



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 18, № 5, 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, № 5, 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, № 5, 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 Купріненко 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 № 3 від 22.09.2022 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. 5,81
 Тираж 7 000 прим. Зам. 2022-інж-131.

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

Огляд

<i>Прокопів М.М., Євтушенко С.К., Фартушина О.Є.</i> Клінічні прояви гострих інфарктів варолієвого мосту: огляд	4
---	---

<i>Stefan Strilciuc, László Vécsei, Dana Boering, Aleš Pražnikar, Oliver Kaut, Peter Riederer, Leontino Battistin</i> Безпека Церебраліну для нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту: систематичний огляд і метааналіз дванадцяти рандомізованих контрольованих досліджень	9
--	---

Офіційна інформація

Анонс національного підручника «Медицина невідкладних станів»	19
--	----

Практикуючому неврологу

<i>Орос М.М.</i> Гіпноз не любить Пана	21
<i>Зозуля І.С., Волосовець А.О., Пархоменко Б.Л.</i> Щодо питання кардіocereбральної судинної патології, або Деякі аспекти кардіоневрології	24

<i>Сіделковський О., Гаркавенко Д.</i> Rhythm-movement терапія в комплексній реабілітації неврологічних хворих	27
---	----

Сторінки історії

<i>Стоянов О.М., Сон А.С.</i> Історія планування та будівництва в Одесі лікарні для нервовохворих — так званого Панкеєвського корпусу. Частина 2	33
---	----

Вимоги до оформлення статей	40
--	-----------

Contents

Review

<i>M.M. Prokopiv, S.K. Yevtushenko, O.Ye. Fartushna</i> Clinical manifestations of acute pontine infarction: a narrative review	4
---	---

<i>Stefan Strilciuc, László Vécsei, Dana Boering, Aleš Pražnikar, Oliver Kaut, Peter Riederer, Leontino Battistin</i> Safety of Cerebrolysin for neurorecovery after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of twelve randomized-controlled trials	9
---	---

Official Information

Announcement of the National Textbook “Emergency Medicine”	19
---	----

To Practicing Neurologist

<i>M.M. Oros</i> Hypnos does not like Pan.....	21
<i>I.S. Zozulya, A.O. Volosovets, B.L. Parkhomenko</i> Regarding the issue of cardiocerebral vascular pathology, or Some aspects of cardioneurology.....	24

<i>A. Sidelkovskiy, D. Harkavenko</i> Rhythm-movement therapy in the comprehensive rehabilitation of neurological patients.....	27
--	----

Page of History

<i>O.M. Stoyanov, A.S. Son</i> The history of the planning and construction of the hospital for nervous patients known as Pankeieva building in Odessa. Part 2	33
---	----

Guidelines for submitting articles	40
---	-----------

UDC 616.831-005.4-036.11+616.831.71]-073

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.5.2022.960>M.M. Prokopiv¹, S.K. Yevtushenko², O.Ye. Fartushna³¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine³Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Clinical manifestations of acute pontine infarction: a narrative review

Abstract. Background. A pontine stroke presents the complexity of symptoms. Little narrative reviews are published about the clinical manifestations of acute pontine infarction. We aimed to provide a narrative review of the clinical manifestations of acute pontine infarction. **Materials and methods.** A comprehensive electronic literature search was performed on Scopus, Web of Science, MEDLINE, SciELO, PubMed, The Cochrane Library, Embase, Global Health, CyberLeninka, RINC databases, and databases of government scientific libraries of Ukraine, European Union, United Kingdom, United States, etc. It was done to identify publications that discussed the clinical manifestations of acute pontine infarction. **Results.** A narrative review of the clinical manifestations of acute pontine infarctions is presented and discussed. **Conclusions.** We provided a comprehensive narrative review of the clinical manifestations of acute pontine infarctions.

Keywords: posterior stroke; manifestations; pons; pontine infarction; syndrome; review

Introduction

Pontine infarctions (PI) are the most common among ischemic strokes of the brainstem. Clinical presentation of PI ranges from the classical crossed syndrome, the less common pure motor or pure sensory stroke to respiratory and cardiac dysfunction and the rare condition known as locked-in syndrome [1–4]. Early diagnosis is critical as PI is associated with high mortality and morbidity [5–7]. An adequate understanding of anatomy and clinical presentation is required for evaluating and managing the disease [8, 9].

The purpose was to provide a narrative review of the clinical manifestations of acute pontine infarction.

Materials and methods

A comprehensive electronic literature search was conducted on Scopus, Web of Science, MEDLINE, SciELO, PubMed, The Cochrane Library, Embase, Global Health, CyberLeninka, RINC databases, and databases

of government scientific libraries of Ukraine, European Union, United Kingdom, United States, etc. to identify scientific publications that discussed the clinical manifestations of acute pontine infarction. The applicable articles are cited and referenced. No limit is placed on publication time or the language of the article. All relevant articles were identified and screened by three authors (M. Prokopiv, S. Yevtushenko, O. Fartushna), and disagreements were resolved by consensus. The results are summarized narratively.

Results and discussion

The pons Varolii belongs to the middle vascular and anatomical area of the posterior circulation [10]. Pontine infarctions may be isolated (with ischemic foci in the pons) and/or combined (manifested by simultaneous pontine and extra-pontine lesions of the cerebellum or other structures of the posterior circulation) [11]. The most common causes of isolated PI are lesions of the basal

artery (BA) branches, long and short circumferential arteries (43 %); lesions of small paramedian arteries (34 %), and less often — occlusion of BA (21 %) [12].

Alternating pontine syndromes

Classical pontine syndromes first described by J. Dejerine in 1914 are as follows [13–15]:

- Millard-Gubler caudal ventral pontine syndrome is one of the classical brainstem alternating syndromes caused by a unilateral lesion in ventral pons, manifesting with ipsilateral peripheral paresis of facial muscles and heterolateral central hemiparesis [16];

- Foville caudal tegmental pontine syndrome is a peripheral paresis of the muscles innervated by the afferent and facial nerves on the affected side, with contralateral central hemiparesis [17];

- Raymond-Céstan rostral tegmental pontine syndrome starts with homolateral paresis of the eye in combination with hemihypesthesia and hemiataxia on the opposite side [18].

However, alternating syndromes in PI patients are rare.

Main clinical forms of pontine syndromes

C. Bassetti and co-authors [19] identified three main clinical forms of pontine syndromes in 36 patients with MRI-confirmed isolated PIs: ventral, tegmental, and bilateral ventral tegmental.

Ventral pontine infarctions (in 21 patients) clinically manifested by dysarthria, pyramidal hemiparesis with predominant lesions of the upper extremities or facial-brachial monoparesis, sensory dysfunction (violation of superficial and proprioceptive sensitivity), emotional disorders (manifestations of pseudobulbar affect). They are divided into ventral-lateral (9) and ventral-medial (12) syndromes. The latter was manifested by deep hemiparesis, bilateral ataxia, and dysarthria.

Tegmental pontine infarctions (in 11 people) are manifested by lesions of the ascending (spinothalamic tract and medial loop) and a part of the descending pathways, as well as gray matter — nuclei of the V, VI, and VII pairs of nerves located there. Clinically, this PI is characterized by dysarthria, nystagmus, recurrent syndrome, pontine pseudobulbar syndrome, similar to the hemisphere, contralateral hypoaesthesia of vibrational and proprioceptive sensitivity. Alternating Millard-Gubler, Foville, and Raymond-Céstan syndromes can arise.

Bilateral ventral-tegmental pontine infarctions (in 4 patients) were accompanied by pseudobulbar syndrome, bilateral sensorimotor dysfunction. The development of ventral or tegmental pontine infarctions is associated, according to the authors, with stenosis of OA branches (44 %), which led to the development of large ventral infarcts. Stenosis and occlusion of small paramedian or perforating arteries (25 %) mostly caused the development of small ventral or tegmental lacunar infarctions. The lesion of the long circumferential arteries was accompanied by the foci of pontine and extra-pontine infarctions.

S. Kataoka and co-authors [20] performed a correlation analysis of neurological clinical features using MRI in 49 pa-

tients with acute paramedian pontine infarctions. Given the location of the lesion, three variants of PIs were identified: ventral, ventral-tegmental, and tegmental.

Ventral pontine infarction is clinically manifested by dysarthria, pyramidal hemiparesis with predominant lesions of the upper extremities or facial-brachial monoparesis, sensory dysfunction (impaired superficial and proprioceptive sensitivity), emotional disorders (manifestations of the pseudobulbar syndrome).

