяці — 49,9 % ($P = 0,011$), на 6-му місяці — 55,4 % ($P = 0,010$), через 9 місяців — 60,8 % ($P = 0,002$) і через 12 місяців — 58,2 % ($P = 0,011$). Більшість побічних ефектів були легкими симптомами, пов'язаними з центральною нервовою системою (ЦНС), і виникали тимчасово лише під час титрування — не було значущого зв'язку ($\chi^2 < 1,5$; $P > 0,1$) між дозою лакосаміду й наявністю побічних ефектів на 3, 6, 9 або 12-му місяці. Авторами зроблено висновок, що пацієнти з резистентною епілепсією, яким швидко титрували дозу лакосаміду до високих доз з одночасним зменшенням традиційних протиепілептичних препаратів, які впливають на натрієві канали, мали помітне зменшення побічних ефектів, пов'язаних з ЦНС, порівняно з пацієнтами, які отримували лікування в трьох попередніх дослідженнях з використанням фіксованих доз супутніх протиепілептичних препаратів.

Liyan Hou із співавт. для оцінки безпеки й ефективності лакосаміду як додаткового лікування в дорослих з рефрактерною епілепсією було проведено систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень і реальних досліджень [21]. Усі дослідження були ідентифіковані з електронних баз даних. Були включені як рандомізовані контрольовані дослідження, так і обсерваційні проспективні дослідження. Основні результати включали частоту реагування, побічні

ефекти й частоту відміни. Були розраховані об'єднані показники з відповідними 95% довірчими інтервалами. Упередженість публікації оцінювали за допомогою тестів Begg або Egger. Усього було включено 16 досліджень (3191 пацієнт), включно з 5 рандомізованими контрольованими й 11 реальними дослідженнями. Об'єднана 50% частота реагування і частота відсутності судом у всіх дослідженнях становила 48 % (95% ДІ 0,42–0,54) і 9 % (95% ДІ 0,06–0,11) відповідно. Аналіз підгруп показав, що загальна 50% частота відповідей становила 53 % (95% ДІ 0,44–0,62) за результатами обсерваційних досліджень і 38 % (95% ДІ 0,35–0,42) за результатами рандомізованих контрольованих досліджень відповідно, загальна частота відсутності судомних нападів становила 13 % (95% ДІ 0,09–0,18) за результатами обсерваційних досліджень і 4 % (95% ДІ 0,06–0,11) за даними рандомізованих контрольованих досліджень відповідно. Про подібну частоту повідомляли в реальних дослідженнях (0,57; 95% ДІ 0,43–0,72) і рандомізованих контрольованих дослідженнях (0,59; 95% ДІ 0,42–0,76). Нарешті, загалом 13 % (95% ДІ 0,09–0,16) і 13 % (95% ДІ 0,08–0,16) усіх пацієнтів, яким призначали лакосамід, були вилучені з рандомізованих клінічних досліджень і реальних досліджень відповідно через виникнення побічних явищ. У цих дослідженнях не було виявлено упередженості публікацій. Авторами зроблено висновок, що додаткова терапія лакосамідом навіть при тривалому лікуванні була ефективною і добре переносилася дорослими з рефрактерною епілепсією.

При призначенні лакосаміду слід враховувати, що з лакосамідом взаємодіють загалом 111 препаратів, взаємодії поділяються на 7 суттєвих, 99 помірних і 4 мінімальних [22]. До суттєвих взаємодій належать такі:

1. Атазанавір подовжує інтервал PR на електрокардіограмі в деяких пацієнтів. Теоретично одночасний прийом з іншими агентами, що подовжують інтервал PR (наприклад, з бета-адреноблокаторами, дигоксином, лакосамідом, мефлохіном, верапамілом), може призвести до підвищеного ризику порушень провідності й атріовентрикулярної блокади. У фармакокінетичному дослідженні не спостерігалось істотного адитивного ефекту на інтервал PR при одночасному застосуванні атазанавіру (400 мг один раз на день) і атенололу (50 мг один раз на день). Однак не можна виключити адитивний ефект, оскільки дані обмежені, а атазанавір не вивчався в поєднанні з іншими агентами, які подовжують інтервал PR [23].

2. Одночасний прийом церитинібу з іншими препаратами, які можуть сповільнювати частоту серцевих скорочень, може збільшити ризик брадикардії, що може призвести до блокади серця й подовження інтервалу QT. Тому слід уникати одночасного застосування церитинібу з іншими препаратами, які викликають брадикардію. Усім пацієнтам, які приймають церитиніб, слід регулярно контролювати частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск [24].

3. Було показано, що доласетрон викликає дозозалежне подовження інтервалів PR і QRS. Повідомляло-

ся про атріовентрикулярну блокаду другого і третього ступеня, зупинку серця й серйозні шлуночкові аритмії, включно з летальними наслідками як у дорослих, так і в дітей. Теоретично спільне застосування з іншими агентами, що подовжують інтервал PR (наприклад, з бета-блокаторами; блокаторами кальцієвих каналів; деякими інгібіторами протеаз, такими як атазанавір, лопінавір і саквінавір; дигіталісом; лакосамідом; мефлохіном; морицизином; хінідином), може викликати адитивні ефекти й підвищувати ризик брадикардії і серцевої блокади. Слід бути обережними, якщо доласетрон використовується одночасно з іншими агентами, що подовжують інтервал PR або QRS, особливо в людей похилого віку і пацієнтів з відомими факторами ризику. Цим пацієнтам перед початком прийому доласетрону і періодично під час лікування слід виконувати електрокардіографію. Пацієнтам слід рекомендувати повідомити своєму лікарю, якщо вони відчувають запаморочення, нудоту, непритомність або нерегулярне серцебиття. Слід уникати призначення доласетрону пацієнтам з повною блокадою серця або ризиком повної блокади серця, якщо вони не мають імплантованого кардіостимулятора [25].

4. Ризик тяжкої брадикардії та атріовентрикулярної блокади може підвищуватися під час початку лікування понесимодом у пацієнтів, які отримують інші препарати, що уповільнюють частоту серцевих скорочень або атріовентрикулярну провідність. Пацієнтам, які приймають інші препарати, що знижують частоту серцевих скорочень, лікування понесимодом, як правило, не слід розпочинати без консультації кардіолога [26].

5. Було показано, що саквінавір у поєднанні з ритонавіром подовжує інтервал PR на електрокардіограмі в деяких пацієнтів. Теоретично спільне введення з іншими агентами, які збільшують інтервал PR (наприклад, з бета-блокаторами, дигоксином, дилтіаземом, лакосамідом, мефлохіном, верапамілом), може призвести до адитивних ефектів і підвищення ризику брадикардії і блокади серця. Саквінавір, посилений ритонавіром, не слід використовувати з іншими агентами, які подовжують інтервал PR [27].

6. Ризик тяжкої брадикардії та атріовентрикулярної блокади може збільшуватися під час початку лікування сипонідомом у пацієнтів, які отримують інші препарати, що уповільнюють частоту серцевих скорочень або атріовентрикулярну провідність. Сипонідом недостатньо вивчений у пацієнтів, які отримують супутню терапію препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень. Лікування сипонідомом, як правило, не слід починати в пацієнтів, які одночасно отримують препарати, що знижують частоту серцевих скорочень. Якщо розглядається можливість одночасного прийому сипонімоду й препаратів, що уповільнюють частоту серцевих скорочень або атріовентрикулярну провідність, слід звернутися по консультацію до кардіолога [28].

7. Пригнічуюча дія оксидату натрію, що являє собою натрієву сіль гамма-гідроксипутирату, на ЦНС і

респіраторну систему може посилюватися при одночасному застосуванні інших агентів, що пригнічують ЦНС. Слід враховувати підвищений ризик серйозних побічних реакцій, таких як пригнічення дихання, гіпотонія, глибока седация, непритомність, кома і навіть смерть. По змозі слід уникати одночасного застосування оксидату натрію з іншими депресантами ЦНС [29].

Лакосамід найбільшою мірою впливає на низку патологічних станів, наявність яких слід активно виявляти й враховувати при його призначенні.

Істотна дія (висока потенційна небезпека, середня вірогідність). Протиепілептичні препарати можуть посилювати депресію і суїцидальні думки або поведінку в пацієнтів, які отримують ці препарати за будь-якими показаннями. Пацієнти повинні перебувати під спостереженням щодо появи або загострення депресії, суїцидальних думок і незвичайних змін настрою або поведінки. Опікуни і члени сім'ї повинні бути уважними до появи або погіршення симптомів. Про поведінку, що викликає занепокоєння, слід негайно повідомляти медичних працівників.

Помірний вплив на серцево-судинні захворювання (помірна потенційна небезпека, середня вірогідність). При застосуванні лакосаміду спостерігалася дозозалежна подовження інтервалу PR. Цей препарат слід використовувати з обережністю у пацієнтів з відомими порушеннями провідності (атріовентрикулярна блокада, синдром слабкості синусового вузла), у пацієнтів з натрієвими каналопатіями (наприклад, синдромом Бругада), тяжкими серцевими захворюваннями (ішемія міокарда, серцева недостатність, структурні захворювання) або при лікуванні іншими препаратами, що також подовжують інтервал PR. Перед початком лікування і після титрування дози до постійної підтримуючої рекомендується зробити електрокардіограму.

Помірний вплив на печінкові функції (помірна потенційна небезпека, середня вірогідність). За пацієнтами з порушенням функції печінки легкого й середнього ступеня тяжкості слід уважно спостерігати під час титрування дози лакосаміду. Цим пацієнтам рекомендується максимальна доза 300 мг на день. При застосуванні разом із сильними інгібіторами CYP3A4 або CYP2C9 системна дія лакосаміду може збільшуватися, у зв'язку з цим необхідно розглянути можливість зниження дози лакосаміду [30]. Серед ферментів CYP3A4 не тільки є найбільш поширеним ферментом CYP у печінці, але й використовується більш ніж 50 % наявних на ринку ліків для їх метаболізму й виведення з організму.

Помірні інгібітори CYP3A4 включають: аміодарон, еритроміцин, флуконазол, міконазол, дилтіазем, верапаміл, делавірдин, ампренавір, фосампренавір, коніваптан.

Сильні інгібітори CYP3A4 включають: кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон, кетавіронавірон, ітравіронавірон, ритонавір, саквінавір, типранавір.

До помірних інгібіторів CYP2C9 належать: аміодарон, флуконазол, флювоксамін, міконазол, оксандролон, вориконазол [31].

Лакосамід не оцінювався у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю, тому його застосування не рекомендується в цій групі пацієнтів [32].

Помірний вплив на функцію нирок (помірна потенційна небезпека, середня вірогідність). Максимальна доза лакосаміду 300 мг/день рекомендується пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю ($\text{CrCl} < 30$ мл/хв) і пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності. Лакосамід ефективно видаляється з плазми при гемодіалізі, і після цієї процедури слід розглянути можливість додавання 50 % дози. Титування дози слід проводити з обережністю в усіх пацієнтів з нирковою недостатністю [33].

Лакосамід і вагітність. Немає адекватних даних щодо ризиків розвитку, пов'язаних з використанням у вагітних жінок; токсичність, пов'язана з розвитком (наприклад, підвищена ембріофетальна і перинатальна смертність, дефіцит зростання), спостерігалася у дослідженнях на тваринах. В. López-Escobar із співавт. в експериментальному дослідженні на тваринах виявив високу частоту ембріональної летальності і вад розвитку в мишей, що зазнали впливу лакосаміду під час ембріонального розвитку. Новонароджені миші, народжені від самок, які отримували лакосамід під час вагітності, демонстрували чітку психомоторну затримку і поведінкові й морфологічні зміни в префронтальній корі, гіпокампі й мигдалині, які пов'язані з поведінковими розладами шизофренічного спектра в дорослому віці. Авторами зроблено висновок, що лакосамід і його метаболіти можуть мати тератогенний вплив на ембріони, що проявляється в ембріональній летальності та вадах розвитку, а також у поведінкових і гістологічних змінах у дорослих мишей, які нагадують ті, що спостерігаються в пацієнтів з шизофренією [34]. Відповідно до рекомендацій FDA у США при вагітності не призначається [35].

Висновки

1. Лакосамід є ПЕП нової генерації для лікування фокальної епілепсії з унікальними характеристиками механізму дії та хорошим фармакокінетичним профілем.

2. Використання лакосаміду для додаткового лікування в дорослих з резистентною фокальною епілепсією при тривалому лікуванні є ефективним і зазвичай добре переноситься. Найбільш поширеними побічними ефектами є седация, запаморочення й втомлюваність.

3. При призначенні лакосаміду слід враховувати його вплив на провідну систему серця, функцію нирок і печінки (помірна потенційна небезпека, середня ймовірність) і з обережністю призначати його пацієнтам з депресією.

4. Додавання лакосаміду призводить до зменшення супутнього лікарського навантаження протиепілептичними препаратами, незалежно від того, чи є вони блокаторами натрієвих каналів, чи ні.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010. 51. P. 1069-1077.
2. Shorvon S.D., Goodridge D.M.G. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. *Brain*. 2013. 136. P. 3497-3510.
3. Doty P., Hebert D., Mathy F.X., Byrnes W., Zackheim J., Simontacchi K. Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013. 1291(1). 56-68. doi:10.1111/nyas.12213.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Левіцетам. П.П. МОЗ України. Табл.: № UA/11396/01/01, UA/11396/01/02, Наказ МОЗ від 01.02.2016 № 53.
5. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2278/smpc#ref>.
6. <https://www.ucb.com/stories-media/Press-Releases/article/New-indication-for-VIMPAT-lacosamide-UCB-s-anti-epileptic-drug-approved-by-FDA-as-mono-therapy-in-the-treatment-of-patients-with-partial-onset-seizures>.
7. Curia G., Biagini G., Perucca E., Avoli M. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs*. 2009. 23. 7. 555-568.
8. Errington A.C., Coyne L., Stohr T. et al. Seeking a mechanism of action for the novel anti-convulsant lacosamide. *Neuropharmacology*. 2006. 50. 8. 1016-1029.
9. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer London, 2010. P. 173-235.
10. Verrotti A., Lattanzi S., Brigo F., Zaccara G. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: From bench to clinical practice. *Epilepsy Behav.* 2020 Mar. 104(Pt A). 106939. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106939. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32058303.
11. Barcs G., Szűcs A., Horváth A. Gyógyszeres kezelési előzmények tükrében. Klinikai tapasztalatok felnőttkori parciális epilepsziában. *Ideggyógy Sz.* 2015 Jan 30. 68(1-2). 23-9. PMID: 25842913.
12. Babar R.K., Bresnahan R., Gillespie C.S., Michael B.D. Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021 May 17. 5(5). CD008841. doi: 10.1002/14651858.CD008841.pub3. PMID: 33998660; PMCID: PMC8127139.
13. Heavin S.B., McCormack M., Wolk S. et al. Genomic and clinic predictors of lacosamide response in refractory epilepsies. *Epilepsia Open*. 2019. 4(4). 563-571. Published 2019 Sep 25. doi:10.1002/epi4.12360.
14. Luszczycki J.J., Zagaja M., Mizziak B., Kondrat-Wrobel M.W., Zaluska K., Wroblewska-Luczka P. et al. Beneficial Combination of Lacosamide with Retigabine in Experimental Animals: An Isobolographic Analysis. *Pharmacology*. 2018. 101(1-2). 22-28. doi: 10.1159/000480019. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28926841.
15. Zaluska-Ogryzek K., Marzeda P., Wroblewska-Luczka P., Florek-Luszczycki M., Plewa Z., Bojar H. et al. Interactions among Lacosamide and Second-Generation Antiepileptic Drugs in the Tonic-Clonic Seizure Model in Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22. 5537. <https://doi.org/10.3390/ijms22115537>.
16. Yang C., Peng Y., Zhang L., Zhao L. Safety and Tolerability of Lacosamide in Patients With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 Sep 20. 12. 694381. doi: 10.3389/fphar.2021.694381. PMID: 34616294; PMCID: PMC8488108.