Ventral-tegmental pontine infarction is characterized by the presence of hemiparesis, horizontal gaze palsy, lesions of the abductor nerve, horizontal nystagmus, convergent strabismus, internuclear internal or external ophthalmoplegia. Ventral-tegmental pontine infarction can manifest with the one-and-a-half syndrome that occurs when the structures in the brainstem that coordinate eyeball movements are damaged. A combination of signs of supranuclear and internuclear ophthalmoplegia on the affected side is also found. Paramedian tegmental infarctions are manifested by a horizontal one-and-a-half syndrome: the eyeball on the affected side is immobile, does not move in any direction (inward, outward), and the other eyeball can move only outward, i.e. only within half the normal range of motion. If we conditionally take the volume of movements of each eyeball as a unit, then one and a half units of the volume of eye movements fall out in total — hence the name of the syndrome. In vertical one-and-a-half syndrome associated with damage to the upper parts of the brainstem, the eyeballs remain immobile when looking down, and when looking up, only one eyeball moves.

Tegmental pontine infarctions are manifested by lesions of the ascending (spinothalamic tract and medial loop) and a part of the descending pathways, as well as gray matter — nuclei of the V, VI, and VII pairs of nerves. Clinical features of these infarctions are described above.

Other pontine syndromes are also described in the scientific literature.

The lateral pontine infarction occurs in case of damage to the lateral parts of the pons at different levels, which are mainly vascularized by the anterior inferior cerebellar artery, superior cerebellar artery, and perforating branches. It is much less common than medial. Lateral inferior pontine infarction affects 3/5 of the lateral caudal pons, nuclei of the VI, VII pairs of cranial nerves, descending nucleus and root of the V nerve, inferior and middle cerebellar peduncles, spinothalamic tract, and descending sympathetic pathways. The clinical manifestation is characterized by acute onset, dizziness, vomiting, nystagmus, cerebellar ataxia, ipsilateral lesions of the V, VII, and VIII pairs of cranial nerves, Bernard-Horner syndrome with impaired pain and temperature sensitivity on the opposite side.

Total (bilateral) pontine infarction occurs due to BA or bilateral vertebral artery thrombosis. Typical clinical signs: loss of consciousness, oculomotor disorders, recurrent horizontal syndrome, lesions of the VI, VII, VIII pairs of cranial nerves, trismus, tetraplegia, muscle tone disorders, convulsions, hypo- or atony of limb muscles, cerebellar disorders. BA obstruction is accompanied by damage not only to the

pons but also to the midbrain, and cerebellum [21]. Bilateral lesions of the upper part of the pons may be accompanied by the locked-in syndrome, manifested by short-term loss of consciousness, bilateral facial palsy, anarthria, and loss of voluntary movements of the eyeballs [3].

E. Kumral and co-authors [22] in clinical and radiological analysis of 150 patients with acute pontine infarctions identified 5 main clinical syndromes that depended on the level of disturbances of the pontine blood supply:

1) the anterior medial pontine syndrome (58 %), manifested itself in motor deficits with dysarthria, ataxia, and in third of patients — moderate tegmental symptoms;

2) anterolateral pontine syndrome (17 %), characterized by motor and sensory deficits in half of the subjects and the predominance (56 %) of tegmental symptoms;

3) tegmental pontine syndrome (10 %), manifested itself in moderate motor deficit and associated with sensory disturbances, oculomotor disorders, and symptoms of vestibular dysfunction (dizziness, ataxia);

4) bilateral pontine syndrome (11 %), characterized by transient loss of consciousness, tetraparesis, the development of acute pseudobulbar syndrome;

5) unilateral multiple pontine infarctions were observed rarely (in 4 % of cases) and were always characterized by severe sensorimotor deficiency and tegmental symptoms.

According to the authors, there were no cases of infarction localized in the dorsal or lateral tegmental areas of the pons.

Lacunar pontine syndromes

Lacunar syndromes in PI are caused by lesions of the corticospinal, corticonuclear, corticopontine, and pontocerebellar tracts and are as follows [11, 23].

Pure motor pontine stroke with hemiparesis or hemiplegia accounts for 10.2 % of all primary ischemic strokes and is predominated among other lacunar pontine infarctions [24].

Pure sensory pontine strokes occur in case of ischemic lesions of the dorsal part of the pons. Because the medial loop and the spinothalamic tracts converge here, the lesions lead to a disturbance of superficial and proprioceptive sensitivity. Such patients often complain of dysesthesia.

Dysarthria-clumsy hand pontine syndrome occurs in the development of lacunar infarction in the basal parts of the pons and is accompanied by dysarthria and severe dysmetria of the arm and leg. It is believed that dysarthria is more common in patients with lesions of the left half of the pons [25].

J. Kim and co-authors [26] studied the clinical manifestations of acute PIs and determined the correlation of clinical syndromes with neuroimaging results. Among 37 patients examined, 17 (46 %) had a clinical picture of pure motor hemiparesis or hemiplegia, 3 (8 %) — sensorimotor hemiparesis, 4 (11 %) — ataxic hemiparesis, 6 (16 %) — dysarthria-clumsy hand syndrome, in one patient (3 %), dysarthria-hemiataxia as a variant of ataxic hemiparesis was detected, in 2 (5 %) — quadrataxic paresis, and in 4 (11 %) — dysarthria-fa-

cial paresis syndrome as a variant of dysarthria-clumsy hand syndrome. Therefore, some symptoms of PI may be masked by ischemia in the other areas of the brainstem, which are supplied by the arteries of the posterior circulation.

Symptoms duration

Typically, if the PI was small and not bilateral, symptoms and recovery may last for 6 months. However, if the stroke was massive, the symptoms duration can be permanent or last for years [11, 27–30]. Paramedian pontine infarct may also have a fluctuating course [31]. Even in MRI-positive PI cases, stroke symptoms might be transient, lasting from seconds to 24 hours, causing so-called mini-stroke or transient ischemic attack [6, 32–34]. The physicians should consider the duration of the symptoms while diagnosing and managing PI, as 7–40 % of patients experience a transient ischemic attack before a stroke [35–37]. About 1/3 of people who have a transient ischemic attack might have a more severe stroke within one year [38, 39].

Conclusions

PI can cause a variety of serious symptoms, including balance issues, dizziness, double vision, loss of sensation and coordination, vertigo, nausea, swallowing difficulty, weakness in one half of the body, numbness, slurred speech, and so-called locked-in syndrome, etc. The clinical course of PI is extremely important in clinical practice when deciding about a patient's diagnosis, management, and prognosis. Proper identification of pontine stroke symptoms by the patients themselves or by individuals witnessing the patient's symptoms is vital for the timely initiation of emergency treatment. Stroke education influences the timely recognition of symptom onset and is critical in reducing the burden of a stroke worldwide. We provided a comprehensive narrative review of the clinical features of PI.

References

1. Malla G., Jillella D.V. Pontine infarction. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing, 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554418>.*
2. Sciacca S., Lynch J., Davagnanam I., Barker R. Midbrain, pons, and medulla: anatomy and syndromes. *Radiographics*. 2019 Jul-Aug. 39(4). 1110–1125. doi: 10.1148/rg.2019180126.
3. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Case analysis of crossed pontine-cerebellar diaschisis in acute stroke patients. *International Neurological Journal*. 2018. 8(102). 20–24. doi: 10.22141/2224-0713.8.102.2018.153537.
4. Yevtushenko S.K. Heterogeneous ischemic stroke in children. *International Neurological Journal*. 2011. 370. 92–100 (in Russian).
5. Gowda S.N., De Jesus O. Brainstem infarction. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing, 2021 Jan.*
6. Yevtushenko S.K., Filimonov D.A., Simonyan V.A. et al. The main and new risk factors that contribute to the development of ischemic strokes in young adults. *International Journal of Neurology*. 2013. 6(60). 92–100 (in Russian).
7. Prokopiv M.M., Slabkiy G.O., Fartushna O.Y. Prospective analysis of the epidemiology of cerebrovascular disease and stroke

- among the adult population of Kyiv City, Ukraine. *Wiad. Lek.* 2021. 74 (10, p. II). 2599-2604. doi: 10.36740/WLek202110213.
8. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019. 50(12). e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
 9. Prokopiv M., Fartushna O.Ye. Modern classification of posterior circulation stroke: clinical decision making and diagnosis (review). *Georgian Med. News*. 2021 Nov. 320. 96-100.
 10. Sparaco M., Ciolli L., Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke — a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurol. Sci.* 2019. 40(10). 1995-2006. doi: 10.1007/s10072-019-03977-2.
 11. Prokopiv M.M., Vynychuk S.M. Vertebrobasilar strokes. Kyiv: PH "Avitsena", 2021. 240 p. (in Ukrainian).
 12. Vemmos K.N., Spengos K., Tsvigoulis G. et al. Aetiopathogenesis and long-term outcome of isolated pontine infarcts. *J. Neurol.* 2005. 252. 212-217.
 13. Dejerine J. *Semiologie des affections du systeme nerveux*. Paris, France: Massonet Cie, 1914. 529 p.
 14. Prokopiv M.M., Fartushna O.Y. Classification of posterior circulation stroke: a narrative review of terminology and history. *International Neurological Journal*. 2021. 5(19). 11-19. doi: 10.22141/2224-0713.17.5.2021.238517.
 15. Prokopiv M.M., Yevtushenko S.K., Fartushna O.Ye. Classification of pontine infarctions. *International Neurological Journal*. 2022. 18(1). 30-34. doi: 10.22141/2224-0713.18.1.2022.926.
 16. Gubler A. De l'hémiplégie alterne envisagée comme signe de lésion de la protuberance annulaire. *Gaz. Hebd. Sei. Med.* 1856. 5. 721-723.
 17. Foville A. Note sur une paralysie peu connue de certains muscles de l'oeil, et sa liaison avec quelques points de l'anatomie et la physiologie de la protubérance annulaire. *Bull. Soc. Anat. Paris*. 1858. 33. 393-414.
 18. Raymond F., Cestan E.J.M.R. Le syndrome protuberantiel supérieur. *Gazette des hopitaux*. Paris, 1903. 823.
 19. Bassetti C., Mathis J., Gugger M., Lovblad K.O., Hess C.W. Hypersomnia following paramedian thalamic stroke: a report of 12 patients. *Ann. Neurol.* 1996. 39(4). 471-80. doi: 10.1002/ana.410390409.
 20. Kataoka S., Hori A., Shirakawa T., Hirose G. Paramedian pontine infarction. Neurological/topographical correlation. *Stroke*. 1997. 28(4). 809-15. doi: 10.1161/01.str.28.4.809.
 21. Caplan L. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture-2000. *Stroke*. 2000. 31(8). 2011-23. doi: 10.1161/01.str.31.8.2011.
 22. Kumral E., Bayülkem G., Evyapan D. Clinical spectrum of pontine infarction. Clinical-MRI correlations. *J. Neurol.* 2002. 249(12). 1659-70. doi: 10.1007/s00415-002-0879-x.
 23. Prokopiv M.M., Fartushna O.Y. Clinical and imaging features of lacunar and non-lacunar subtypes of ischemic posterior circulation stroke. *Wiad. Lek.* 2021. 74(12). 3214-3220. doi: 10.36740/WLek202112116.
 24. Ling L., Zhu L., Zeng J. et al. Pontine infarction with pure motor hemiparesis or hemiplegia: a prospective study. *BMC Neurol.* 2009. 9. 25. doi: 10.1186/1471-2377-9-25.
 25. Fisher C.M. A lacunar syndrome: the dysarthria-clumsy hand syndrome. *Neurology*. 1967. 17. 614-617.
 26. Kim J.S., Lee J.H., Im J.H. et al. Syndromes of pontine base infarction. A clinical-radiological correlation study. *Stroke*. 1995. 26(6). 950-5. doi: 10.1161/01.str.26.6.950.
 27. Prokopiv M.M., Fartushna O.Ye., Mischenko V. Early and late rehabilitation after stroke in review: definition, classification, methods, and effectiveness. *Acta Balneol.* 2021. 4(166). 303-308. doi: 10.36740/ABAL202104110.
 28. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Early rehabilitation after acute ischemic cerebrovascular events. *International Neurological Journal*. 2016. 8(86). 34-39. doi: 10.22141/2224-0713.8.86.2016.90909 (in Ukrainian).
 29. Prokopiv M.M. The quality of life of metropolitan residents who have suffered a cerebral stroke. *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi*. 2020. 1(58). 43-46. doi: 10.24144/2077-6594.1.2020.196420 (in Ukrainian).
 30. Prokopiv M.M., Rohoza S.V., Fartushna O.Ye. Lateral medullary infarction: a prospective hospital-based cohort study of clinical and imaging features and a case report in a white adult. *Wiad. Lek.* 2022. 75 (4, pt. 2). 938-943. doi: 10.36740/WLek202204203.
 31. Saposnik G., Noel de Tilly L., Caplan L.R. Pontine warning syndrome. *Arch. Neurol.* 2008. 65(10). 1375-1377. doi: 10.1001/archneur.65.10.1375.
 32. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Terminology and definitions of transient ischemic attacks. A historical journey. *International Neurological Journal*. 2017. 4(90). 17-20. doi: 10.22141/2224-0713.4.90.2017.107257 (in Ukrainian).
 33. Prokopiv M.M., Fartushna O.Y. Clinical syndromes of the thalamic stroke in the classical vascular territories: a prospective hospital-based cohort study. *Wiad. Lek.* 2020. 73(3). 489-493. doi: 10.36740/WLek202003115.
 34. Fartushna O.Ye. TIA with new ischemic lesions: clinical features and stroke risk for patients with different TIA pathological subtypes. *Eur. J. Neurol.* 2011. 18(2). 108.
 35. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Pathogenesis of transient ischemic attacks: the problem of subtypes. *International Neurological Journal*. 2017. 6(92). 11-16. doi: 10.22141/2224-0713.6.92.2017.111581 (in Ukrainian).
 36. Fartushna O.Ye., Prokopiv M.M. Actuality of the problem of cerebrovascular diseases, transient ischemic attacks, and improvement of their diagnostics in the health care system in Ukraine. *Problems in military health care: collection of scientific works of the Ukrainian Military Medical Academy*. Kyiv: UMMA, 2007. 19. 335-342 (in Ukrainian).
 37. Fartushna O.Ye., Vynychuk S.M. Epidemiology of transient ischemic attacks in the structure of acute cerebrovascular disorders in Ukraine and in other countries. *International Neurological Journal*. 2017. 5 (91). 105-111. doi: 10.22141/2224-0713.5.91.2017.110863 (in Ukrainian).
 38. Fartushna O.Ye., Vynychuk S.M. Transient ischemic attacks. Kyiv: PH "Avitsena", 2014. 216 p. (in Ukrainian).
 39. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Differential treatment of transient ischemic attack is an effective way to prevent recurrent acute cerebral events. *International Neurological Journal*. 2014. 6(68). 87-92.

Received 28.03.2022

Revised 11.04.2022

Accepted 25.04.2022 ■

Information about authors

Mariya Prokopiv, MD, PhD, DM, Honored Medical Doctor of Ukraine, Associate Professor at the Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: prokopivmm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5467-3946>.

Stanislav Yevtushenko, MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: centerkramatorsk@gmail.com.

Olena Fartushna, MD, M.Med.D., PhD, Clinical Neurologist, Senior Lecturer at the Department of Aviation, Marine Medicine and Psychophysiology, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine;

e-mail: olena.y.fartushna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4641-0836>.

Information about funding. This article is a part of the research "To determine the features of the course and consequences of stroke in patients of different age groups, taking into account genetic and infectious factors and comorbid pathology" for 2018–2021 with the state registration number 0118U003695. Authors declare the absence of any funding source in the process of work with this article.

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

Authors' contributions. Maria M. Prokopiv — work concept and design, data collection and analysis, writing the article, final approval of the article; Stanislav K. Yevtushenko — work concept and design, critical review, final approval of the article; Olena Ye. Fartushna — data collection and analysis, writing the article.

Прокопів М.М.¹, Євтушенко С.К.², Фартушна О.Є.³

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

³Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Клінічні прояви гострих інфарктів варолієвого мосту: огляд

Резюме. Вступ. Мостові інсульти характеризуються складними симптомами та є важкими в діагностиці. Проте опубліковано мало наукових праць, у яких описано клінічні прояви гострих інфарктів варолієвого мосту. Ми прагнули надати емний та короткий огляд наукової медичної літератури щодо клінічних проявів гострих мостових інсультів. **Матеріали та методи.** Проведено комплексний електронний пошук літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MEDLINE, SciELO, PubMed, Cochrane Library, Embase, Global Health, CyberLeninka, RINC, а також у базах даних державних науко-

вих бібліотек України, Європейського Союзу, Великобританії, США та інших країн з метою виявлення наукових публікацій, у яких обговорювалися клінічні прояви гострих ішемічних мостових інсультів. **Результати.** Наведено та обговорено огляд наукової медичної літератури щодо клінічних проявів гострих інфарктів варолієвого мосту. **Висновки.** Ми надали докладний огляд клінічних проявів гострих ішемічних інсультів варолієвого мосту.