17. Reinhardt F., Weber Y.G., Mayer T., Luef G., Joeres L., Ten-nigkeit F. et al. Changes in drug load during lacosamide combination therapy: A noninterventional, observational study in German and Aus-trian clinical practice. *Epilepsia Open*. 2019 Jun 22. 4(3). 409-419. doi: 10.1002/epi4.12346. PMID: 31440722; PMCID: PMC6698692.
18. <https://ips.ligazakon.net/document/TM049917>.
19. Gaetano Z., Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic disor-ders: International epilepsy journal with videotape*. 2014. 16(4). 409-31.
20. Edwards H.B., Cole A.G., Griffiths A.S., Lin B., Bean A., Krauss G.L. Minimizing pharmacodynamic interactions of high doses of lacosamide. *Acta Neurol. Scand*. 2012 Apr. 125(4). 228-33. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01619.x. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22070525.
21. Hou L., Peng B., Zhang D., Yang J., Wang Y., Tong L. et al. Clinical Efficacy and Safety of Lacosamide as an Adjunctive Treat-ment in Adults With Refractory Epilepsy. *Front. Neurol*. 2021 Dec 3. 12. 712717. doi: 10.3389/fneur.2021.712717. PMID: 34925202; PMCID: PMC8677652.
22. <https://www.drugs.com/drug-interactions/lacosamide,vimpat.html>.
23. <https://www.drugs.com/drug-interactions/atazanavir-with-vimpat-272-0-2961-13389.html?professional=1>.
24. <https://www.drugs.com/drug-interactions/ceritinib-with-vimpat-3527-0-2961-13389.html?professional=1>.
25. <https://www.drugs.com/drug-interactions/dolasetron-with-vimpat-926-0-2961-13389.html?professional=1>.
26. <https://www.drugs.com/drug-interactions/ponesimod-with-vimpat-4247-0-2961-13389.html?professional=1>.
27. <https://www.drugs.com/drug-interactions/saquinavir-with-vimpat-2044-0-2961-13389.html?professional=1>.
28. <https://www.drugs.com/drug-interactions/siponimod-with-vimpat-4001-0-2961-13389.html?professional=1>.
29. <https://www.drugs.com/drug-interactions/sodium-oxybate-with-vimpat-2091-0-2961-13389.html?professional=1>.
30. <https://reference.medscape.com/drug/vimpat-lacos-amide-343026>.
31. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-deve-lopment-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>.
32. <https://www.ebmconsult.com/articles/medications-inhibitors-cyp3a4-enzyme>.
33. <https://www.drugs.com/disease-interactions/lacosamide,vimpat.html#depression>.
34. López-Escobar B., Fernández-Torres R., Vargas-López V. et al. Lacosamide intake during pregnancy increases the incidence of foetal malformations and symptoms associated with schizophre-nia in the offspring of mice. *Sci Rep*. 2020. 10. 7615. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64626-9>.
35. <https://www.drugs.com/pregnancy/lacosamide.html>.

Отримано/Received 03.07.2022

Рецензовано/Revised 16.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.08.2022

UA-LACO-PUB-082022-007 ■

I.I. Goranskyi, V.N. Hertsev, M.I. Sergeeva
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Clinical features of the treatment of focal resistant epilepsy

Abstract. As a result of information search, it was found that only a few combinations of antiepileptic drugs have been proven to be effective in specific types of epilepsy/seizures. Currently, there is no clear and conclusive evidence in terms of effective combinations of antiepi-leptic drugs, in particular with the participation of lacosamide, based

on the principles of evidence-based medicine. The use of lacosamide for additional treatment in adults with resistant focal epilepsy in long-term treatment is effective and usually well tolerated.

Keywords: resistant focal epilepsy; combinations of antiepileptic drugs; lacosamide

Органічні та неорганічні порушення пам'яті, або ураження мозку на фоні дистресу: побачити, зрозуміти, допомогти

Головний мозок — основний орган, що реагує на стрес. Ця реакція є комплексним, дуже складним процесом, у якому відбувається як активація, так і пригнічення різних мозкових структур, пов'язаних із формуванням пам'яті, здійсненням рухових, емоційних і когнітивних функцій.

Пам'ять необхідна людині, оскільки дозволяє накопичувати, зберігати і згодом використовувати особистий життєвий досвід, зберігати знання і навички. Однак коли виникає стрес, відбувається вироблення кортизолу та інших стероїдних гормонів, які стимулюють метаболічну активність у гіпокампі — основний ділянку головного мозку, пов'язаний зі зберіганням пам'яті. При дистресі (негативному стресі) та його тривалому впливі починається руйнування нервових клітин цієї ділянки, що, у свою чергу, призводить до порушення короточасної пам'яті.

14 червня 2022 року за підтримки Видавничого дому «Заславський», газети «Новини медицини та фармації», «Міжнародного неврологічного журналу», медичного порталу <http://www.mif-ua.com> відбулася науково-практична конференція «UkraineNeuroGlobal-2022. Session 2», у рамках якої розглядалися актуальні питання сучасної неврології, у тому числі порушення пам'яті на фоні дистресу.

Із доповіддю «Органічні та неорганічні порушення пам'яті, або ураження мозку на фоні дистресу: побачити, зрозуміти, допомогти» виступив Чабан Олег Соколов, доктор медичних наук, професор, академік Академії наук вищої освіти України, перший віце-президент Асоціації психотерапевтів та психоаналітиків України, науковий директор Інституту соціальних досліджень та психотерапії, член Асоціації психотерапевтів України, сертифікований психоаналітик Європейської асоціації психотерапії (European Association for Psychotherapy (EAP)), Американської асоціації групової психотерапії (American Group Psychotherapy Association (AGPA)), член Європейської федерації психоаналітичної психотерапії (European Federation of Psychoanalytic Psychotherapy (EFPP)), член Всесвітньої асоціації групового психоаналізу (International Association of Group Psychotherapy (IAGP)).

Органічні і неорганічні порушення пам'яті, або ураження мозку на фоні дистресу, — актуальна проблема сучасної медицини. На сьогодні, в умовах війни, ця патологія зустрічається досить часто і потребує пильної уваги з боку неврологів, психіатрів та психотерапевтів. Трагічна ситуація в житті звичайної людини призводить до психічного розладу, а також ураження мозку, серцево-судинної, шлунково-кишкової і других систем. Ця коморбідність значно погіршує стан людини.

Згідно з висловлюванням відомого німецького письменника XX століття Еріха Марії Ремарка, «життя складається з пластів, у яких є свої сильні місця, а є провалля, діри. Ці пласти постійно рухаються, перекривають свої слабкі місця. Але буває у житті, коли обставини заводять ці пласти так, що раптом ці провалля співпадають...». Ці слова також стосуються і наших реалій життя, коли втрата будинку, близьких людей підводить людей до безодні.

Тому сьогодні кількість пацієнтів з коморбідними станами зростає. Це обумовлено спільним впливом дистресових розладів, стресовим фоном життя (тривале очікування, страх та невідомість) та відтермінованим доступом до медицини. Крім того, відзначається збільшення числа пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом (ПТСР).

ПТСР (МКХ-11 — GB40) — це захворювання, яке може розвинути після впливу надзвичайно загрозливої чи страхітливої події або серії подій. Воно характеризується повторними переживаннями травматичної події або подій у сьогоденні у вигляді яскравих нав'язливих спогадів, флешбеків або кошмарів, що, як правило, супроводжується сильними негативними емоціями, особливо страхом чи жахом, а також сильними фізичними відчуттями. При ПТСР спостерігається уникнення думок і спогадів про подію або події, уникнення діяльності, ситуацій або людей, що нагадують про подію або події; стійкі уявлення про підвищену поточну загрозу, наприклад прояви гіпернастороженості або підвищена реакція переляку на стимули, такі як несподівані шуми (підвищений чотирипагоровий рефлекс, старт-рефлекс).

Згідно з рекомендаціями American Psychiatric Association, ПТСР проявляється при одночасній наявності у пацієнта симптомів із усіх кластерів:

- А. Катастрофічний стресор.
- В. Настирливі спогади (так звані флешбеки).
- С. Уникнення пацієнтом думок, спогадів, ситуацій, що нагадують про травму.
- Д. Негативні думки та настрої.
- Е. Гіперзбуджувальність, гіперреактивність, порушення сну.

Для встановлення діагнозу посттравматичного стресового розладу потрібно не менше двох симптомів з категорії D та E. Порушення пам'яті відображені у кластерах B, C і D.

Пам'ять — це вид когнітивної діяльності людини, що виконує чотири функції: запам'ятовування, утримання, відтворення та забування. Пам'ять має кілька варіантів: оперативна ультракоротка — у момент виконання завдання чи дії; короткотривала первинна — пам'ять на короткий період, запам'ятав — зробив — забув; довготривала вторинна — систематизована на подальше життя.

Зони мозку, які відповідають за нашу соціальну поведінку, еволюційно є найбільш молодими і сформовані в нерозривному «спілкуванні» із зонами мозку, які відповідають за емоції та пам'ять. Пам'ять — це попередній досвід. Коли пацієнти з хронічним головним болем описують його інтенсивність, вони, як правило, покладаються на свої відчуття попереднього дня, а не оцінюють силу болю загалом. Те ж саме відбувається з душевними переживаннями та спогадами про травми. Оцінка їх у сьогоdnішньому відбувається за піковими переживаннями у вчорашньому. Це має назву «ефект зворотної дії».

Недаремно психолог Гарвардського університету Ден Гілберт виявив, що коли ми обмірковуємо події, наш розум надає перевагу найбільш екстремальному і найпершому досвіду («упередження впливу»). Це змушує нас концентруватися на негативних подіях і іноді приймати неправильні рішення.

За формування негативних емоцій, переважно страху та смутку, відповідає права мигдалина головного мозку. Ліва мигдалина, навпаки, генерує в основному позитивні емоції (щастя). Кожна півкуля має певну спеціалізацію в сприйнятті і обробці інформації. Праве і ліве мигдалеподібне тіло мають автономні системи пам'яті, але функціонують спільно для зберігання, кодування та інтерпретації інформації про емоції.

Права півкуля пов'язана з довготривалою пам'яттю, яка складається з фактів і інформації про раніше пережиті події, спогадів, які можуть бути викликані усвідомлено, а також короткочасної пам'яті, яка включає автобіографічні аспекти, що дозволяють воскресити емоційні та тактильні відчуття. Праве мигдалеподібне тіло відіграє роль в асоціації часу і місця з приналежністю будь-яких емоційних переживань. Гіпокамп — основна структура лімбічної системи, яка створює «фільм життя» з фрагментарних спогадів при події, формує сновидіння, витягує фрагменти пам'яті, перетасовує їх і в новій комбінації відправляє у довготривалу пам'ять — «хмарку» (кору). Дисфункція серотонінової нервової системи викликає базальну тривогу, що

проявляється фобічними, obsесивно-компульсивними, генералізованими розладами, які зводяться до взаємодії лімбічної системи та префронтальної кори.

Коли людина переживає потужний дистрес, відбувається інтенсивна взаємодія гіпокампа та амігдали. У гіпокампі створюються нові зв'язки нейронів, які консолідують пам'ять. При короткотривалому викиді адреналі та кортизолу відбувається активація консолідації спогадів, при довготривалому — її блокада.

Клінічно травматичний стрес, або дистрес, характеризується сукупністю таких симптомів:

- відчуття байдужості, відірваності від дійсності або недостатня емоційність;
- інтенсивний страх, відчуття безпорадності і стан жаху;
- погане розуміння подій (приголомшення);
- відчуття нереальності оточуючого;
- відчуття нереальності власної особистості;
- нездатність згадати важливу частину події, що травмувала.

Усі вони входять до трьох великих блоків. Перший блок — дереалізація, яка характеризується інтенсивним страхом, відчуттям безпорадності і станом жаху. Другий блок — надмірні архаїчні негативні емоції (первинні, базальні): відчуття байдужості, відірваності від дійсності або недостатня емоційність, погане розуміння подій (приголомшення), відчуття нереальності оточуючого і власної особистості. Третій блок — порушення процесів пам'яті: нездатність згадати важливу частину події, що травмувала.

Дослідження «військових неврозів» Емілем Крепеліним (1916), А. Маерсом (1920), Абрахамом Кардінером (1941) показали, що ці неврози можуть проявлятися втратою розуму і почуттів, психічними наслідками «снарядного шоку», психосоматичними розладами та відтермінованими психічними реакціями. Таким чином, після завершення психотравмуючих подій головний мозок починає «наказувати» себе стражданнями.

Ерік Кендел — нейрофізіолог, лауреат Нобелівської премії за дослідження механізмів пам'яті, виявив, що взаємодія або вплив зовнішнього середовища, включно з психічним впливом, може змінювати експресію генома. Тобто взаємодіючи, ми не просто впливаємо на свої і чужі думки, емоції, ми змінюємо активність генного апарату.

У роботі на тваринах було доведено, що відповіддю на стрес є відтерміновані зміни мозку, які характеризуються формуванням нових синаптичних зв'язків у мигдалеподібному тілі та їх більшою активністю. Це дослідження поширюється і на людину, яка внаслідок стресу стає більш тривожною та має порушення інших емоцій.

Пам'ять на травматичні події деталізована в предметах, обставинах та фіксації реакції інших людей в момент цієї події і відрізняється від фізіологічної пам'яті. Фізіологічна пам'ять функціональна (оперативна, короткотривала, довготривала), органічна та адаптивна. Вона виконує такі функції, як запам'ятовування, зберігання, відтворення та забування. На відміну від неї травматична пам'ять характеризується миттєвим запам'ятовуванням або витісненням, тривалим утриманням, настирливим та прихованим відтворенням, відтермінованим забуванням.