Ключові слова: інсульт вертебробазиллярного басейну; клінічні прояви; мост; інсульт мосту; синдром; огляд

Stefan Strilciuc¹, László Vécsei², Dana Boering³, Aleš Pražnikar⁴, Oliver Kaut⁵, Peter Riederer^{6, 7},
Leontino Battistin⁸

¹Department of Neuroscience, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

²Department of Neurology, University of Szeged, Szeged, Hungary

³SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen, Bad Wimpfen, Germany

⁴Institute for Neurological Sciences, Queen Elisabeth University, Glasgow, Ireland

⁵Department of Neurology, University of Bonn, Bonn, Germany

⁶Clinic and Polyclinic for Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Germany

⁷Department of Psychiatry, University Southern Denmark, Odense, Denmark

⁸Department of Neurosciences, University of Padova, Padova, Italy

Безпека Церебролізину для нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту: систематичний огляд і метааналіз дванадцяти рандомізованих контрольованих досліджень

Резюме. Ми провели систематичний пошук і метааналіз доступної літератури з метою визначення профілю безпеки Церебролізину при гострому ішемічному інсульті, заповнивши наявні інформаційні прогалини щодо безпеки й суперечливих результатів. Ми здійснили пошук у базах даних EMBASE, PubMed і кокранівських систематичних оглядів і клінічних досліджень, проведених до кінця 2021 року. Збір і аналіз даних проводилися за допомогою методів, описаних у кокранівському посібнику для систематичних оглядів втручань. Усі результати щодо безпеки були проаналізовані на основі співвідношення ризиків (RR) і їх 95% довірчих інтервалів. Метааналіз об'єднав 2202 пацієнтів з дванадцяти рандомізованих клінічних досліджень. Було встановлено статистично невірогідні ($p > 0,05$) відмінності між Церебролізином і плацебо в основному й підгруповому аналізі. Найнижча частота серйозних побічних подій порівняно з плацебо спостерігалася у разі використання найвищої дози Церебролізину (50 мл), що свідчить про помірне зниження ($RR = 0,6$). Ми спостерігали тенденцію до переваги високих доз Церебролізину щодо виникнення серйозних побічних подій при лікуванні ішемічного інсульту середнього й тяжкого ступеня, що свідчить про певну дію препарату проти побічних подій. Цей комплексний метааналіз безпеки підтверджує профіль безпеки для пацієнтів, які отримували Церебролізін після гострого ішемічного інсульту, порівняно з плацебо.

Ключові слова: ішемічний інсульт; безпека; Церебролізін; нейрореабілітація

Вступ

Ішемічний інсульт продовжує чинити величезний вплив на здоров'я населення і, як очікується, буде продовжувати залишатися провідною складовою показника глобальної смертності навіть у нинішньому столітті [1]. Дослідження показали, що пацієнти, які перенесли інсульт, мають широкий спектр несприятливих наслідків, серед них такі, як афазія, постінсультна тривога й депресія. За останнє десятиліття показники здоров'я пацієнтів з гострим ішемічним інсультом вірогідно покращилися, насамперед завдяки кращому загальному менеджменту кожного випадку, доступності індивідуальних лікарських втручань

і прогресу в проведенні ендovasкулярних процедур. Однак системи охорони здоров'я стикаються з «розривом у догляді» (care gap), зокрема, через триваючу пандемію COVID-19, а також з іншими факторами, які перешкоджають наданню якісних послуг [2]. Декілька факторів, у тому числі фінансові й інфраструктурні обмеження, обмежений досвід і клінічна невизначеність, усе ще перешкоджають дотриманню науково обґрунтованих клінічних настанов і оптимальних шляхів лікування [3].

Концепції нейропротекції та нейровідновлення після інсульту досліджувалися в багатьох клінічних умовах протягом останніх десятиліть з метою проаналізувати

специфічну біологічну взаємодію між різними фармакологічними втручаннями й ендogenousними захисними механізмами після ураження. Проте лише кілька досліджень за останні десятиліття дали позитивні результати в широкій сфері захисту й реабілітації мозку [4]. Такий результат може бути пояснено низкою причин, наприклад, ненадійними методологічними підходами, що призвели до суперечливих доказів, схемами лікування, які зосереджені на супресивних стратегіях, або надмірною кількістю досліджень втручань з одним (мономодальним) механізмом дії.

Церебралізін — це комбінація пептидів, що імітують біологічну дію нейротрофічних факторів, і амінокислот, отриманих з високоочищених безліпідних протеїнів головного мозку свиней, що сприяє нейротрофічній стимуляції (виживання й підтримка фенотипу високодиференційованих клітин), нейропротекції щодо впливу шкідливих агентів, нейромоделювання (наприклад, зміни нейрональної і синаптичної пластичності) і метаболічної регуляції (спрямована проти лактацидозу й на підвищення стійкості до гіпоксичних умов) [5]. Продемонстровано, що Церебралізін успішно долає гематоенцефалічний бар'єр, незважаючи на різноманітні метаболічні й біохімічні процеси, які загалом утруднюють відновлення центральної нервової системи з фармакологічної точки зору [6–8]. Рандомізовані клінічні дослідження підкреслили ефективність і безпеку мультимодального втручання для відновлення рухових і неврологічних функцій після гострого ішемічного інсульту [9, 10].

Церебралізін рекомендований кількома клінічними практичними настановами як фармакологічний засіб при ішемічному інсульті як для гострої фази захворювання, так і для реабілітації після інсульту [11–13]. Попередні метааналізи профілю безпеки Церебралізіну дали суперечливі результати. Особливо це стосується двох найбільших останніх метааналізів: Bornstein et al. 2018 р., куди було включено 1879 пацієнтів з дев'ятьма рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) [14], а також огляду Ziganshina et al. 2020 р., у якому аналізували дані 1601 пацієнта із семи РКД [15].

Метою нашого метааналізу було вивчення профілю безпеки Церебралізіну з використанням широкого підходу до відбору й оцінки доступної літератури.

Матеріали та методи

Відбір досліджень і джерел інформації

Для того, щоб окреслити питання, на яких фокусується наше дослідження, ми використовували модель PICO (популяція — ішемічний інсульт, втручання — інфузія Церебралізіну, препарат порівняння — плацебо або фізіологічний розчин, результат — параметри безпеки, які будуть детально пояснені далі). Протокол доступний у реєстрі OSF, <https://osf.io/cxufq>, доступ 18 листопада 2021 року [16]. Перед початком реалізації проекту ми перевірили наявність подібних оглядів у міжнародному проспективному реєстрі систематичних оглядів PROSPERO, щоб уникнути дублювання.

Критерії включення і виключення

Ми включили рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані клінічні дослідження, завершені до 28 лютого 2021 року, а також оцінку безпеки Церебралізіну як додаткового препарату до стандартної терапії ішемічного інсульту. Для включення в цей метааналіз ми брали лише повнотекстові статті. Жодних обмежень не було накладено на мову, публікацію (рік, тип або статус), кінцеву точку дослідження (тривалість, термін спостереження, тип показників результатів) або лікування (вікно лікування, дозування, частота або тривалість). Якщо публікації не містили всіх деталей, необхідних для всебічної оцінки безпеки, у їх авторів ми запитували додаткові документи дослідження, такі як протоколи дослідження або звіти про клінічні дослідження.

З метааналізу були виключені дослідження, які не відповідали критеріям включення, а також такі, за якими не вдалося отримати повні дані про результати або інформацію, необхідну для проведення метааналізу. Параметрами безпеки були побічні явища, серйозні побічні явища, серйозні несприятливі явища без летального результату і смерть, визначені відповідно до поточних критеріїв Європейського агентства з лікарських засобів, описаних у Примітці для настанови з управління даними про клінічну безпеку: визначення і стандарти (CPMP/ICH/377/95).

Інформація була отримана з Embase, PubMed і кокранівської бази даних систематичних оглядів до кінця лютого 2021 року. Для подальшого відбору досліджень для цього огляду ми також перевірили основні посилання на огляди й реєстри досліджень (ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov>; реєстр ISRCTN, <http://www.isrctn.com>, доступ 2 квітня 2021 р.). Ми зв'язалися з авторами неопублікованих, але зареєстрованих досліджень і виробником Церебралізіну з проханням надати нам додаткові докази й посилання для проведення метааналізу. Пошуковий термін «Церебралізін» застосовувався до всіх пошукових запитів в електронній базі даних. Стратегія пошуку для Embase була («Церебралізін»/exp АБО Церебралізін), а для PubMed — («Церебралізін» (Додаткова концепція) АБО «Церебралізін» (усі поля)). Фільтри не використовувалися. Далі деталі статті було експортовано й упорядковано за допомогою електронної таблиці. Повторювані записи видалялися автоматично на основі цифрових ідентифікаторів об'єктів і вручну на основі заголовків. Рецензію проводили два незалежні рецензенти (S.S. і D.B.), визначаючи різні оцінки шляхом консенсусу. Програмне забезпечення Abstrakt використовувалося для полегшення перегляду заголовків і резюме (за наявності). Подальший відбір проводився вручну на основі доступних повних текстів. Ми переклали повні тексти звітів про дослідження, опубліковані іншими мовами, крім англійської, які вважалися прийнятними на основі анотації англійською мовою. Дослідження з пошуку цитат перевіряли на придатність і перехресно перевіряли з уже відповідними записами.