Таблиця 1. Спосіб застосування та дози лікарського засобу Гіацинтія (CIACINTIA)

Великий депресивний епізод	10 мг 1 раз на добу	Залежно від індивідуальної чутливості дозу можна збільшити максимум до 20 мг на добу
Панічні розлади з агорафобією або без неї	5 мг 1 раз на добу	
Соціальні тривожні розлади (соціальна фобія)	10 мг 1 раз на добу	
Генералізовані тривожні розлади	10 мг 1 раз на добу	
Обсесивно-компульсивні розлади (ОКР)	10 мг 1 раз на добу	
Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)	5 мг 1 раз на добу	

Примітка: безпека застосування доз понад 20 мг на добу не була встановлена. Лікарський засіб застосовувати дорослим всередину 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Тобто за своєю суттю вона є довготривалою, дифузною і дезадаптивною.

Травматична пам'ять може розвинути внаслідок не тільки травмуючих подій. Органічно травматична пам'ять також може супроводжувати неврологічні захворювання, такі як хронічна ішемія мозку, хвороба Альцгеймера, нейродегенеративні захворювання (хвороба Паркінсона, хорея Гентінгтона, розсіяний склероз, хвороба Вільсона — Коновалова), черепно-мозкові травми, алкогольну енцефалопатію, соматичну патологію (ендокринна патологія, хронічна печінкова недостатність), депресивні та тривожні розлади, мозкові інсульти.

Головні постінсультні ускладнення можуть проявлятися руховими порушеннями (50–83 % випадків), когнітивними порушеннями (50–80 %, у третині випадків досягають ступеня деменції), порушеннями мовлення (23–36 %), судомним синдромом (10 %), невропатичним болем (8 %), психологічними порушеннями (20 %).

Таким пацієнтам необхідно призначати комплексну терапію, яка повинна включати корекцію всіх модифікованих факторів ризику, наприклад артеріальної гіпертензії, використання ацетилсаліцилової кислоти (Магнікор, Магнікор форте), застосування антихолінестеразних засобів і антагоністів NMDA-рецепторів (Мембрал), нейропротекторів (Цереглія).

Рациональність використання Цереглії обумовлена тим, що основою когнітивних порушень при церебральній недостатності є холінергічна недостатність, яка зумовлена порушенням балансу холінергічних ензимів, зниженням вироблення ацетилхоліну, втратою холінергічних нейронів. Усе це є базою для виникнення каскаду інших порушень.

Цереглія (холіну альфосцерат) — попередник холіну, який на сьогодні є основним класом фармакологічних препаратів, спрямованих на подолання холінергічної недостатності при гострій церебральній патології. До складу Цереглії входить ацетилхолін, фосфатидилхолін та мембранні фосфоліпіди. Ацетилхолін покращує обмін інформацією між нейронами, фосфатидилхолін справляє позитивний вплив на мембранну пластичність, мембранні фосфоліпіди — на функцію рецепторів.

У хворих на судинні захворювання головного мозку (дисциркуляторна енцефалопатія, залишкові явища порушень мозкового кровообігу) і в осіб із інволютивними психоорганічними синдромами Цереглія активізує розумову діяльність, справляє позитивний вплив на поведінкові реакції, покращує концентрацію уваги, запам'ятовування та відтворення інформації, покращує

настрій, сприяє усуненню емоційної нестійкості, дратівливості та апатії. При травматичному ушкодженні головного мозку Цереглія відновлює свідомість.

Пацієнтам із гострим ішемічним інсультом Цереглія призначається у перші 24 години від початку інсульту в дозі 1000 мг протягом 10 днів, з наступним переведенням на пероральний прийом препарату в дозі 400 мг (1 капсула) 3 рази на добу протягом 3 місяців. Вона забезпечує посилення метаболічних процесів у головному мозку та покращує церебральний кровоток.

Призначення Цереглії також показано пацієнтам з дегенеративно-інволюційними мозковими психоорганічними синдромами або вторинними наслідками цереброваскулярної недостатності. Крім того, Цереглія використовується при первинних та вторинних порушеннях розумової діяльності у людей літнього віку, що характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією; зниженням мотивації та ініціативності; зниженням здатності до концентрації; змінами в емоційній та поведінковій сфері — емоційною нестабільністю, дратівливістю, байдужістю до навколишнього середовища; псевдомеланхолією.

Також необхідно проводити профілактику когнітивних порушень, яка має включати: оптимальну тривалість сну, фізичну активність, активний відпочинок, середземноморську дієту (риба, овочі, мультивітаміни), омега-3 жирні кислоти, нормалізацію артеріального тиску, лікування гіпотиреозу, печінкової недостатності, дефіциту вітаміну B₁₂, лікування депресії.

Для лікування депресії, депресивного розладу, депресивного синдрому, тривожних розладів, тривожно-депресивного синдрому, обсесивно-компульсивного розладу призначають антидепресант Гіацинтія (есциталопрам), який є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну. Терапевтична доза Гіацинтії для дорослих пацієнтів становить 10–20 мг. Бажане титрування дози починається з 5 мг один раз на день уранці, через тиждень. У разі відміни препарату титрування проводиться аналогічно такому на початку терапії. Терапевтична відповідь на прийом Гіацинтії найбільш ймовірна через 2–3 місяці.

Гіацинтія (есциталопрам) є оптимальним засобом для лікування великих депресивних епізодів, панічних розладів з агорафобією або без неї, соціальних тривожних розладів (соціальна фобія), генералізованих тривожних розладів, обсесивно-компульсивних розладів у пацієнтів різного віку.

Підготувала Тетяна Чистик ■

UDC 616-006.484.03

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.3.2022.942>

Dipak Chaulagain, Volodymyr Smolanka, Andriy Smolanka
Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Pilocytic astrocytoma: a literature review

Abstract. *Pilocytic astrocytoma is a frequent name for a benign brain tumor that grows from astrocytes, the cells that support the neurological system. Harvey Cushing showed pilocytic astrocytoma (PA) for the first time in 1931, based on a series of cerebellar astrocytomas. Gliomas classified as grade I by the WHO have a favourable prognosis, and pilocytic astrocytomas fall within this category. There were cranial nerve deficits as well as ataxia symptoms and evidence of elevated intracranial pressure in the individuals in this investigation. Because of the relationship between the tumor's location, size, and existence of concomitant hydrocephalus, symptoms and signs of PAs are most often seen after many months. The most frequent symptoms are headache, nausea, blurred vision, vomiting, back discomfort, elevated intracranial pressure, and diplopia. Histopathologically PA has a low to moderate level of cellularity and is composed of cells with long bipolar (hair-like) processes and elongated and cytologically bland nuclei, as well as areas with loose, multipolar (protoplasmic astrocyte-like) texture composed of cells with bland, round-to-oval nuclei and numerous short cytoplasmic extensions. These areas are rich in Rosenthal fibers. The most common treatment for PA is surgery to remove the tumor. The prognosis is generally good if the tumor is totally removed. When surgery is not an option because of the tumor's location, older children and adults may benefit from radiation treatment to help eliminate any leftover tumor cells. Sometimes, chemo or other forms of targeted treatment are used.*

Keywords: *astrocytoma; pilocytic astrocytoma; glioma; low grade glioma*

1. Introduction

A benign brain tumor which arises from the supportive cells in the nervous system astrocytes are commonly known as pilocytic astrocytoma. Pilocytic astrocytoma is first demonstrated by Harvey Cushing in the year 1931 which was based on a sequence of cerebellar astrocytoma. PA was called as cystic cerebellar astrocytoma or juvenile pilocytic astrocytoma. This type of astrocytoma is usually low grade and commonly found in young patient, which are usually well confined. Pilocytic astrocytoma is considered as grade I gliomas by the WHO classification, which have an excellent prognosis (Knight and De Jesus, 2020). The astrocytes take the responsibilities of the functions like modulating neurotransmission, supplying nutrients to the neurons and the maintenance of the blood brain barrier. These tumors can occur in any region of the central nervous system, but usually it occurs in brainstem, hypothalamic region, cerebellum or optic nerve. As per the WHO 2016 classification these types of tumors comes under diffuse gliomas or other astrocytic

tumors (Knight and De Jesus, 2020). These astrocytomas belong to the broader category of gliomas, which are tumors originating from glial cells. Pilocytic astrocytoma may also be called as low grade gliomas because the astrocytes are a type of glial cell.

2. Incidence/epidemiology/distribution of pilocytic astrocytoma

In the study of Tabash (2019) 3084 children with pilocytic astrocytoma were included whose incidence was 8227 per 1,000,000 person years. The author used Surveillance, Epidemiology and End Results that is SEER program to obtain the children's data who, were diagnosed with pilocytic astrocytoma between the years of 2000 and 2015. The incidence, survival and annual percentage changes (APC) were calculated. The age of the children ranged from 1 to 4 years (11.175). PA incidence has been on an upward trend for the past ten years, particularly among blacks. Furthermore it is found that infants have a poorer survival rate than adults.

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Dipak Chaulagain, неврологічне відділення, Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, 88018, Україна; e-mail: neurodipak@gmail.com, контактний тел.: +38 (050)561 90 18

For correspondence: Dipak Chaulagain, MD, PhD, Department of Neurosurgery, Regional clinical center of neurosurgery and neurology, Kapushanska st., 24, Uzhhorod, 88018, Ukraine; e-mail: neurodipak@gmail.com, phone +38 (050)561 90 18

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

Gibson, Shojaei and Susheela (n.d) made a study on astrocytoma epidemiology and demographics. Astrocytomas occur at a rate of 0.23 per 100,000 people and 700 new cases are reported every year. Approximately 148,818 people in the United States are living with brain and other nervous system cancers in 2012. According to mortality records for 2008–2012, there were 4.3 deaths per 100,000 individuals annually. Children or young adults are usually affected by the low-grade type, while adults are usually affected by the high-grade type. Approximately 62 % of all cases of pilocytic astrocytoma occur in men. Diffuse astrocytomas have a male-to-female ratio of 1.5 : 1 and anaplastic astrocytomas have a male-to-female ratio of 1.8 : 1. The caucasian race has a higher rate of astrocytoma.

A population based study was done by Burkhard et al. (2003) to determine the incidence, survival rates in the patients with pilocytic astrocytoma in canton of Zurich, Switzerland. 5.5 % of patients from 987 patients were diagnosed pilocytic astrocytoma in between the period of 1980 to 1994. The incidence rate was found to be 4.8 per 1,000,000 person years which was adjusted to the World Standard Population. The male to female ration was found to be 1.12 and the mean age was 19.6–12.7 years.

In the study of Georgakis et al. (2016) incidence, time trends, tentative outcome disparities of childhood pilocytic astrocytoma by sociodemographic and clinical features, and survival rate of the patients diagnosed with pilocytic astrocytoma. The author used Kaplan-Meier and Cox regression analysis to examine the age standardized incidence rates. The incidence rate was 7.1 per 1 million person years. Patient’s ages ranging from less than 1 year to 14 years was involved in this study.

Stiller et al. (2019) used population based national Registry of Childhood Tumors data to define the incidence of childhood CNS tumors. Children aging from 0 to 15 were involved in this study. The world standard population was used to calculate the age standardized rates. In 2001–10, it was 40.1 per million, age-standardised. Among the 41 %, 41 % were astrocytic tumors, 17 % were embryonal tumors, 9 % were gliomas, 7 % were epidémomas, 20 % were rare subtypes, and 5 % were

unspecified tumors. In the period 1971–75 to 2006–10, the incidence of malignant and non-malignant tumors by ICD-O-3 increased by 30 and 137 %, respectively. Incidence rates in the western world were similar (table 1).

3. Symptoms/characteristics of pilocytic astrocytoma

The pilocytic astrocytoma patients may experience the following symptoms:

- headaches;
- nausea;
- vomiting;
- irritability;
- ataxia;
- vision issues.

These symptoms are caused by the increased pressure in the skull which results from the tumor. Salles et al. (2020) also witnessed the same in their study. They found that the above symptoms are due to the increase of pressure in the intracranial region. In the study of Wabbels et al. loss of unilateral visual acuity was found to be the major symptom in 70 % of adult patients and the 30 % were bilateral. Headache, neurologic deficits which includes hemiparesis and ophthalmoplegia are the other symptoms encountered in their study. Collins, Jones and Giannini (2015) presented the common clinical symptoms of pilocytic astrocytoma in their study. The patients of their study experienced the symptoms of ataxia, signs of increased intracranial pressure like headache, nausea and vomiting, and also cranial nerve defects. The pilocytic astrocytoma causes loss of visual acuity or field defects when it arises in the optic pathways. Endocrine syndromes (diabetes insipidus, electrolyte imbalance or precocious puberty) may be encountered when it is developed in the hypothalamus. Hydrocephalus is caused with rapid deterioration when the tumor blocks the CSF pathways. In the study of Docampo et al. (2013) they found delayed puberty and other symptoms which are associated with the tumor’s mass effect. Chourmouzi et al. (2014), states that the symptoms and sign of pilocytic astrocytoma are commonly observed after several months of period, which are related di-

Table 1

Author	Year	Incidence	Mortality Rate	Age	Gender/ Male to female ratio	County and Race
Tabash	2019	8227 per 1,000,000 person years	95.3 % survived up to 5 years	1–4 years	–	United states Black and White
Gibson, Shojaei and Susheela	–	0.23 per 1,000,000 person years	4.3 per 100,000 person years	9–10 years	1.5 : 1	United states Caucasian race
Burkhard et al.	2003	4.8 per 1,000,000 person years	100 % in 5 years 95.8 % in 10 years	2 to 49 years Mean age was 19.6 –/+ 12.7 years	1.12	Canton of Zurich in Switzerland
Georgakis et al.	2016	7.1 per 1,000,000 person years	87 % in 10 years	< 1 years to 14 years	1.02	United States
Stiller et al.	2019	40.1 per 1 million person years	95 % to 100 % in 5 years	0 to 14 years	–	Britain

rectly to the location, size and the presence of the associated hydrocephalus. Headache, nausea, blurred vision, vomiting, neck pain, increase in intracranial pressure and diplopia are the common symptoms as per the study of Poretti, Meoded and Huisman (2012).

4. Histopathology and molecular features of PA

4.1. Histopathological features

Collins et al. (2014) states that histopathologically, PA is a low to moderately cellular tumor with compact, densely fibrillated areas rich in Rosenthal fibres, composed of cells with long bipolar (hairlike) processes and elongated cytologically bland nuclei, as well as loosely textured areas composed of multipolar cells (protoplasmic astrocyte-like), with bland, round-to-oval nuclei and multiple, relatively short cytoplasmic extensions. These regions exhibit varied degrees of mucoid background material, with microcyst formation, eosinophilic granular bodies, and hyaline droplets being prevalent. Bipolar tumor cells are frequently GFAP immunoreactive, but protoplasmic astrocyte like tumor cells are not. Areas highly similar to oligodendrogliomas may be detected in some situations, but very rarely is the oligodendroglial component prevalent. Pleomorphic nuclei, which are commonly multinucleated, can also be seen in the loose microcystic areas. Rare mitoses are acceptable, but any significant mitotic activity should raise the possibility of additional glioma diagnosis. Ki67/MIB-1 indices of up to 4 % are not uncommon. Microvascular growth is common, resulting in relatively thick-walled, hyalinized, and/or glomeruloid vessels, and infarct-like necrosis in certain cases (no pseudopalisading) (Gutman et al., 2013). While all of these features are consistent with a PA diagnosis, they can make distinguishing PA from other gliomas challenging, especially when evaluating tiny samples. While the tumor seems rather well-defined at a macro level, variable degrees of invasion into the neighboring brain can be seen at a micro level (Ida et al., 2012). Rare cerebellar tumors form in a diffuse fashion, and molecular research may aid in recognizing these tumors as PAs.