Дані з кожної включеної публікації вилучали два рецензенти, які працювали незалежно один від одного й використовували форму вилучення, розроблену для дослідження. Кожне включене РКД було оцінено на предмет відбору, ефективності, виявлення, виснаження й упередженості у звітах та інших упереджень, які могли бути виявлені під час розгляду. Розбіжності щодо виділених елементів, класифікації доказів або оцінки розміру ефекту вирішувались консенсусом; якщо консенсусу не було досягнуто, залучався третій член команди (L.B.). Включення будь-яких додатків для конкретного дослідження було задокументовано у висновках таблиці ризику зміщення (RoB). Крім того, індивідуальні дані пацієнтів були отримані для таких РКД: Gharagozli et al., 2011; Heiss et al., 2012; Lang et al., 2012; Muresanu et al., 2016, і Guekht et al., 2015 [9, 17–20]. Зведені дані з публікацій та індивідуальні дані пацієнтів були перехресно перевірені. У разі розбіжностей зв'язувалися з оригінальними авторами досліджень для уточнення. Усі розбіжності можна було усунути, вони були пов'язані з різними основними наборами даних (безпека, ITT, FAS). Не вдалося отримати інформацію щодо несприятливих подій і серйозних побічних явищ для одного з досліджень [17]. Воно було виключене з відповідних аналізів.

Статистичний аналіз

Результати щодо безпеки були наступними: смертельні випадки з усіх причин, пацієнти з принаймні однією побічною подією (ПП), пацієнти з принаймні однією серйозною побічною подією (СПП) і пацієнти з принаймні однією нефатальною серйозною побічною подією (НФСПП). Усі результати безпеки були проаналізовані на основі співвідношення ризиків (RR) і їхніх 95% довірчих інтервалів (ДІ). В одному дослідженні не було інформації про ПП і СПП. Це дослідження було виключено з відповідного аналізу. Ми застосували модель випадкових ефектів (DerSimonian-Laird), засновану на коефіцієнті ризику (RR) як розмірі ефекту для бінарних критеріїв безпеки. Розміри ефекту були подані з 95% ДІ та відповідними значеннями p . Гетерогенність оцінювали за допомогою процедури І-квадрат (I^2). Усі метааналізи проводили за допомогою Revman (версія 5.4, Кокранівська співпраця, Лондон, Англія).

На додаток до об'єднаних аналізів у всіх включених рандомізованих дослідженнях проводився аналіз чутливості з використанням наступних категорій стратифікації, включаючи подальше об'єднання підгруп і формальні тести на взаємодію:

- 20–30 мл проти 50 мл;
- 20–30 мл < 20 днів порівняно з 20–30 мл > 20 днів;
- 50 мл < 20 днів проти 50 мл > 20 днів;
- початок лікування протягом 24 годин після інсульту порівняно з початком лікування через > 24 години після розвитку інсульту;
- дослідження, опубліковані незалежно й доступні в Інтернеті.

Для всіх аналізів підгруп проводили тести на підгрупову взаємодію і гетерогенність підгруп на основі критерію χ^2 -квадрат і I^2 . Як поріг для інтерпретації даних

використовувався рівень вірогідності $\alpha = 0,05$. Оцінка ризику зміщення (RoB) для оцінки безпеки була виконана з використанням доступних даних з оригінальних публікацій. У незрозумілих випадках додаткову інформацію запитували в авторів оригінальних статей. Включення будь-яких додатків для конкретного дослідження було задокументовано у висновках таблиці RoB.

Результати

Процес систематичного пошуку дав 1734 результати з баз даних і 20 результатів, отриманих за допомогою інших методів, описаних у методології дослідження. Блок-схема процесу пошуку подана на рис. 1. Дослідження загалом показали низький ризик упередженості за шістьма проаналізованими критеріями (відбір, продуктивність, виявлення, виснаження, звітування та інше), за винятком трьох досліджень, у яких була відсутня інформація, що призвело до нечітких результатів оцінки [17, 21, 22].

Критеріям включення відповідали дванадцять досліджень. У них містилися дані про безпеку застосування Церебролізину у 2202 пацієнтів із загальної кількості 2274 рандомізованих пацієнтів у дослідженнях, відібраних для формального аналізу (табл. 1).

Усі дослідження були плацебо-контрольованими з використанням фізіологічного розчину. У деяких випадках застосовувалися спеціальні процедури, щоб приховати колір інфузійних ліній. Базові характеристики досліджень подані в табл. 2.

Летальні випадки

Загалом з усіх проаналізованих досліджень було отримано дані про 45 летальних випадків серед 1101 пацієнта, які отримували Церебролізін (4,1 %), порівняно з 55 смертями серед 1101 пацієнта, які отримували плацебо (5,0 %). Смертність оцінювали за допомогою співвідношення ризиків. Комбіноване RR для смертей від усіх причин демонструвало невелику перевагу Церебролізину зі зниженням ризику смерті на 17 %, що було статистично невірогідним з $p = 0,36$ ($RR = 0,83$; 95% ДІ = 0,57–1,23, $p = 0,36$, модель випадкових ефектів, рис. 2).

Серйозні побічні події

СПП були зареєстровані в цілому у 85 з 1078 пацієнтів, які отримували Церебролізін (7,9 %), порівняно з 85 із 1076 пацієнтів, які отримували плацебо (7,9 %). Комбіноване RR для пацієнтів із принаймні одною СПП не показало різниці між групами ($RR = 0,99$; 95% ДІ = 0,74–1,32, $p = 0,95$, модель випадкових ефектів, рис. 3).

Побічні події

Побічні події були зареєстровані загалом у 472 із 1078 пацієнтів, які отримували Церебролізін (43,8 %), порівняно з 470 із 1078 пацієнтів, які отримували плацебо (43,6 %). Комбіноване RR для пацієнтів із принаймні одною ПП не показало різниці між групами ($RR = 0,98$; 95% ДІ = 0,88–1,09; $p = 0,73$, модель випадкових ефектів, рис. 4).

Нефатальні серйозні побічні події

НФСПП були зареєстровані в цілому в 41 із 1078 пацієнтів, які отримували Церебролізін (3,8 %), порівняно з 32 із 1078 пацієнтів, які отримували плацебо (3,0 %). Комбіноване RR для пацієнтів із принаймні одною НФСПП показало дещо вищу частоту в групі Церебролізіну, що є статистично невірогідним із $p = 0,46$ ($RR = 1,18$; 95% ДІ = 0,715–1,86; $p = 0,46$, модель випадкового ефекту, рис. 5).

Аналіз чутливості

Усі результати окремих підгруп, а також усі формально об'єднані результати підгруп були статистично невірогідними, добре підтверджуючи результати грубого об'єднання в усіх включених рандомізованих дослідженнях. Результати цих аналізів подані в табл. 3. Ефекти для підгрупи Церебролізіну в дозі 50 мл, у якій лікування тривало протягом 20 днів або більше, не можна було оцінити на основі ідентифікованих даних.

Обговорення

Метою даного дослідження була систематична оцінка результатів безпеки для пацієнтів, які отримували Церебролізін при ішемічному інсульті, у рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях. Попередні роботи, знайдені в літературних джерелах на цю тему, різнилися за методологією, що призвело до розбіжних висновків [14, 15]. Безпека препарату, подібного до нейротрофічного фактора, раніше оцінювалася в різних дослідженнях, які подали неоднорідні результати щодо демографічних показників, часу включення і введеної дози, а також часу спостереження.

Для усунення повідомлених розбіжностей між дослідженнями, що оцінюють безпеку Церебролізіну після гострого ішемічного інсульту, даний метааналіз мав на меті включити максимальну кількість РКД і пацієнтів, а також заповнити наявні прогалини в інформації про безпеку шляхом аналізу первинних посилань і запиту додаткового матеріалу в авторів оригінальних статей і виробника Церебролізіну. Прагнення забезпечити додаткову ясність щодо безпеки втручання є важливим з огляду на його широке використання і рекомендації в клінічних настановах [11, 12] у поєднанні з величезним глобальним тягарем ішемічного інсульту [1]. Оскільки поширеність факторів ризику, які були пов'язані з цим захворюванням (наприклад, старіння і спосіб життя), також зростає, майбутні зусилля щодо вдосконалення втручання, спрямованих на пом'якшення його наслідків, повинні посилюватися профілактичними заходами [28].

Наш зведений аналіз 2202 пацієнтів не виявив жодних ознак щодо небезпеки Церебролізіну. Це стосується об'єднаних аналізів 12 РКД, а також усіх аналізів підгруп ($p > 0,05$). Найменшу частоту СПП порівняно з плацебо виявлено в разі застосування найвищої дози Церебролізіну (50 мл) — демонструється помірне зниження частоти СПП порівняно з плацебо. Крім того, спостерігається тенденція до загального зниження смертності від усіх причин. Цікаво відзначити, що найменшу частоту СПП і НФСПП виявлено для випадків призначення найвищої дози Церебролізіну зі зниженням ризику більше ніж на 25 % порівняно з плацебо.

СПП може бути смерть та інші явища. Ziganshina et al. у 2020 році проводили оцінку шести досліджень

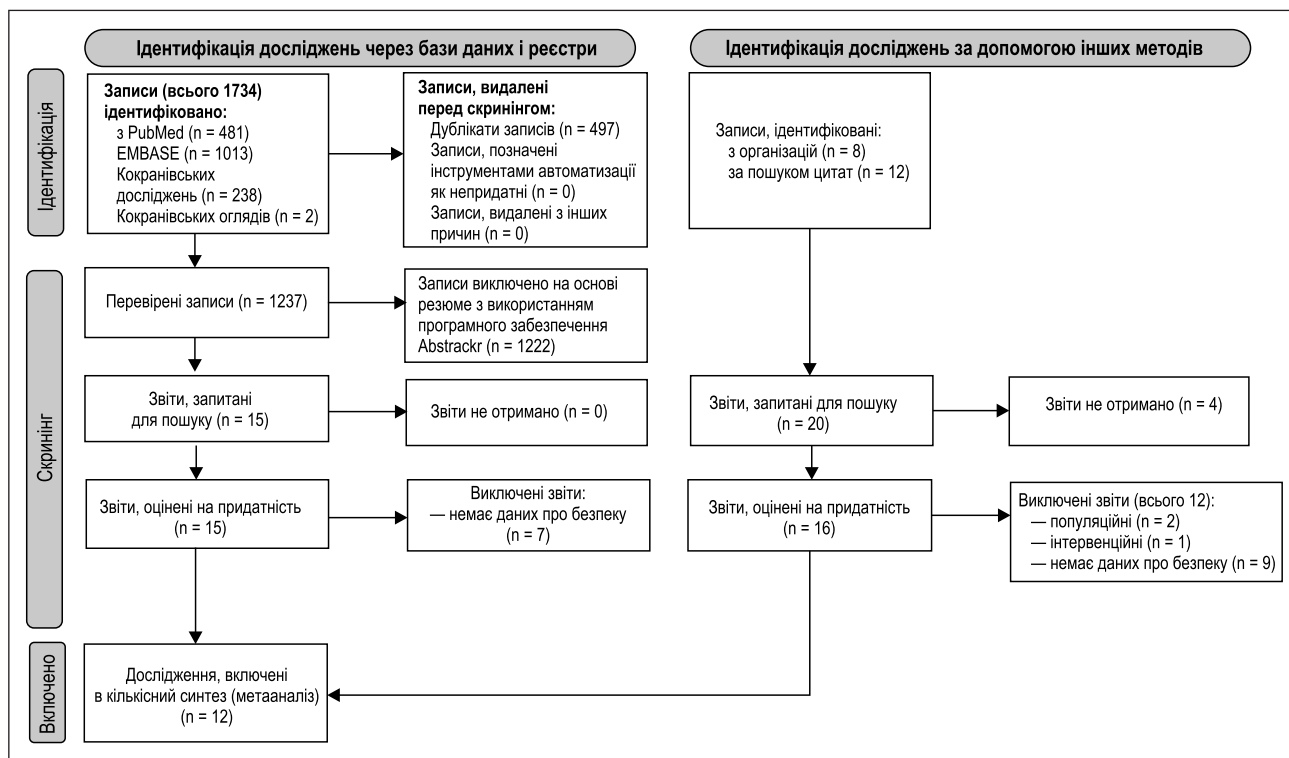


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA, що висвітлює процес відбору досліджень

Таблиця 1. Опис досліджень і популяцій, включених до офіційного аналізу

Перший автор та рік	Кількість учасників ³	Режим застосування Церебролізину	Режим застосування препарату порівняння	Початок застосування препарату	Кінцева точка	Країни	Base-line NIHSS
Ladurner, 2005 [21]	n = 146	50 мл/д протягом 121 дня	Плацебо (0,9% фізрозчин)	Протягом 24 год	CNS на 21-й день	Австрія, Чехія, Угорщина	CNS ¹ 6,9 ¹ 6,7 ¹ NIHSS ⁹ , 2 ⁵ 9,6 ⁵
Skvortsova, 2004 [22]	n = 60	10 або 50 мл/д протягом 10 днів	Плацебо (0,9% фізрозчин)	Протягом 24 год	Оцінка розміру інфаркту мозку на MPT на 30-й день	Росія, Румунія	13,1 ^{1,4} 12,6 ¹
		+ 100 мг АСК на день 10 днів					
		+ 250 мг АСК на день 90 днів + пен-токсифілін (1–21-й дні: 200 мг/д; 22–90-й дні: 800 мг/д)					
Shamalov, 2010 [23]	n = 47	50 мл/д протягом 10 днів	Плацебо (0,9% фізрозчин)	Протягом 24 год	Оцінка розміру інфаркту мозку на MPT на 30-й день	Росія	7,7 ¹ 8,6 ¹
		+ 100 мг АСК на день 10 днів					
Gharagozli, 2017 [17]	n = 100	1–7-й дні: 30 мл/д; 2–4-й тижні: 10 мл/д, 5 днів на тиж-день	Плацебо (0,9% фізрозчин)	Протягом 18 год	NIHSS на 30-й день	Іран	9,1 ¹ 11,1 ¹
		+ базисна терапія					
Heiss, 2012 [18]	n = 1070	30 мл/д 10 днів	Плацебо (0,9% фізрозчин)	Протягом 12 год	Комплексна оцінка за NIHSS, mRS, BI на 90-й день	Китай, Гонконг, Південна Корея, М'янма	9 ² 9 ²
		+ 100 мг АСК на день 90 днів					
Lang, 2013 [19]	n = 119	30 мл/д 10 днів	Плацебо (0,9% фізрозчин)	Одразу після інфузії rt-PA	mRS на 90-й день	Австрія, Хорватія, Чехія, Словаччина, Словенія	12,3 ¹ 11,0 ¹
		+ rt-PA через 60 хв		Протягом 3 год			
Amiri-Nikpour, 2014 [24]	n = 46	30 мл/д 10 днів	Плацебо	У проміжку 6–24 год	NIHSS на 30, 60, 90-й день	Іран	14 ² 14 ²
		+ 100 мг АСК					
Muresanu, 2016 [9]	n = 208	30 мл/д 21 день	Плацебо	У проміжку 24–72 год	ARAT на 90-й день	Румунія, Україна, Польща	9,1 ¹ 9,2 ¹
		+ базисна терапія					
Guekht, 2015 [20]	n = 240	30 мл/д 21 день	Плацебо	У проміжку 24–72 год	ARAT на 90-й день	Росія	7,5 ¹ 6,8 ¹
Chang, 2016 [25]	n = 70	30 мл/д 21 день	Плацебо (0,9% фізрозчин)	Протягом 7 діб	FMA-T на 29-й день	Корея	8,4 ¹ 7,0 ¹
Xue, 2016 [26]	n = 84	30 мл/д 10 днів	Плацебо NBP	Протягом 12 год	NIHSS і BI на 30-й день	Китай	13,3 ¹ 12,7 ¹
		+ базисна терапія					
Stan, 2017 [10]	n = 84	30 мл/д 10 днів	Плацебо	Протягом 48 год	NIHSS на 30-й день	Румунія	8,9 ¹ 7,8 ¹

Примітки: ¹ – середні показники (Церебролізін vs плацебо); ² – медіани (Церебролізін vs плацебо); ³ – усі рандомізовані групи; ⁴ – група застосування Церебролізину в дозі 50 мл; ⁵ – показники за NIHSS недоступні; NIHSS вираховували із CNS, використовуючи перевірену модель перетворення [27].

смерті від усіх причин (RR = 0,9) [15]. Однак для СПП і нефатальних СПП вони включили лише чотири дослідження. Щодо летальної СПП вищезгадане дослідження включало лише аналіз трьох досліджень, хоча інформація щодо летальної СПП була доступна загалом у шести дослідженнях, а інформація про СПП була доступна для чотирьох досліджень. Gharagozli et al. у 2017 році оцінювалися нефатальні СПП і не оцінювалися фатальні СПП (незважаючи на одну смерть в групі Церебrolізину та дві смерті в групі плацебо) [17]. Причина такого підходу може полягати в тому, що «всі смерті сталися протягом семиденного періоду гострої фази після інсульту через тяжкість інсульту». Gharagozli et al. пише в статті: «Троє пацієнтів померли в гострій фазі через тяжкість інсульту». Для узгодженості виключення таких пацієнтів з аналізу летальної СПП зазвичай

вимагає подібного підходу для нефатальної СПП. Тому ми стверджуємо, що в дослідженні Ziganshina et al. у 2020 році при оцінці летальних СПП проти нефатальних СПП було два ключових обмеження, які офіційно не розглядаються в огляді: 1) зменшення аналізу летальних СПП до досліджень лише з інформацією про нефатальні СПП; 2) виключення одного дослідження з аналізу фатальних СПП без визначення загального правила, щоб описати відбір як особливу підмножину із загальної популяції летальних СПП.