4.2. Molecular Features

Because no prognostic indicators have been established to distinguish typical PAs from more aggressive PAs, the genetic features of the PAs have lately been examined in order to better understand and predict the behavior of this tumor (Paixao et al., 2010). Among these changes, chromosomal abnormalities (structural or numerical, as in aneuploidies), single-gene mutations, and epigenetic damage are pathways that might initiate the oncogenic molecular process.

The molecular processes of oncogenesis in PAs and diffuse astrocytomas are distinct. For example, two growth factor receptors associated with invasion and malignant development, EGFR and PDGFR, which are typically over expressed in infiltrative diffuse astrocytomas, were shown to be less expressed in PAs studied by different groups (Ji et al., 2012). Furthermore, additional genes that are changed in diffuse gliomas, including as TP53 and PTEN, are routinely expressed in PAs. Initially, no cytogenetic alterations were found in PA, and the majority of PAs had a normal

karyotype, comparable to foetal astrocytes, with the bulk of the changed tumors coming from female and adult patients (Scheithauer et al., 2007). Since then, several genes have been studied. In the next sessions, we will look at the most investigated genes in PAs.

5. Radiological features of PA

Mubarak and Naeem (2021) studied about the imaging and histopathological features of pilocytic astrocytoma which involved different regions of CNS of a series of multiple cases. In this study the authors reviewed the cases of 5 patients. As a result it is found that pilocytic astrocytomas presented a wide spectrum of neuroradiological features. Additionally to its classic appearance as a low-grade glioma, the tumor presents with an atypical presentation. Using morphological and non-morphological radiologic findings combined with site-based approaches is the most reliable method to make a preoperative diagnosis. In the study of Strong et al. (1993) the radiological images were evaluated based on their contrast enhancement degree, calcification, morphological appearance, size and the tumor distribution. Finally in the conclusion pilocytic astrocytomas can't be predicted based on their CT and MR features, and has a poor prognosis when they behave in an aggressive manner clinically. Sharma (2022) in his study showed the radiographic features of astrocytoma. From the study it is found that a large cystic component with a brightly enhancing mural nodule, heterogeneous, mixed solid cysts, and a central necrosis, completely solid. In almost all cases, enhancement is present. A small percentage may exhibit some calcification. Hemorrhage is relatively rare.

6. Adult vs. pediatric age PA

In the study of Buckhard et al. (2003) the author states that there are many differences in the adult and pediatric pilocytic astrocytoma. Pediatric PAs most often affect the cerebellum with circumscribed, indolent, inflamed lesions. Gnekow et al. (2004) say that even progressive and recurrent pediatric PAs have been successfully treated with radiation and chemotherapy. The clinical behavior of adult PAs, however, is largely obscure because they are uncommon. The supratentorial lobar tumor occurs more frequently in adults and is typically located in the temporal or parietal region. Differences in the clinical behavior of pediatric and adult PAs have been reported inconsistently. There is some evidence that adult PAs follow a relatively benign course, similarly to pediatric PAs (Bel et al., 2004).

There is a favorable prognosis for adult patients with supratentorial PAs, both in terms of survival and neurological function, and it has been suggested that radiotherapy is not necessary following gross or subtotal resection of these lesions (Brown et al., 2004).

According to Ellis et al. (2009) adult PAs, on the other hand, are frequently found to be harmful. The recurrence rate is substantial, and tumor-related fatalities are common. Adult PAs had a recurrence incidence of 30 %, with very fast recurrence and malignant change observed in these individuals. Another research found that persistence and aggressive transformation rates in individuals who needed subsequent resection were 30 % and 50 %, respectively. As a result, in-

vestigations show that some PAs do not have a sedentary clinical course in adult patients. Adult patients exhibited the same frequency of advancement as pediatric patients in this study by Ryu et al. (2015), but those tumors that advanced did so faster and aggressively than the cases in children.

Theeler et al. (2014) studied about the clinical features and made a molecular analysis on adult pilocytic astrocytomas. Data of 127 adult patients with pilocytic astrocytoma were identified by the authors from their institutional database. Cases with accessible tissue were examined by fluorescence in situ hybridization for BRAF-KIAA1549 fusion/duplication (B-K fusion) and submitted for mutation analysis using the Sequenom mutation profiling panel. Clinical and molecular data were used to perform subgroup analysis. Supratentorial PAs were found in most of the adult patients.

Khan et al. (2012) made a clinical review of pediatric PAs which were treated in Pakistan at tertiary care hospital. There were 22 patients in all, with a mean age of 9.25 years. The male-to-female ratio was one to one. A symptom of elevated intracranial pressure was the most prevalent presenting characteristic. The cerebellum was the most commonly used site, followed by the cerebrum. Maximum surgical resection was performed on fifteen individuals. The male-to-female ratio was one to one. A symptom of elevated intracranial pressure was the most prevalent presenting characteristic. The cerebellum was the most commonly used site, followed by the cerebrum. Maximum surgical resection was performed on fifteen individuals. Despite the fact that there was no remaining tumor, three patients had recurrence.

7. Pilocytic astrocytoma vs. pilomyxoid astrocytoma

The two common types of gliomas found both in adult and children are pilocytic and pilomyxoid astrocytomas. Gliomas have a long outlook for survival since they are indolent neoplasms. These neoplasm's genetic characteristics are well known. The pilocytic astrocytoma's only recognized variant is the pilomyxoid astrocytoma (PMA). This was introduced in 1999 and classified as Grade II tumor by the WHO in 2007 classification. The PMA tumors commonly occur in children than in adult. When compared to pilocytic astrocytoma it shows less favorable prognosis as they exhibit cerebrospinal spread and local recurrence. As it is frequently neglected and occasionally over diagnosed among PAs, the true incidence of PMA is unknown. An initial research conducted in 1999 discovered 18 people with PAs from a large cohort of 1013 patients, yielding a rate of roughly 1.7 percent. Within a 13-year span, a single-institution research discovered that PMA accounts for roughly 10 % of patients previously identified as PA (Bhargava et al., 2013). Because of differences in diagnostic criteria, there is a considerable probability that some studies overstate the frequency of PMA within pilocytic neoplasms.

Because these tumors share identical molecular/genetic features, the PMA grading label was deleted from the 2016 WHO classification. This regrettable conclusion was based on a shaky interpretation of PMA's biological activity. Regardless of the WHO categorization system choice, strong data probably more conclusive proof than many of the other

entities in the present classification with a specified grade-shows that PMA takes a much more aggressive course than that of PA, even when age and location are accounted for (Komotar et al., 2002). Based on the existing literature data, there is sufficient evidence to support the classification of PMA as a more aggressive and higher grade variation of PA, as evidenced in well-designed and well-characterized cohort studies (Komotar et al., 2004).

Linscott et al. (2008) made a study to expand the imaging spectrum of pilomyxoid astrocytoma. The authors stated that it is very difficult to differentiate PA and PMA based on the imaging findings alone. In comparison to PA, which is more commonly found in the posterior fossa, PMA, which is commonly found in the hypothalamus/optic chiasm, is found second most frequently intracranially. The authors saw four patients with PMAs in the cerebral hemispheres or cortical region, which is rare for PA. Intratumoral hemorrhage is the most prominent imaging feature that indicates PMA as opposed to PA. PA hemorrhage can indeed occur, but it is much less common than PMA (nearly 25 % in our series and 12 %).

Comparison of PA and PMA of the hypothalamus/chiasm results in lower progression-free survival (26 versus 147 months) and shorter overall survival (60 versus 233 months). PMA also results in more frequent recurrence (76 % versus 50 %), often with prominent CSF dissemination. Histological confirmation of hypothalamic/chiasmatic PAs is rarely necessary. It is suggested that a neoplasm in this location, especially when it occurs with or without intratumoral hemorrhage 1 or in an older patient 2, is likely to be a PMA, not a PA. D. Chaulagain et al. (2021) suggests that more aggressive treatment may be warranted if a confirmed diagnosis of PMA is made versus PA.

Longo et al. (2016) made a study on the pilomyxoid astrocytoma of the corpus callosum presenting with primary haemorrhage in an adolescent. The authors have differentiated the diagnostic results of PMA and PA. It is found that symptoms of PMA and PA are more or less same and the rate of prognosis of PMA had high recurrence than PA. D. Chaulagain et al. (2021) made a study to express that haemorrhage is less common in PA than PMA. The authors say that Differentiating PA and PMA is a difficult task, but it is necessary because of prognostic factors. PMA can be more likely to be diagnosed when certain imaging features, including hemorrhagic component, solid mass, leptomeningeal dissemination, and greater T2-signal intensity inside the lesion, are present.

Ho et al. (2019) made a comparison of PA and PMA using dynamic susceptibility contrast perfusion and diffusion weighted imaging. 49 patients were involved in this study where 30 patients were with infratentorial pilocystic astrocytoma, 8 with supratentorial pilocystic astrocytoma, 6 with supratentorial pilomyxoid astrocytoma, and 5 with infratentorial pilomyxoid astrocytoma.

8. Pilocytic astrocytoma vs. pleomorphic xanthoastrocytoma

Pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA) is an uncommon, benign tumor in the brain that most likely develops from astrocytes, which are nervous system cells that form the

brain's supporting network. Pleomorphic xanthoastrocytoma is most commonly found in the cerebral hemisphere, the topmost portions of the brain, and the leptomeninges, one of the layers that surround the brain. It only occurs on rare occasions in the spinal cord. Males and females are equally affected by pleomorphic xanthoastrocytomas, and the median age at diagnosis is 12 years. A PXA will seldom develop into a more malignant tumor.

According to Shaikh et al. (2019) pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA) is an astrocytic tumor that is hypothesized to be caused by subpial astrocytes or their progenitors. It is uncommon, accounting for about 1 % of all astrocytomas. Kepes created the acronym PXA in 1979, after it was first characterized in 1973. It was formally classified as a WHO grade 2 tumor in the WHO classification system of malignancies of the central nervous system (CNS) in 1993. Anaplastic grade 3 forms are described further on. The name PXA, while representing a single histologic entity, is likely to reflect more than one tumor type as described molecularly.

9. Surgical treatment of adult pilocytic astrocytoma

Adib et al. (2021) made a study on the surgical management of primary and secondary pilocytic astrocytoma of the cerebellopontine angle. The author identified the patients who undergone the PA-CPA surgery from January 2004 to 2019 December through the medical file of their neurosurgery department computer data. According to our criteria, three patients were placed under general anaesthesia in the supine position and one in the semisitting position. In the instance of semisitting posture, the anesthesiologic setup incorporated transesophageal echocardiography for early identification of air emboli. A retrosigmoid craniectomy was performed on all patients. Intraoperative monitoring comprised electromyography (EMG) and motor evoked potentials (MEP) observations of the facial nerve and lower cranial nerves, as well as auditory evoked potentials, MEP, and sensory generated possibilities of the upper and lower limbs.

Kayama, Tominaga and Yashimoto (1996) made a study to clarify treatment recommendations for pilocytic astrocytoma patients. They examined the records of 41 individuals who had a histologic diagnosis of pilocytic astrocytoma at the time when CT imaging was available to detect recurrence. The treatment recommendations were based on outcomes studies relating to patient age, tumor location, surgical treatment, and radiation therapy. Radiation therapy administered following surgery inhibited any remaining tumor. We came to the conclusion that the optimal therapy for pilocytic astrocytoma is 1) complete excision, if feasible, followed by 2) irradiation of any remaining tumor to prevent recurrence.

In the study of Apanisile and Karosi (2017) surgical management of pilocytic astrocytoma of the optic nerve is reported. A preoperative MRI scan indicated a soft tissue mass surrounding the right eye's retrobulbar region with undamaged orbital bony walls. It was separated easily from the muscles and detached from the optic nerve and the globe during surgery. Histopathologic examination showed

the presence of a benign astrocytoma. The follow-up exam found no evidence of recurrence or persistent tumor. The authors conclude that unilateral optic nerve astrocytoma surgical intervention is a generally safe method that allows for total or partial tumor excision with minimum morbidity and a low recurrence rate.

When possible, surgery to remove the tumor is the usual therapy for PA. If the tumor is completely eliminated, the prognosis is typically favorable. If the tumor is in a location where it cannot be completely removed during surgery, adults and older children may be given radiation therapy to help destroy any remaining tumor cells. Chemotherapy and/or targeted treatment are sometimes employed. Chemotherapy may be indicated following surgery in younger children, although radiation is rarely utilized. This is due to the fact that radiation can create long-term growth and development issues in young children. Because PAs grow extremely slowly, your doctor may choose to wait and see if the tumor returns following surgery. This is because to the fact that the dangers of radiation therapy may outweigh the chance of the PA re-growing. This is possible for both adults and children.

Conclusions

The cerebellum is the most prevalent location for pilocytic astrocytomas, which are the most common childhood brain tumors in the general population. Even while total excision is the treatment of choice for the vast majority of malignancies, recurrence is not unheard of in certain cases.

References

1. Yonekawa Y., Lütolf U.M., Kleihues P., Ohgaki H. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J. Neurosurg.* 2003. 98. 1170-1174.
2. Brown P.D., Buckner J.C., O'Fallon J.R., Iturria N.L., Brown C.A., O'Neill B.P., Scheithauer B.W., Dinapoli R.P., Arusell R.M., Abrams R.A., Curran W.J., Shaw E.G., North Central Cancer Treatment Group, Mayo Clinic. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas: a prospective multicenter clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. 58. 1153-1160.
3. Ellis J.A., Waziri A., Balmaceda C., Canoll P., Bruce J.N., Sisti M.B. Rapid recurrence and malignant transformation of pilocytic astrocytoma in adult patients. *J. Neuro-Oncol.* 2009. 95. 377-382.
4. Bell D., Chitnavis B.P., Al-Sarraj S., Connor S., Sharr M.M., Gullan R.W. Pilocytic astrocytoma of the adult — clinical features, radiological features and management. *Br. J. Neurosurg.* 2004. 18. 613-616.
5. Gnekow A.K., Kortmann R.D., Pietsch T., Emser A. Low grade chiasmatic-hypothalamic glioma-carboplatin and vincristin chemotherapy effectively defers radiotherapy within a comprehensive treatment strategy — report from the multicenter treatment study for children and adolescents with a low grade glioma — HIT-LGG 1996 — of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). *Klin. Padiatr.* 2004. 216. 331-342.
6. Bhargava D., Sinha P., Chumas P., Al-Tamimi Y., Shivane A., Chakrabarty A., et al. Occurrence and distribution of pilomyxoid astrocytoma. *Br. J. Neurosurg.* 2013. 27. 413-8.