У наш метааналіз безпеки ми включили 12 досліджень, які надають детальну інформацію про СПП. У всіх дослідженнях про летальні й нефатальні СПП чітко повідомлялося як таких в первинних джерелах. У деяких дослідженнях були лише летальні випадки і відсутні жодні інші СПП (нелетальні = 0). В одному

Таблиця 2. Демографічні характеристики досліджень, включених в аналіз

Дослідження	Вік (середнє значення; SD)		Чоловіча стать (n; %)	
	Церебrolізін	Плацебо	Церебrolізін	Плацебо
Ladurner, 2005 [21]	65; 1,17	65; 1,32	47; 60,3	38; 55,9
Skvortsova, 2004 [22]	Вік 45–85 років		Н/д	
Shamalov, 2010 [23]	Вік 45–85 років		Н/д	
Gharagozli, 2017 [17]	69,0; 10,7	66,5; 12,2	27; 54	26; 52
Heiss, 2012 [18]	65,0; 12,22	65,6; 11,71	314; 59,6	326; 62,4
Lang, 2013 [19]	65,6; 11,30	67,0; 10,56	40; 66,7	37; 62,7
Amiri-Nikpour, 2014 [24]	60; 9,6	60,1; 10	12; 51,2	10; 47,6
Muresanu, 2016 [9]	64,9; 9,8	63,0; 10,6	70; 67,3	63; 60,6
Guekht, 2015 [20]	63,8		59,7 %	
Chang, 2016 [25]	64,7; 10,1	63,0; 10,6	29; 82,9	24; 72,7
Xue, 2016 [26]	66,5; 8,1	68,4; 4,2	9; 45	10; 50
Stan, 2017 [10]	62,96; 10,9	65,23; 11,1	19; 63,3	20; 66,5

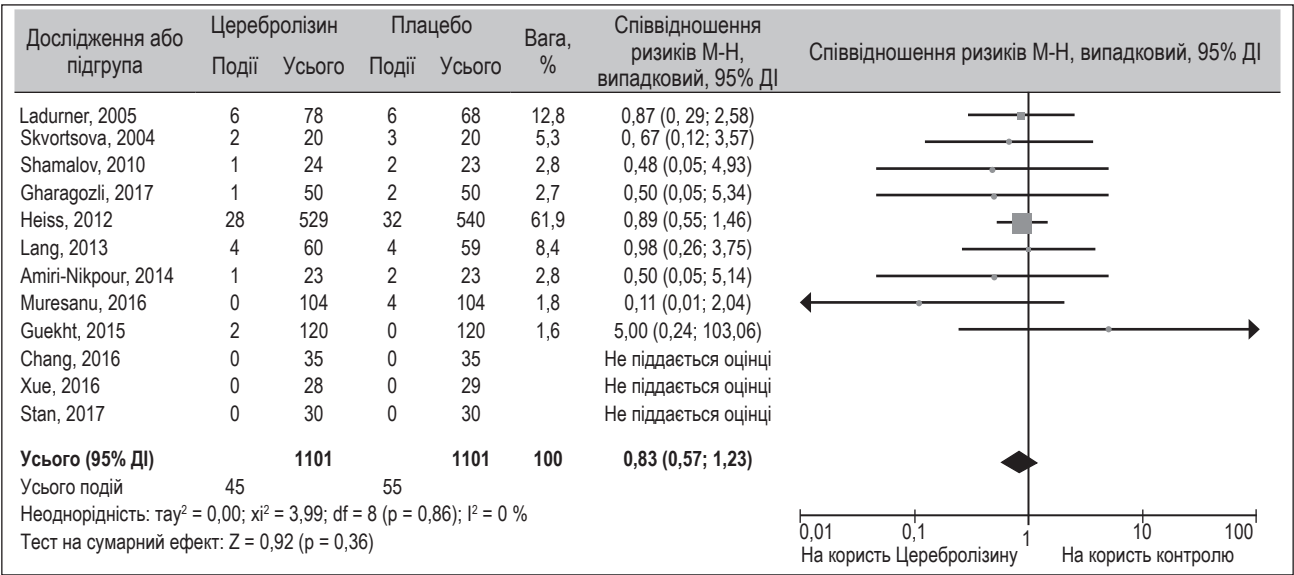


Рисунок 2. Смерті (з усіх причин); порівняння Церебrolізину з плацебо, популяція безпеки, випадкові ефекти, М-Н, співвідношення ризиків

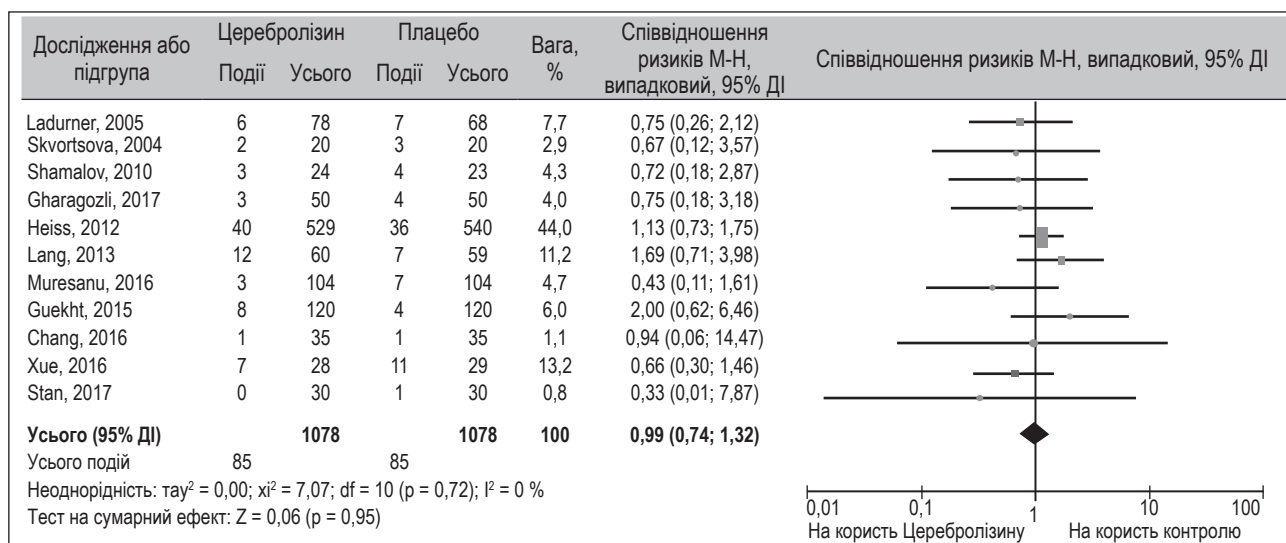


Рисунок 3. Серйозні побічні події (пацієнти з принаймні одною СПП); порівняння Церебралізіну з плацебо в популяції безпеки, випадкові ефекти, М-Н, співвідношення ризиків

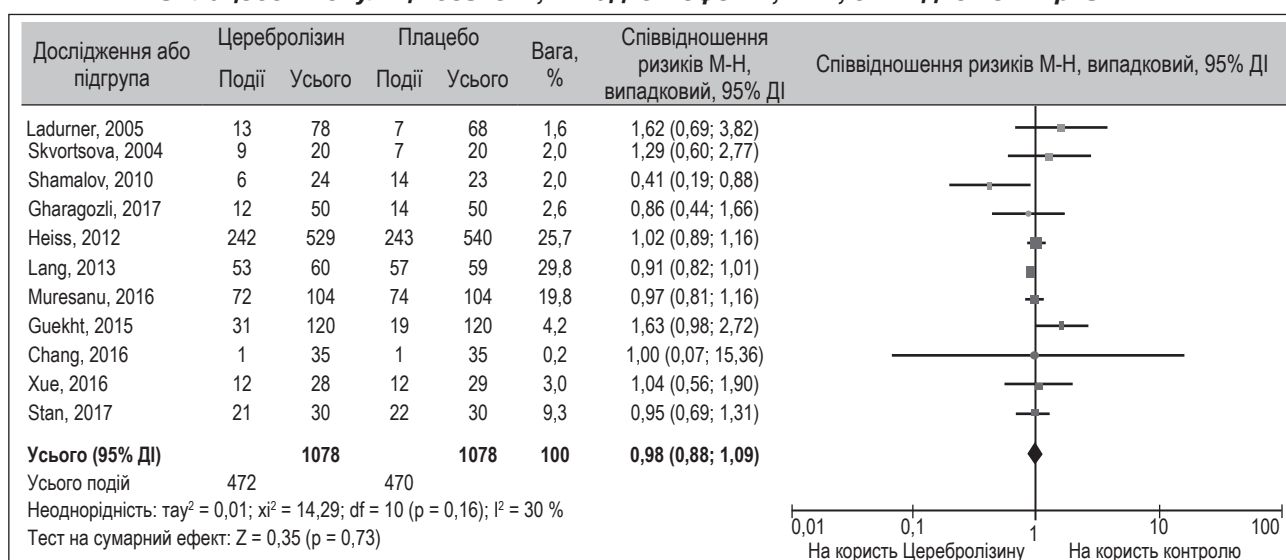


Рисунок 4. Побічні події (пацієнти з принаймні одною ПП); порівняння Церебралізіну з плацебо в популяції безпеки, випадкові ефекти, М-Н, співвідношення ризиків