7. Komotar R.J., Burger P.C., Goldthwaite P.T., Tihan T. Hypothalamic-Chiasmatic Astrocytomas with Pilocytic and Pilomyxoid Morphology: A Reappraisal of 63 Cases. *Neurosurgery*. 2002. 51. 552-3.
8. Komotar R.J., Burger P.C., Carson B.S., Brem H., Olivi A., Goldthwaite P.T., et al. Pilocytic and pilomyxoid hypothalamic/chiasmatic astrocytomas. *Neurosurgery*. 2004. 54. 72-9.
9. Adib S., Schuhmann M., Hempel J., Bornemann A., Zamora R., Tagatiba M. Surgical management of primary and secondary pilocytic astrocytoma of the cerebellopontine angle (in adults and children) and review of the literature. *Neurosurgical. Review*. 2020. 44(2). 1083-1091.
10. Apanisile I., Karosi T. Surgical Management of Pilocytic Astrocytoma of the Optic Nerve: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2017. 2017. 1-7.
11. Burkhard C., Di Patre P., Schüler D., Schüler G., Yaşargil M., Yonekawa Y., Lütolf U., Kleihues P., Ohgaki H. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *Journal of Neurosurgery*. 2003. 98(6). 1170-1174.
12. Chourmouzi D., Papadopoulou E., Konstantinidis M., Syrris V., Kouskouras K., Haritanti A., Karkavelas G., Drevelegas A. Manifestations of pilocytic astrocytoma: a pictorial review. *Insights into Imaging*. 2014. 5(3). 387-402.
13. Georgakis M., Karalexi M., Kalogirou E., Ryzhov A., Zborovskaya A., Dimitrova N., et al. Incidence, time trends and survival patterns of childhood pilocytic astrocytomas in Southern-Eastern Europe and SEER, US. *Journal of Neuro-Oncology*. 2016. 131(1). 163-175.
14. Kayama T., Tominaga T., Yoshimoto T. Management of pilocytic astrocytoma. *Neurosurgical Review*. 1996. 19(4). 217-220.
15. Chaulagain D., Smolanka V.I., Smolanka A.V., Havryliv T.S. The impact of extent of resection in surgical outcome of pilomyxoid astrocytoma: a case study. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2021. 27(4). 43-48. <https://doi.org/10.25305/unj.242926>.
16. Mair M., Wöhrer A., Furtner J., Simonovska A., Kiesel B., Oberndorfer S., et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult patients with pilocytic astrocytoma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2020. 148(1). 187-198.
17. Mwita C., Koech F., Sisenda T., Patel K., Macharia B., Rahangdale D. Clinicopathologic Features and Early Surgical Outcome of Astrocytomas in Eldoret, Kenya. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2018. 09(03). 363-369.
18. Pompili A., Caperle M., Pace A., Ramazzotti V., Raus L., Jandolo B., Occhipinti E. Quality-of-life assessment in patients who had been surgically treated for cerebellar pilocytic astrocytoma in childhood. *Journal of Neurosurgery*. 2002. 96(2). 229-234.
19. Stiller C., Bayne A., Chakrabarty A., Kenny T., Chumas P. Incidence of childhood CNS tumors in Britain and variation in rates by definition of malignant behaviour: population-based study. *BMC Cancer*. 2019. 19(1).
20. Tabash M. Characteristics, survival and incidence rates and trends of pilocytic astrocytoma in children in the United States; SEER-based analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019. 400. 148-152.
21. Theeler B., Ellezam B., Sadighi Z., Mehta V., Tran M., Adesina A., Bruner J., Puduvalli V. Adult pilocytic astrocytomas: clinical features and molecular analysis. *Neuro-Oncology*. 2014. 16(6). 841-847.
22. Voronina N., Aichmüller C., Kolb T., Korshunov A., Ryzhova M., Barnholtz-Sloan J., et al. The age of adult pilocytic astrocytoma cells. *Oncogene*. 2021. 40(16). 2830-2841.
23. Becker A.P., Scapulatempo-Neto C., Neder L., Chimelli L., Reis R.M. Clinical management and evolving novel therapeutic strategies for patients with brain tumors. *Intechopen*. 2013. 127-143.
24. Collins V.P., Jones D.T.W., Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and marker. *Acta Neuropathol*. 2015.
25. Salles D., Laviola G., Malinverni A.C., Stávale J.N. Pilocytic astrocytoma: A review of general, clinical, and molecular characteristics. *Journal of Child Neurology*. 2020. 35(12). 852-858. <https://doi.org/10.1177/0883073820937225>.
26. Koeller K.K., Rushing. E.J. Pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2004. 24(6). 1693-1708.
27. Strong J.A., Hatten H.P., Brown M.T., Debatin J.F., Friedman H.S., Oakes W.J., Tien R. Pilocytic Astrocytoma: Correlation between the initial imaging features and clinical aggressiveness. *AJR*. 1992. 193(161). 369-372.
28. Mubarak F., Naeem A. Imaging and Histopathological Features of Pilocytic Astrocytoma Involving Various Locations of Central Nervous System — Series of Multiple Cases. *Journal of Neurophysiology and Neurological Disorders*. 2021. 9(101). 1-7.
29. Ryu H., Jung T., Lee G., Lee K., Jung S., Jung S., Baek H. Differences in the clinical courses of pediatric and adult pilocytic astrocytomas with progression: a single-institution study. *Childs Nerv. System*. 2015.
30. Khan M.A., Godil S.S., Tabani H., Panju S.A., Enam S.A. Clinical review of pediatric pilocytic astrocytomas treated at a tertiary care hospital in Pakistan. *Surgival Neurology International*. 2012. 3(90).
31. Ding C., Tihan T. Recent progress in the pathology and genetics of pilocytic and pilomyxoid astrocytomas. *Balken. Med. J*. 2019. 36(2019). 3-11.
32. Chaulagain D., Smolanka V., Smolanka A. Diagnosis and management of astrocytoma: a literature review. *International Neurological Journal*. 2022. 18(1). 23-29. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.1.2022.925>.
33. Longo M., Adams Perez J., Oliveira F., Antunes A., Vedolin L., Duarte J.A. Pilomyxoid astrocytoma of the corpus callosum presenting with primary haemorrhage in an adolescent. *BJR Case Rep*. 2010. 2. 20150020.
34. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Donson Andrew M., Richmond Abby M., Pekmezci Melike, Tihan Tarik, Foreman Nicholas K. SOX10 Distinguishes Pilocytic and Pilomyxoid Astrocytomas From Ependymomas but Shows no Differences in Expression Level in Ependymomas From Infants Versus Older Children or Among Molecular Subgroups. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2016. nlw010. doi: 10.1093/jnen/nlw010.
35. Ho Chang Y., Supakul Nucharin, Patel Parth U., Seit Vetana, Groswald Michael, Cardinal Jeremy, Lin Chen, Kralik Stephen F. Differentiation of pilocytic and pilomyxoid astrocytomas using dynamic susceptibility contrast perfusion and diffusion weighted imaging. *Neuroradiology*. 2019. doi: 10.1007/s00234-019-02310-0.

Received 25.03.2022

Revised 09.04.2022

Accepted 15.04.2022 ■

Information about authors

Dipak Chaulagain, MD, PhD, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: neurodipak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6428-8371>

Volodymyr Smolanka, MD, PhD, Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: vsmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7296-8297>

Andriy Smolanka, MD, PhD, Associate Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: asmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6582-9472>

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 the manuscript.
Funding. No funding sources.

Ethical approval. Not required.

Authors' contribution. Dipak Chaulagain — concept, design, literature search, data analysis, statistical analysis, editing the manuscript; Volodymyr Smolanka — design, review of the manuscript; Andriy Smolanka — concept, design, editing the manuscript.

Діпак Чаулагайн, Смолянко В., Смолянко А.

Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Пілоцитарна астроцитома: огляд літератури

Резюме. Пілоцитарна астроцитома (ПА) — це часта назва доброякісної пухлини мозку, яка виростає з астроцитів, клітин, що підтримують неврологічну систему. Гарві Кушинг уперше продемонстрував пілоцитарну астроцитому у 1931 році на основі серії астроцитом мозочка. Гліоми, віднесені ВООЗ до І ступеня, мають сприятливий прогноз, і пілоцитарні астроцитоми належать до цієї категорії. У осіб, які брали участь у даному дослідженні, відзначалися симптоми дефіциту функції черепно-мозкових нервів, а також симптоми атаксії та ознаки підвищення внутрішньочерепного тиску. Через зв'язок між розташуванням, розміром пухлини та наявністю супутньої гідроцефалії симптоми та ознаки ПА найчастіше спостерігаються через багато місяців. Найбільш частими симптомами є головний біль, нудота, нечіткість зору, блювання, дискомфорт у спині, підвищення внутрішньочерепного тиску та диплопія. Гістопатологічно ПА має низький або помірний рівень клі-

тинності і складається з клітин з довгими біполярними (волосяподібними) відростками та подовженими і цитологічно м'якими ядрами, а також з ділянок з пухкою, мультиполярною (подібною до протоплазматичних астроцитів) текстурою, що складається з клітин з м'якими округло-овальними ядрами та численними короткими цитоплазматичними розширеннями. Ці ділянки багаті на волокна Розенталя. Найпоширенішим методом лікування ПА є операція з видалення пухлини. Прогноз, як правило, сприятливий, якщо пухлина повністю видалена. Якщо хірургічне втручання неможливе через розташування пухлини, дітям старшого віку та дорослим може бути корисно променеве лікування, щоб допомогти усунути будь-які залишки пухлинних клітин. Іноді використовуються хіміотерапія або інші форми таргетної терапії.

Ключові слова: астроцитома; пілоцитарна астроцитома; гліома; гліома низького ступеня

УДК 616.858-008.6-079.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.3.2022.943>

Карабань І.М., Гасюк Т.В., Карасевич Н.В.

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

COVID-19 і хвороба Паркінсона

Резюме. Значущий вплив пандемії тяжкого гострого респіраторного синдрому 2, спричиненого коронавірусом COVID-19, що став викликом для лікарів усього світу, не зміг оминати хронічне обтяжуюче захворювання для людської популяції — хворобу Паркінсона (ХП). Оскільки якість життя пацієнтів з ХП неухильно знижується, вивчення цього питання набуває особливо важливого значення в період захворювання на COVID-19 у пацієнтів з ХП. На сьогодні ці виклики становлять суть сучасних наукових досліджень. Гостра потреба у висвітленні причин посилення симптоматики паркінсонізму у пацієнтів із SARS-CoV-2 та можливі шляхи вдосконалення лікування є актуальними для клінічної неврології.

Ключові слова: COVID-19; хвороба Паркінсона; огляд

У грудні 2019 року в провінції Ухань, що в Китаї, вперше повідомили про захворювання, схоже на пневмонію, викликане новим *coronavirus*, яке отримало назву «тяжкий гострий респіраторний синдром 2» (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 став викликом для громадського здоров'я, оскільки хвороба, спричинена коронавірусом (COVID-19), швидко поширилася в більшості країн світу, зумовивши виникнення 5 000 000 випадків захворювання та понад 340 000 смертей на період 2020 р. На основі критеріїв «Alarming levels of spread and severity» Всесвітня організація охорони здоров'я спочатку оголосила COVID-19 глобальною надзвичайною ситуацією, а потім охарактеризувала цю ситуацію з COVID-19 як пандемію [7].

Відомо, що більшість пацієнтів переносять захворювання із сприятливим прогнозом, проте раннє виявлення факторів ризику та прогнозування тяжких варіантів перебігу необхідне для повноцінного надання допомоги. Дійсно, у близько 20 % пацієнтів хвороба COVID-19 перебігає у тяжкій формі та потребує лікування в умовах спеціалізованих відділень. У частини пацієнтів швидко розвивається гостра респіраторна хвороба — дистрес-синдром (ARDS) та інші тяжкі ускладнення [3, 8].

Вірус SARS-CoV та споріднені з ним MERS-CoV, SARS-CoV-2 спочатку проявляються як респіраторне захворювання, що характеризується такими клініч-

ними проявами, як кашель, задишка, лихоманка та інші симптоми ураження верхніх та нижніх дихальних шляхів включно із системними проявами. Крім того, COVID-19 асоціюється з великою різноманітністю інших симптомів і клінічних проявів, обумовлених інвазією вірусу до багатьох інших органів і систем [4].

Повідомлялось, що в значній кількості пацієнтів з діагностованим COVID-19 виявлено широкий спектр неврологічних проявів. Неврологічні симптоми включали симптоми, пов'язані з дисфункцією центральної нервової системи (втома, головний біль, порушення свідомості, прояви гострого порушення мозкового кровообігу, запаморочення, синкопальні стани, судоми, анорексія та безсоння), периферичної нервової системи (аносмія, агевзія, міоклонус, невропатичний біль і міалгії) та комбінований центрально-периферичний тип порушень (синдром Гієна — Барре) і ураження вегетативної нервової системи, центри якої розташовані в кишечнику (діарея) [4].

Системний запальний процес і так званий «цитокіновий шторм», як правило, відіграє головну роль як у нейродегенеративному процесі, так і в розвитку інфекції SARS-CoV-2. Відомо, що SARS-CoV-2 проникає в клітини, взаємодіючи з рецептором ACE2 (Angiotensin I converting enzyme 2) і трансмембранною сериною протеазою 2 (TMPRSS2). У результаті підвищується рівень ангіотензину II у сироватці крові, що призво-

дить до активації запальних цитокінів, включаючи γ -інтерферон, що посилює «цитокіновий шторм». Підвищені рівні інтерлейкіну- 1β , γ -інтерферону, індукованого інтерфероном білка 10 і моноцитарного хемоатрактантного білка 1 спостерігалися у тяжких випадках COVID-19. IL-1, IL-2, IL-6 та фактор некрозу пухлини α також беруть участь у «цитокіновому штормі» та впливають на центральну нервову систему [1].

Деякі шлунково-кишкові прояви, включаючи діарею, можуть бути пов'язані з експресією вірусного рецептора ACE2 і серинової протеази та TMPRSS2, яка бере участь у праймінгу білка S в епітелії тонкого та товстого кишечника [4].

Як відомо, 65 % людей, уражених COVID-19, страждали від гіпосмії та агевзії, що свідчить про можливість транссинаптичного, вторинного щодо респіраторного шляху поширення через нюховий, під'язиковий і язикоглотковий нерви (рис. 1). Гіпосмія офіційно визнана у Великобританії симптомом COVID-19 і може бути ознакою «безсимптомних» носіїв, які можуть не мати симптомів з боку верхніх дихальних шляхів.