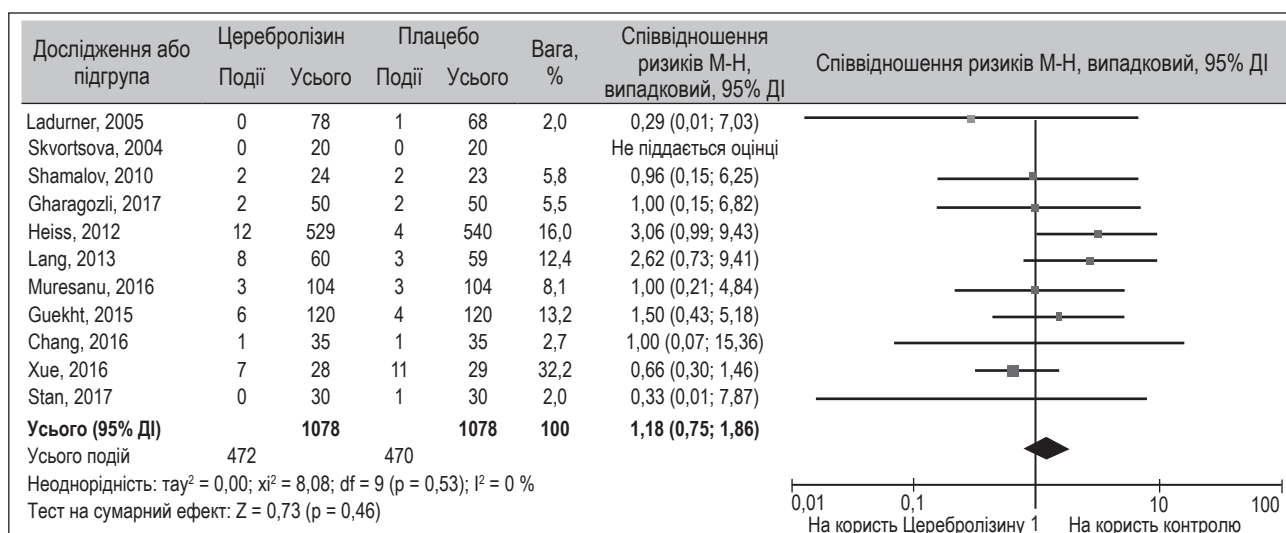


Рисунок 5. Нефатальні серйозні побічні події (пацієнти з принаймні одною НФСПП); порівняння Церебралізіну з плацебо в популяції безпеки, випадкові ефекти, М-Н, співвідношення ризиків

дослідженні не було інформації про СПП [24]. Визначення СПП не пов'язується з передбачуваною причиною побічної події (наприклад, «продовження існуючої госпіталізації» визнається як СПП незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з основним захворюванням). Крім того, час виникнення не відіграє жодної ролі в класифікації СПП, за винятком випадків, коли подія сталася протягом періоду дослідження ефектів препарату на людях. Частиною обмежувальних факторів цього метааналізу є висока неоднорідність досліджень щодо початкової тяжкості інсульту: медіани за NIHSS досягали від 7 до 14. Стратифікований аналіз досліджень, у яких був інсульт легкого ступеня (NIHSS < 8), проти досліджень з інсультом помірної тяжкості (NIHSS > 8) не дав ознак впливу на результати безпеки (усі взаємодії $p > 0,8$), за од-

ним винятком: у разі інсульту легкого ступеня проти інсульту помірної тяжкості тест на відмінності підгруп щодо пацієнтів із принаймні одним побічним ефектом вказав помірну гетерогенність ($I^2 = 63,6 \%$, $p = 0,10$), з нижчими співвідношеннями ризику на користь Церебролізину в підгрупі інсульту помірної тяжкості ($RR = 0,95$; $p = 0,33$), порівняно з вищими співвідношеннями ризику в підгрупі інсульту легкого ступеня ($RR = 1,26$; $p = 0,16$). Іншим обмеженням є недостатня інформація з деяких із включених досліджень, незважаючи на особливі запити авторам щодо надання додаткової інформації, а також відсутність більш тривалих поздовжніх спостережень безпеки (6 місяців, 1 рік), які були недоступні в рандомізованих клінічних дослідженнях. Це слід враховувати в рамках планів майбутніх досліджень.

Таблиця 3. Результати аналізу чутливості підгруп. Коефіцієнти ризику оцінки ефекту обчислюються за допомогою методу Мантеля – Гензеля (випадковий, 95% довірчий інтервал)

Вибір-ка/по-казники	Усі дослідження	Доза Церебролізину 20–30 мл			Доза Церебролізину 50 мл		Початок застосування		Доступні дослідження online
		Усі	< 20 днів	≥ 20 днів	Усі	< 20 днів	≤ 24 год	> 24 год	
Летальні випадки									
№ дослідження	12	9	5	3	3	3	8	4	11
Розмір вибірки	2202	1969	1351	518	233	233	1624	578	1962
Оцінка ефекту	0,83 (0,57; 1,23)	0,86 (0,55; 1,33)	0,88 (0,56; 1,39)	0,73 (0,02; 30,67)	0,75 (0,32; 1,76)	0,75 (0,32; 1,76)	0,84 (0,57; 1,25)	0,73 (0,02; 30,67)	0,81 (0,55; 1,20)
СПП									
№ дослідження	11	8	4	3	3	3	7	4	10
Розмір вибірки	2154	1923	1305	518	233	233	1578	578	1914
Оцінка ефекту	0,99 (0,74; 1,32)	1,05 (0,77; 1,43)	1,07 (0,75; 1,54)	0,98 (0,34; 2,87)	0,72 (0,34; 1,52)	0,72 (0,34; 1,52)	1,00 (0,73; 1,36)	0,92 (0,38; 2,23)	0,95 (0,70; 1,28)
ПП									
№ дослідження	11	8	4	3	3	3	7	4	10
Розмір вибірки	2156	1923	1305	518	233	233	1578	578	1916
Оцінка ефекту	0,98 (0,88; 1,09)	0,97 (0,89; 1,05)	0,95 (0,88; 1,03)	1,18 (0,74; 1,86)	0,94 (0,40; 2,17)	0,94 (0,40; 2,17)	0,96 (0,83; 1,10)	1,05 (0,84; 1,31)	0,96 (0,89; 1,03)
НФСПП									
№ дослідження	11	8	4	3	3	3	7	4	10
Розмір вибірки	2156	1923	1305	518	233	233	1578	578	1916
Оцінка ефекту	1,18 (0,75; 1,86)	1,25 (0,77; 2,03)	1,41 (0,52; 3,81)	1,25 (0,50; 3,13)	0,71 (0,14; 3,55)	0,71 (0,14; 3,55)	1,28 (0,64; 2,57)	1,13 (0,47; 2,72)	1,14 (0,70; 1,85)

Основною перевагою цієї статті є включення найбільшої на сьогодні кількості досліджень з використання Церебролізину в пацієнтів з інсультом, які включають загалом 12 рандомізованих подвійних сліпих досліджень. Важливою перевагою є включення додаткового матеріалу, який за запитом надавався авторами оригінальних досліджень, якщо публікації з узагальненими розділами безпеки не надавали достатньо даних для всіх цікавих результатів безпеки. Це проблема, з якою стикаються багато таких досліджень. Отже, можна було отримати максимум даних щодо безпеки. Іншою сильною стороною є однорідність результатів безпеки в усіх аналізах чутливості, що підтверджує основний результат і демонструє надійність результатів безпеки на всіх шляхах аналізу.

Цей комплексний метааналіз безпеки показує дуже добрий профіль безпеки для пацієнтів, які отримували Церебролізин після гострого ішемічного інсульту, порівняно з плацебо. Хоча жоден з аналізів не надав доказів щодо безпеки, спостерігалася тенденція до переваги Церебролізину в високих дозах і при інсульті помірної тяжкості в плані зменшення частоти серйозних побічних ефектів. Бажано провести подальші рандомізовані клінічні дослідження, щоб надати додаткові докази на основі більшої тривалості спостережень і змішаних або повторюваних циклів лікування. Крім того, розвиток досліджень ефективності також сприятиме посиленню чинності поточних тверджень щодо безпеки Церебролізину.

Список літератури

1. Gorelick P.B. *The Global Burden of Stroke: Persistent and Disabling*. *Lancet Neurol*. 2019. 18. 417-418.
2. Markus H.S., Brainin M. COVID-19 and Stroke — A Global World Stroke Organization Perspective. *Int. J. Stroke*. 2020. 15. 361-364.
3. Gache K., Leleu H., Nitenberg G., Woimant F., Ferrua M., Minvielle E. Main Barriers to Effective Implementation of Stroke Care Pathways in France: A Qualitative Study. *BMC Health Serv. Res*. 2014. 14. 95.
4. Brainin M. Cerebrolysin: A Multi-Target Drug for Recovery after Stroke. *Expert Rev. Neurother*. 2018. 18. 681-687.
5. Muresanu D.F., Strilciuc S., Stany A. Current Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke: Challenges and Opportunities. *CNS Drugs*. 2019. 33. 841-847.
6. Muresanu D.F. Neuromodulation with