Повідомлялось про проникнення SARS-CoV-2 у судини головного мозку. Незалежно від того, чи присутній вірус у нейронах чи астроцитах, можуть бути численні наслідки для клітин мозку, зокрема, через вну-

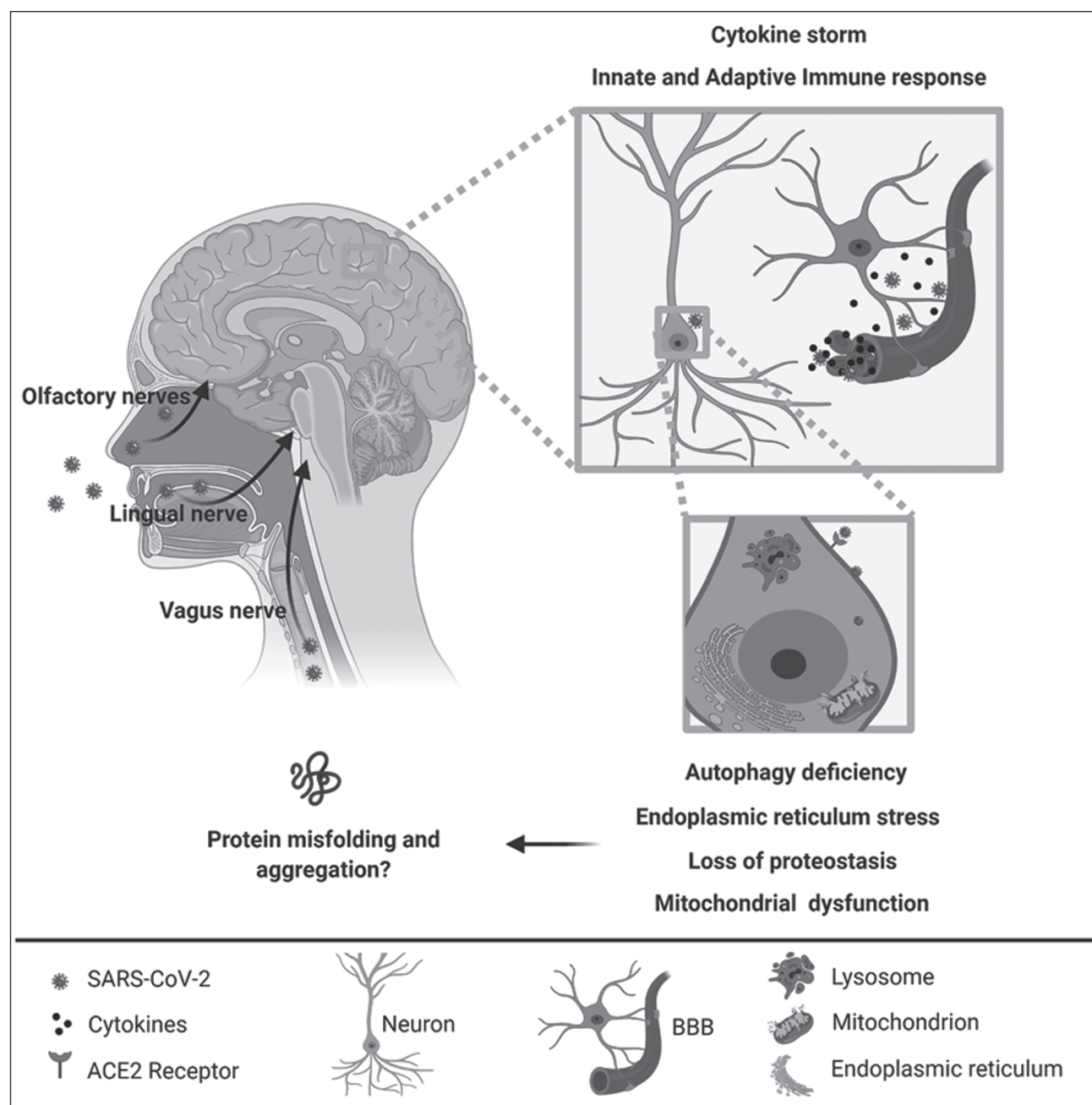


Рисунок 1. Можливі шляхи проникнення SARS-CoV-2 в центральну нервову систему та потенційні внутрішньоклітинні наслідки

трішньоклітинні реакції на запалення, що може призвести до порушеного праймінгу білка, що є ознакою нейродегенерації [4].

У пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП), у яких був позитивний тест на SARS-CoV-2, задокументовано погіршення рухових та інших симптомів, пов'язане із вірусною інвазією. Ці симптоми включали брадикінезію, тремор, порушення ходи, марення та когнітивне зниження різного ступеня тяжкості, сильні судоми рук та ніг; також мали місце повідомлення про енцефалопатію [2].

Eleopra et al. провели перше дослідження «випадок — контроль», яке описує вплив COVID-19 на моторні та немоторні симптоми при ХП [5].

У когорті, що складалась із 141 пацієнта з ХП у провінції Ломбардія, було відзначено 12 випадків COVID-19 серед пацієнтів середнього віку і з тривалістю захворювання, подібною до групи контролю. Пацієнти з ХП відчували істотне погіршення як рухових, так і немоторних симптомів (особливо проблеми із сечовипусканням та втому) під час захворювання на COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості, незалежно від віку та тривалості його перебігу. Про втому як домінуючий немоторний симптом також повідомлялось під час інфекції SARS-CoV-2 у випадках з ХП, описаних Antonini et al. [5]. Клінічне погіршення, яке спостерігається у пацієнтів з ХП, можна пояснити як механізмами, пов'язаними з інфекцією, так і порушенням фармакокінетики дофамінергічної терапії та потребою в корекції лікування [9, 10].

Сучасні дані свідчать про підвищену ймовірність госпіталізації та смертельних випадків, що пов'язані із віком пацієнтів (старше за 60 років), чоловічою статтю і наявними супутніми захворюваннями. Найпоширенішими супутніми захворюваннями, що ускладнювали перебіг COVID-19, були: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет та ішемічна хвороба серця. Зокрема, в Італії середній вік хворих становив 62 роки, тоді як середній вік пацієнтів, які померли від COVID-19, становив 81 рік, більшість із захворілих мали коморбідну патологію, таку як цукровий діабет, гіпертонічна хвороба та хронічна обструктивна хвороба легень. Цікаво, що у чоловіків віком від 60 до 80 років відзначався вищий ризик зараження порівняно з жінками, але поширеність виявилася вищою серед жінок, ніж серед чоловіків, у віці до 60 і старше за 90 років.

Старший вік пацієнтів також вважається безсумнівним фактором ризику. Проте чи є нейродегенеративні захворювання, включаючи ХП, фактором ризику розвитку COVID-19? У цьому контексті люди похилого віку з ХП можуть являти особливо вразливу групу населення, оскільки обмежена легенева ємність через аксіальну акінезію може бути як сприятливим фактором, так і спричиняти тяжкий перебіг пневмонії. Більше того, емоційний дистрес як наслідок впливу надзвичайної ситуації, соціальна ізоляція та тривале обмеження рухової активності, що зумовлені карантинном, є факторами, які можуть опосередковано посилити як моторні, так і немоторні симптоми ХП [3, 8].

Пацієнти з ХП похилого віку можуть становити особливо вразливу групу населення, оскільки ригідність дихальних м'язів, а також порушення кашльового рефлексу разом із наявною задишкою можуть призвести до посилення тяжкості перебігу COVID-19. Крім того, можливий вплив непрямих факторів, таких як стрес, самоізоляція та тривога, а також наслідки тривалого обмеження рухової активності через карантин.

Зв'язок між COVID-19 та ХП зазнає всебічних дебатів та гарячих дискусій. Антитіла проти коронавірусу були виявлені в спинномозковій рідині хворих на ХП більше 2 десятиліть тому, що свідчить про можливу роль вірусних інфекцій у нейродегенерації. Рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2 високоекспресовані в дофамінергічних нейронах, а кількість їх знижена при ХП через дегенеративний процес; тому інвазія вірусу через гематоенцефалічний бар'єр, як наслідок тяжкого гострого респіраторного синдрому, що спричинений коронавірусом, може завдати додаткової шкоди, з наступним погіршенням симптомів, а також може збільшити потребу в замісній дофамінергічній терапії.

Здатність коронавірусів проникати в тканини головного мозку через носову порожнину проявляється аносмією/гіпосмією та агевзією у багатьох інфікованих суб'єктів. Відповідна симптоматика відома як один із численних проявів немоторного компонента ХП [5, 6, 12–15].

COVID-19 і можливість розвитку поствірусного паркінсонізму: клінічні та молекулярні обґрунтування

Зв'язок між перенесеним COVID-19 та ймовірним розвитком паркінсонізму ґрунтується на кількох спостереженнях:

1. Здатність коронавірусів проникати в ЦНС через носову порожнину з подальшою загибеллю нейронів, як показано у дослідженнях на тваринах.

2. Гіпосмія виявляється у пацієнтів з COVID-19 навіть за відсутності закладеності носа та ринореї та, як відомо, є продромальною ознакою ХП.

3. Ураження базальних гангліїв може виникати в контексті розвитку тромбоемболічної енцефалопатії при COVID-19.

4. Наявність більш високого рівня антитіл проти коронавірусів, які викликають звичайну застуду, у спинномозковій рідині у пацієнтів з ХП порівняно з групою контролю свідчить про можливу участь вірусної інфекції в патогенезі ХП.

5. Є повідомлення, що рецептори ACE2 можуть уражатися в різних ділянках нервової системи.

6. Повідомлення про синкопе, що не супроводжуються порушеннями серцевого ритму, натякає на потенційну роль нервово-опосередкованих синкопе, так би мовити синкопе внаслідок ортостазу, що свідчить про важливість таких досліджень для пацієнтів з ХП, які часто страждають на автономну дисфункцію.

7. Випадок пацієнта, у якого розвинувся міоклонус і гострий, але спонтанно оборотний гіпокінетично-ри-

гідний синдром, при цьому DaTscan показує зниження рівня поглинання транспортера дофаміну путаменом, а також мала місце гіпосмія.

8. Ангіотензинова система, яка причетна до патогенезу COVID-19, може мати важливе значення при розвитку запальних та нейродегенеративних механізмів, що спостерігаються при ХП.

9. Білки SARS-CoV-2 можуть взаємодіяти з білками людини, що беруть участь у біологічних механізмах, які викликають дисфункцію гомеостазу білка, що може призвести до порушення згортання білка та його агрегації.

10. Вивільнення цитокінів може активувати резидентні імунні клітини в ЦНС і/або призвести до їх інфільтрації з периферії, що викликає пошкодження клітин мозку. Такі клітини можуть включати активовані Т-клітини та мікроглію, які можуть вбивати нейрони, астроцити та різні типи судинних клітин. Це може відбуватися шляхом відбору клітин, які специфічно розпізнають представлені антигени від інфекції або попередньої інфекції, або через загальну активацію цитотоксичних клітин, що розпізнають інші антигени, включаючи автоантигени, такі як похідні від альфа-синуклеїну, які беруть участь у розвитку ХП, деменції з тільцями Леві, множинної системної атрофії та розсіяного склерозу.

Загалом клінічний вплив COVID-19 на ХП може відбуватися кількома шляхами:

1. Розвиток симптомів, пов'язаних із COVID-19, зокрема висока температура, тяжкий респіраторний дистрес-синдром, спричинений коагулопатією, втома, міалгії, та пов'язаний з ними нервово-емоційний стрес.

2. Погіршення вже існуючої задишки через дихальний дистрес-синдром.

3. У пацієнтів з гострим перебігом COVID-19, які надійшли до стаціонару, мають місце сплутаність свідомості та делірій (про нього повідомляють у понад 25 % госпіталізованих суб'єктів з COVID-19 серед 3500 оглянутих пацієнтів).

4. Погіршення специфічних симптомів, у тому числі моторних, а також немоторних проявів, таких як біль, занепокоєння, порушення сну і швидка стомлюваність, особливо при обмеженому доступі до надання медичної допомоги.

5. Соціальна ізоляція і загострення основних когнітивних симптомів та симптомів порушення поведінки, зокрема тривожних порушень.

6. Можливість посттравматичного стресового розладу, що спостерігалось під час попередніх пандемій SARS та MERS.

7. Підвищена потреба в прийомі препаратів леводопи під час госпіталізації у зв'язку із загостренням і потреба в непероральній дофамінергічній терапії у деяких пацієнтів з тяжкими симптомами, пов'язаними з COVID-19.

8. Можлива медикаментозна взаємодія протикашльових засобів з протипаркінсонічними препаратами, такими як інгібітори MAO-B.

9. Складність лікування, пов'язана з обмеженням доступу до особистих консультацій лікаря.

Вплив тяжкої інфекції (за замовчуванням це означає високий рівень вірусного навантаження або прозапальний стан) може призвести до госпіталізації та необхідності дихальної підтримки або штучної вентиляції легень, особливо у літніх пацієнтів з ХП з високим рівнем коморбідності. Питання ще більше ускладнюється, тому що такі пацієнти можуть отримувати непероральну терапію (підшкірний апоморфін, інтрадуоденальна інфузія леводопи та глибока стимуляція мозку (DBS)) на пізніх стадіях ХП. Такі пацієнти особливо уразливі, з високим рівнем смертності та можуть мати підвищену потребу в прийомі леводопи під час гострого періоду захворювання. Попередньо існуючі дихальні розлади (задишка, брадиканія дихальних м'язів) на додаток до можливого прямого ураження стовбура мозку, пов'язаного з SARS-CoV-2 (пригніченням кашльового рефлексу) і, можливо, з порушенням авторегуляції кровотоку, може відіграти додаткову негативну роль. Часто повідомлялося про втому після багатьох вірусних інфекцій, особливо пов'язаних з вірусом Епштейна — Барр, що проявляється в багатьох випадках COVID-19, не пов'язаних з ХП. Крім того, поширеною була втома в низці випадків ХП, що суттєво впливає на якість життя пацієнтів.

Міалгія також часто зустрічається після вірусних захворювань, включаючи COVID-19, та у деяких випадках COVID-19 при ХП, міалгія може бути тяжкою і вражати переважно м'язи спини. Соціальна ізоляція може викликати підвищену тривожність, загострення вже існуючої депресії, негативний вплив стресу на перебіг ХП, а також відсутність фізичних навантажень. Під час попередніх епідемій SARS та MERS посттравматичний стресовий розлад розвинувся у 15 % госпіталізованих, в 1 % розвинулася депресія і/або тривожність, а у більше ніж 15 % — втома [4].

Виявлено, що пацієнти з ХП мають підвищений ризик зараження COVID-19, що пов'язано з віком та численними супутніми захворюваннями. Крім того, в них виявлено більше супутніх захворювань, ніж у групі контролю відповідного віку. Системна запальна відповідь разом із «цитокіновим штормом» легко запускається у пацієнтів із захворюваннями, пов'язаними з хронічним запаленням, такими як цукровий діабет, ожиріння та серцеві захворювання. COVID-19 може погіршити перебіг ХП через взаємодію з дофамінергічною системою в мозку. Варто зазначити, що перебіг ХП погіршується, коли пацієнти страждають від іншої інфекції, що можна трактувати як порочне коло між ХП та COVID-19.

ХП більш поширена серед пацієнтів літнього віку та нерідко супроводжується респіраторними та серцево-судинними симптомами, що призводить до зростання ризику зараження SARS-CoV-2 пацієнтів з ХП.

Hainque та Grabli задокументували труднощі виявлення COVID-19 у пацієнтів, які страждають на ХП, оскільки деякі симптоми, такі як втома, аносмія, припливи та біль у кінцівках, також можуть бути немоторними проявами ХП. Аносмія, яка є продромальним симптомом, присутня у 90 % пацієнтів з ХП

і приблизно у 50 % пацієнтів з COVID-19. Пацієнти з COVID-19, які демонструють аносмію, також мають значно підвищений ризик прогресування захворювання, а у кількох пацієнтів із легкими випадками аносмія була єдиним неврологічним симптомом. Лихоманка, яка є супутнім симптомом COVID-19 у 87,9 % пацієнтів, пов'язана з погіршенням рухової активності у пацієнтів з ХП і навіть може сприяти розвитку акінетико-гіпертермічного синдрому, акінетичного кризу. Підвищена частота діареї серед тих, у кого діагностовано COVID-19, також негативно впливає на фармакокінетику через швидке виведення метаболітів унаслідок діареї. Повідомлялося про симптоми посилення сечовипускання, що може бути пов'язано з поєднанням коливань моторних симптомів через COVID-19 та підвищеної стомлюваності через системну запальну реакцію [11].

Незважаючи на те, що пандемія COVID-19 — це величезний зовнішній стресовий фактор, який одночасно впливає на великі групи людей, це забезпечує унікальну можливість для дослідників перевірити, як пандемія впливає на перебіг ХП в існуючих різноманітних когортах. Це також дозволяє дослідникам перевірити, які фактори захищають пацієнтів від згубного впливу наслідків цієї кризи, покращуючи наше розуміння резистентності до ХП. Глобальна криза завдає вагомих негативних впливів, але зростає сподівання, що вона також принесе довгострокову перспективу та позитивні результати для багатьох людей, які живуть з ХП, у всьому світі [6].

Список літератури

1. Drelich-Zbroja A., Cheda M., Kuczyńska M., et al. Parkinson's Disease in Light of the COVID-19 Pandemic. *Brain Sci.* 2022 Feb. 12(2). 143. Published online 2022 Jan 21. doi: 10.3390/brainsci12020143.
2. Jaiswal V., Alquraish D., Sarfraz Z. The Influence of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) On Parkinson's Disease: An Updated Systematic Review. *J. Prim. Care Community Health.* 2021 Jan-Dec. DOI: 10.1177/21501327211039709.
3. Sainz-Amo R., Baena-Alvarez B., Parees I. COVID-19 in Parkinson's disease: what holds the key? *Journal of Neurology.* 2021. 268. 2666-2670 <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10272-0>.
4. Sulzer D., Antonini A., Leta V. et al. COVID-19 and possible links with Parkinson's disease and parkinsonism: from bench to bedside. *NPJ Parkinsons Dis.* 2020 Aug 20. 6. 18. doi: 10.1038/s41531-020-00123-0.
5. Antonini A., Leta V., Teo J., Chaudhuri K.R. Outcome of Parkinson's disease patients affected by COVID-19. *Mov. Disord.* 2020. 35(6). 905-908 doi: 10.1002/mds.28104.
6. Helmich R.C., Bloem B.R. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities. *Journal of Parkinson's Disease.* 2020 10(2). 351-354. DOI: 10.3233/JPD-202038.
7. Prete E.D., Francesconi A., Palermo G. Prevalence and impact of COVID-19 in Parkinson's disease: evidence from a multi-center survey in Tuscany region. *Journal of Neurology.* 2020 sept 03. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10002-6>.
8. Wang D., Hu B., Hu C., et al Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2020. 323. 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
9. Ferini-Strambi L., Salsone M. COVID-19 and neurological disorders: are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? *Journal of Neurology.* 2020 jul 21. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10070-8>.
10. Cilia R., Bonvegna S., Straccia G., Andreasi N.G., Elia A.E., Romito L.M. et al. Effects of COVID-19 on Parkinson's disease clinical features: a community-based case-control study. *Mov. Disord.* 2020. <https://doi.org/10.1002/mds.28170>.
11. Sinha S., Mittal S., Roy R. Parkinson's Disease and the COVID-19 Pandemic: A Review Article on the Association between SARS-CoV-2 and α -Synucleinopathy. *J. Mov. Disord.* 2021 Sep. 14(3). 184-192. Published online 2021 Jul 29. doi: 10.14802/jmd.21046.
12. van Wamelen D.J., Leta V., Johnson J., et al. Drooling in Parkinson's Disease: Prevalence and Progression from the Non-motor International Longitudinal Study. *Dysphagia.* 2020. 10.1007/s00455-020-10102-5.
13. Prasad S., Holla V.V., Neeraja K., et al. Parkinson's disease and COVID-19: Perceptions and implications in patients and caregivers. *Mov. Disord.* 2020. 10.1002/mds.28088.
14. Rodriguez-Perez A.I., Garrido-Gil P., Pedrosa M.A., et al. Angiotensin type 2 receptors: Role in aging and neuroinflammation in the substantia nigra. *Brain Behav. Immun.* 2019. S0889-1591(19)31128-6.
15. Nataf S. An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25826.

Отримано/Received 27.04.2022

Рецензовано/Revised 07.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 12.05.2022 ■

I.M. Karaban, T.V. Hasiuk, N.V. Karasevych

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

COVID-19 and Parkinson's disease

Abstract. The significant impact of the severe acute respiratory syndrome 2 pandemic caused by the coronavirus COVID-19, which has become a challenge for physicians around the world, has not been able to avoid a chronic aggravating disease for the human population — Parkinson's disease (PD). As the quality of life of patients with PD is steadily declining, the study of this issue is par-

ticularly important during the period of COVID-19 in patients with CP. At present, these challenges are the essence of modern scientific research. The urgent need to clarify the causes of worsening symptoms of parkinsonism in patients with SARS-CoV-2 and possible ways to improve treatment is relevant for clinical neurology.

Keywords: COVID-19; Parkinson's disease; review

УДК 616.8(09)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.3.2022.944>

Стоянов О.М., Сон А.С.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Історія планування та будівництва в Одесі лікарні для нервовохворих — так званого Панкеевського корпусу

Частина 1

Резюме. У статті описана історія планування та будівництва психоневрологічної лікарні в Одесі, яка була споруджена на пожертвування поміщиці Г.С. Панкеевої на спомин про доньку, яка наклала на себе руки у 1906 році. Описано особливості проектування так званого Панкеевського корпусу у стилі ретро-спективізму за активної участі С.С. Налбандова спільно з міським архітектором Ф.П. Нестурхом у період з 1910 по 1914 р. Будівництво здійснено на ділянці, виділеній міською думою у районі Слобідки-Романівки поряд із новою окружною лікарнею. Відразу після будівництва споруда була перепрофільована під лазарет на період Першої світової війни, після чого занепадає. Значних ушкоджень з частковим руйнуванням корпусу отримав у період австро-німецької окупації Одеси через вибухи артилерійських складів. Тільки з 1923 року після реконструкції Панкеевський корпус почав працювати за профілем. У 1930 р. сюди перейшла кафедра нервових хвороб, з'явилися нове обладнання, фізіотерапія, лабораторії, бібліотека. Однак через 18 років, у період німецько-румунської окупації (1941–1944 рр.) будівля була захоплена румунською військовою частиною. Наведено деякі факти щодо порятунку наукової кафедральної бібліотеки.

Ключові слова: Панкеевський корпус; історія кафедри нервових хвороб

У 1914 році лікарня збагатилася новим корпусом — так званим Панкеевським відділенням. Будівля ця була споруджена за пожертвування ще 1907 року місту Ганною Семенівною Панкеевою грошей (100 000 карб.) на створення лікарні на спомин про загиблу в 1906 р. доньку Ганну Костянтинівну Панкееву. Споруда складалася з амбулаторії та стаціонару для гостронервових хворих на 60 ліжок.

При прийнятті містом пожертвування розбиралися два питання: якою має бути нова установа — чи самостійною лікарнею, чи лікарняним відділенням, тому що жертвувалька поставила умову влаштування самостійної лікарні, і де відвести під неї землю [1, 2].

Ідея заснувати самостійну лікарню для психоневрологічних хворих виникла у батьків Панкеевих після самогубства їхньої доньки Ганни Костянтинівни у

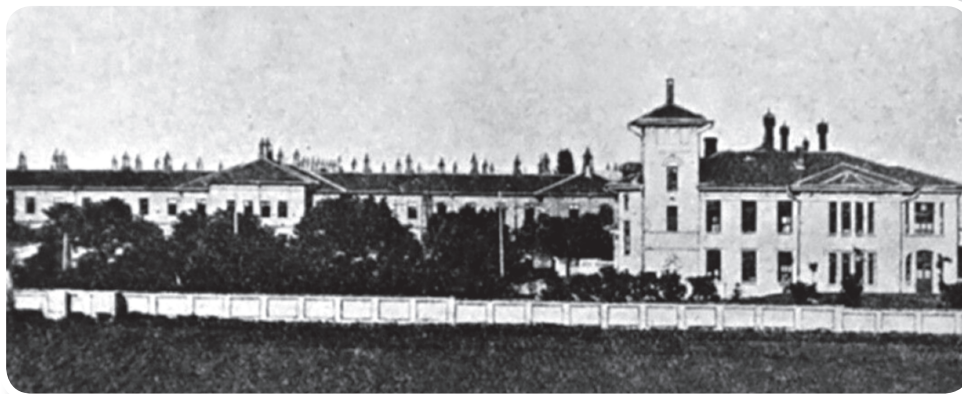
1906 р. на місці дуелі М.Ю. Лермонтова у П'ятигорську. Батько, Костянтин Матвійович, поміщик, найбільший землевласник Півдня Російської імперії, державний діяч, лідер південноукраїнського крила конституційно-демократичної партії, голосний одеської міської думи, почесний громадянин із правами передавати звання у спадок.

Мабуть, точна сума для зведення Панкеевського корпусу була на 10 000 карбованців більшою, ніж зазначено в «Ювілейному збірнику Одеської окружної лікарні» [1], що вийшов у 1927 році. У газеті «Одеські новини» опублікованій безпосередньо перед будівництвом (1909), зазначено, що «міською управою обрано комісію зі спорудження та обладнання лікарні для нервовохворих на пожертвування пані Панкеевої 110 000 рублів. Головою обрано члена управи П.А. Казарінова,



**Нова окружна лікарня
на Слобідці-Романівці
(будівництво 1900–
1902 рр.
з розрахунком
на 1700 ліжок)**

**Адміністративний
будинок окружної
лікарні. Сьогодні —
міська клінічна лікарня
№ 11 м. Одеси**



**Панкеєвське
відділення (праворуч)
із садибою та парком
(ліворуч).
Фото з «Ювілейної
збірки Одеської
окружної лікарні», 1927**

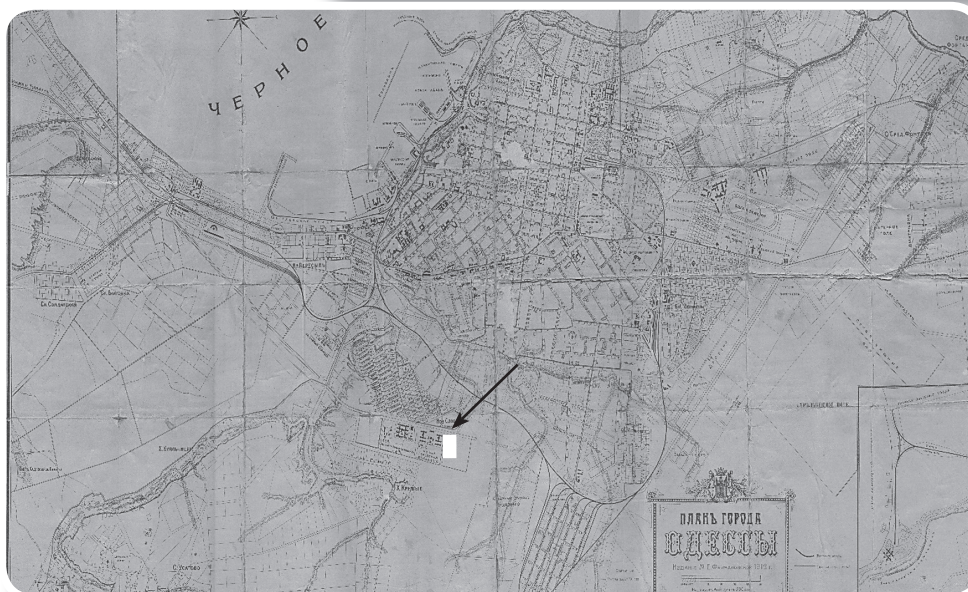
**Панкеєвський корпус,
вигляд з північно-
східного боку, 1927**





**Зруйновані склади
на Бугаївці**

**Пожежа на заводі
Арпса, палац
Розумовського
після вибуху
артилерійських
складів**



**Траєкторія польоту
снарядів до Нової
(окружної) лікарні
та Панкєєвського
корпусу (позначений
білим прямокутником)**



II корпус Цейхгауз Машинное здание Деструктор Интернат сестер I корпус Панкєєвское отделение

Панкєєвський корпус (праворуч) на тлі корпусів окружної лікарні. З північного боку видно майданчик для геліотерапії. Фото з «Ювілейної збірки Одеської окружної лікарні», 1927

**Панкеевський корпус,
вигляд зі східного
боку. Сучасний стан**



**Панкеевський корпус,
вигляд з північно-
східного боку.
Сучасний стан**



**Панкеевський
корпус, вигляд
з південного боку,
з вулиці С. Ядова.
Сучасний стан**

членами: голосний Агєєв і міський архітектор Ф.П. Нестурх; крім того, у складі комісії, за бажанням жертвувальки, буде присутній з правом вирішального голосу її представник» [3].

До цього часу вже обговорювалося питання щодо організації спеціалізованих лікарень. Були побудовані: очна (1876) [4, 5], психіатрична (1892) [6, 7] лікарні, а також пологовий притулок (1876) [8].

У місті, що розвивається, відразу ж виникли проблеми з місцем проектування та будівництва лікарняного комплексу. Було розглянуто два варіанти: на території садиби старої лікарні (теперішня інфекційна лікарня) та поряд із побудованим пологовим притулком на колишніх Драгутинських плантаціях (у районі Куликова поля). З огляду на низку об'єктивних причин управа міста виділила ділянку 1673 кв. саж. на території останнього.

У результаті неврологічний стаціонар та амбулаторія були збудовані в період 1910–1914 рр. у зовсім іншому районі — на Слобідці-Романівці, поряд з Новою (окружною) лікарнею, у південно-східному кутку її незабудованої території, та мали більшу територію, ніж планувалося (3000 кв. саж.).

Існують відомості, що на цьому місці мали зводити другу чергу Нової (окружної) лікарні. Трохи пізніше обговорювалося питання про будівництво на цьому місці шпитальних клінік медичного факультету Новоросійського університету [9]. Причому містом були навіть виділені кошти, а архітектором Л.Л. Влодеком було розроблено проєкт і перед Першою світовою війною завезено будівельні матеріали.

Але як би там не було, 1910 року почалося будівництво Панкєєвського корпусу. Будівництво споруди в стилі ретроспективізму очолив міський архітектор Федір Павлович Нестурх (Нештурха) [10] за активної участі в укладанні проєкту та спостереженні за будівництвом доктора Сергія Сергійовича Налбандова [11], який «намічався завідувачем лікарні» і який разом з Нестурхом вивчив і оглянув найкращі психоневрологічні установи, а також сучасне їхнє оснащення необхідним обладнанням у Західній Європі. У товаристві лікарів Одеси С.С. Налбандовим було продемонстровано проєкт нової міської лікарні для нервових хворих [12].

Триповерхова будівля фасадом була звернена на південь. Найнижчий напівпідвальний поверх призначався для гідропатії та квартир службовців. Передбачено центральне водяне опалення та камера із зволожувачами системи вентиляції [13].

Однак після завершення будівництва у 1914 р. у зв'язку з початком Першої світової війни окружна лікарня з 1915 року працювала як лазарет для поранених, а в Панкєєвському корпусі було відкрито лазарет Спільки Міст (що функціонував за кошти городян, громадських організацій тощо до 1917 року).

У цей період окружна лікарня в цілому занепала через мобілізацію більшої частини лікарів, практично всіх інтернів, сестер і молодшого чоловічого персоналу. Цьому сприяли також Лютнева та Жовтнева революції [1].

Крім цього, під час австро-німецької окупації 31 серпня 1918 р. відбулися вибухи великих складів артилерійських снарядів (забезпечували боєприпасами весь Румунський фронт і частину російської армії, що воювала на території Туреччини) за версту (1,06 км) від лікарні на станції Друга Застава. Повністю зруйновано Бугаївку (історичний район Одеси) та інші прилеглі мікрорайони, при цьому було вбито та поранено 700 осіб, від 4000 до 20 000 населення залишилися без житла. Вибухи тривали понад добу. Окружна лікарня опинилася у зоні ураження. Снаряди пробивали дахи в лікарняних приміщеннях, було вибите все скло у вікнах (більше 8000), у тому числі з віконними рамами, безліч дверей з коробками [14, 15].

Особливо великі пошкодження дісталися Панкєєвському корпусу, тому що він знаходився на передній лінії траєкторії прильоту снарядів.

Наступні чотири роки були найбільш катастрофічними для функціонування лікарні — напівзруйновані будівлі, вікна залишалися незасклені, пацієнти та персонал мерзли від холоду. Центральне опалення не працювало, не було палива, у тому числі гасу, електрики. Перестали ходити на Слобідку трамваї.

До постійної зміни влади, повного руйнування міського господарства приєдналися епідемії тифів (висипного, черевного, зворотного), «іспанки», епідемічного енцефаліту. Для потреб сформованих у всьому місті епідемічних шпиталів відпускалися кошти, білизна, медикаменти. А лікарню за містом, без інфекційних відділень не було можливості утримувати, навпаки, частина інвентаря та майна була передана в епідемічні шпиталі [1].

Лише 1922 року в Одеській окружній лікарні розпочалися серйозні реконструктивні роботи.

Слід зазначити, що Панкєєвське відділення являло собою окрему від лікарняної території садибу, обнесену кам'яним парканом, з парком, доріжками, живими огорожами з туй, глоду та бузку. Був невеликий сосновий гайок [13].

У жовтні 1923 року до Панкєєвського корпусу було переведено нервові відділення [16].

З'явилося нове обладнання (апарат «Дарсонваль»), з 1926 р. гальванічна та чотирикамерна ванни, проте кількість ліжок скоротилася «з економічних причин» (жіночих залишилося 22; чоловічих — 30). Було відкрито першу в окружній лікарні гематологічну лабораторію.

У той же час, за спогадами співробітників, відомо, що в будівлі деякий час розміщувалося дитяче кістково-туберкульозне відділення (принаймні з червня 1923 по квітень 1927 року). Було збудовано майданчик для сонячного лікування (1924), проєкт надав завідувач цього відділення Є.Ю. Крамаренко. У кінці парку збудували веранду 40 × 4,5 арш. (1 арш. = 0,71 м) з під'їзними шляхами для доставки пацієнтів вагонетками через сад садиби [13].

У 1930 році до будівлі переїхала кафедра нервових хвороб Медичного інституту. Клініка була розширена на 100 ліжок, суттєво збільшено фізіотерапевтичне відділення та обладнано наукові лабораторії, бібліотеку.

Остання налічувала 3000 томів та комплектувалася протягом 40 років професорами та співробітниками кафедри (видання основними європейськими мовами привозилися ними з наукових відряджень). Унікальність полягала у відсутності таких видань в інших наукових бібліотеках Одеси.

У період окупації Одеси німецько-румунськими військами (з 16 жовтня 1941 по 10 квітня 1944 р.) Панкеєвський корпус був зайнятий румунською військовою частиною, обнесений колючим дротом, були розставлені вартівні. За розповідями співробітників розташованої поряд обласної лікарні стало відомо, що цінна наукова бібліотека клініки розкрадається солдатами та використовується як паливо. Лабораторії розорено, а їх обладнання викинуто у двір.

Порятунок бібліотеки було доручено доценту кафедри Борису Яковичу Сосюрі, який вільно володів французькою та трохи знав румунську. Пізніше Б.Я. Сосюра описував ці події в машинописному рукописі «Операція «Бібліотека», наявна копія призначалася для К.В. Маркелової «на добру пам'ять про важкі часи війни і незабутнього Григорія Івановича Маркелова», датована 21 березня 1972 р. [17].

З великими труднощами, наражаючись на небезпеку, тому що у ньому вартівні намагалися розпізнати «шпигуна» і заарештувати, Б.Я. Сосюра дістався бібліотеки. Завдяки нагоді поблизу караульного приміщення знаходився командир військової частини в чині полковника. У результаті огляду приміщення бібліотеки, яке розташовувалося на другому поверсі у великій світлій залі, було виявлено, що частина книг у закритих шафах була відсутня. Тим не менш дозвіл про вивезення друкованої наукової продукції було отримано тільки після того, як командир частини показали томи і періодику, у яких публікувався відомий учений-невролог (почесний член академій наук 7 країн та 22 наукових товариств, творець великої медичної школи в Румунії) Георгіє Марінеску. Під контролем охорони військової частини книги було складено на носії, а потім кількома ходками вантажівки перевезено на вул. Пастера, 16, де тоді містилася клініка нервових хвороб [17].

Після війни протягом півстоліття наукова бібліотека розташовувалася у клініці нервових хвороб Одеського медичного інституту (вул. Канатна, 27). Серед врятованих книжок виявився весь тираж (500 прим.), виданий напередодні війни, який не надійшов до книгарень, — «Наукові записки ОПНІ. Вип. IV. Вегетативна нервова система. Методика клінічного дослідження» [18]. Ця книга є колективною працею, результатом багаторічної роботи співробітників Одеського науково-дослідного психоневрологічного інституту та видана за редакцією академіка Г.І. Маркелова.

Наприкінці Другої світової війни Панкеєвський корпус був пошкоджений і, за деякими даними, навіть зруйнований [19].

Після закінчення війни кафедра нервових хвороб переїхала на базу психоневрологічного інституту, де було розгорнуто клініку нервових хвороб на 60 ліжок [20].

Неврологічне відділення, яке розташовувалося в Панкеєвському корпусі, було відкрито в 9-му корпусі обласної (колишньої окружної) лікарні, де і знаходиться дотепер (нинішня МКЛ № 11).

Упродовж повоєнних років Одеса розросталася, будувалися нові будинки, вулиці. Поряд з обласною лікарнею (тепер МКЛ № 11) було збудовано корпуси гуртожитку ОНМедУ.

У лекціях для студентів, які вивчають неврологію, ми згадуємо історію створення кафедри нервових хвороб, відомих одеських учених та співробітників нашого університету. На одній із таких лекцій у 2021 р. при демонстрації старого фото Панкеєвського корпусу одна зі студенток 4-го курсу, яка живе у гуртожитку на вулиці С. Ядова, продемонструвала зображення з мобільного телефону, зроблене з вікна її кімнати. На ньому чітко вимальовувались вежа і корпус, що нас цікавив, майже з висоти пташиного польоту (9-й поверх).

Будівля збереглася. Після реконструкції у повоєнний час у ній розташовувався обласний шпиталь інвалідів війни. Нині обласна туберкульозна лікарня.

У наступній частині статті ми розповімо про події, що передували будівництву Панкеєвського корпусу та супроводжували його, про відомих учених та інших людей, які брали участь у цих подіях.

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

Список літератури

1. Юбилейный сборник Одесской окружной больницы. 1902–1927. Отв. ред. М.С. Бельский. Одесса, 1927. 565 с.
2. Котелко С. Родовое логово. Одесский пациент доктора Фрейда. PRAGMATIKA.MEDIA 02. Published on Jun 1, 2018. С. 235–255.
3. Газета «Одесские новости», № 7835 от 9.06.1909.
4. Павловская глазная лечебница, инж. арх. Лишин Н.А., 1876 г. [ОД-1; Наблюдения].
5. Венгер Г.Ю., Солдатова А.М., Венгер Л.В. Офтальмология. Курс лекций: навч. посібник. Одеса: ОНМедУ, 2010. 180 с. (Серія «Бібліотека студента-медика»).
6. https://timer-odessa.net/statji/za_granyu_psichicheskogo_zdorovya.html
7. Гера Грудев. Психиатрическая эпопея. Мигдаль Times. 29.02.2022. № 165–166.
8. Поляк Я. Бабки-повитухи, акушерки и первые родильные дома Одессы. <https://zaodessu.com.ua/articles/babki-povituhi-akusherki-i-pervye-rodilnye-doma-odessy/>
9. Газета «Одесские новости», № 5847 от 1.01.1903. С. 4.
10. Шубарт П. Зодчий Одессы Федор Нестурх. Черноморские новости. 14 февраля 2013. № 13 (21381).
11. Васильев К.К., Налбандов С.С. Энциклопедия современной Украины. 2020. https://esu.com.ua/search_articles.php?id=71791
12. Газета «Одесские новости», № 8016 от 15.01.1910.
13. Крамаренко Е.Ю., Исакович Р.Л., Бельский М.С. Отчет о деятельности костно-туберкулезного детского отделения за

период с июня 1923 по апрель 1927 года. В кн.: Юбилейный сборник Одесской окружной больницы. 1902–1927. Под ред. М.С. Бельского. Одесса, 1927. С. 491–506.

14. Одесса, которую ты не знаешь: топ-8 малоизвестных фактов про заставы. <https://od.vgorode.ua/news/obzory/385343-odessa-kotoruii-ty-ne-znaesh-top-8-maloyzvestnykh-faktov-pro-zastavy>

15. Чудновский А. Интересное из истории удивительного города Израиль. 2021. 222 с.

16. PhotoBuildings — архитектурная фотобаза. <https://domofoto.ru/object/89580/?lang=>

17. Сосюра Б.Я. Машинописная рукопись «Операция «Библиотека». 21.03.1972.

18. Наукові записки ОПНІ. Вип. IV. Вегетативна нервова система. Методика клінічного дослідження. За ред. проф. Г.І. Маркелова, доц. Є.М. Мясоєда. ОНПНІ, Держ. мед. видавництво, Київ, 1940. 255 с.

19. Стоянов А.Н., Муратова Т.Н. Становление и развитие Одесской неврологии. Міжнародний неврологічний журнал. 2015. № 7(77). С. 149–155.

20. Курако Ю. История кафедры нервных болезней Одесского государственного медицинского университета. Одесса: Черноморье, 2005. 40 с.

Отримано/Received 30.03.2022

Рецензовано/Revised 09.04.2022

Прийнято до друку/Accepted 19.04.2022 ■

O.M. Stoyanov, A.S. Son

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

History of planning and construction of a hospital for nervous patients in Odessa — the so-called Pankeevsky building

Part 1

Abstract. The article describes the history and facts of planning the construction of a psycho-neurological hospital in Odessa, which was built with donations from the landowner A.S. Pankeyeva in honor of the death of her daughter, who committed suicide in 1906. The features of the design of the so-called Pankeev building in the style of retrospectivism with the active participation of S.S. Nalbandov together with the city architect F.P. Nesturkh in the period from 1910–1914 are described. The construction was carried out on a site allocated by the City Council in the Slobodka-Romanovka area next to the new district hospital. Immediately after the construction, the building was converted into a hospital for the period

of the First World War, after which it fell into disrepair. Significant damage, with partial destruction, the corps received during the Austro-German occupation of Odessa due to explosions of artillery depots. Only since 1923, after the reconstruction, the Pankeev building began to function according to the profile. In 1930, the Department of Nervous Diseases moved, new equipment, physiotherapy, laboratories, and a library appeared. However, 18 years later, during the period of the German-Romanian occupation (1941–1944), the Romanian military unit captured the building. Some facts of saving the scientific cathedral library are given.

Keywords: Pankeev Building; Department of Nervous Diseases



«Аксімед»
завжди
попереду!

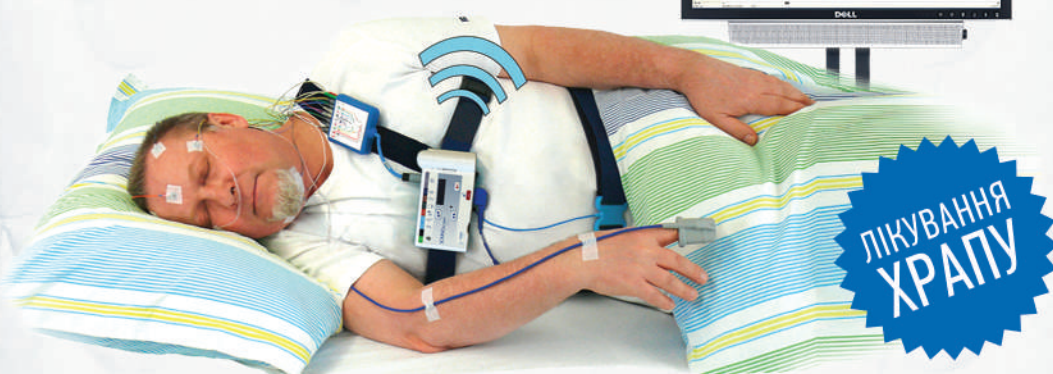
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

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

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

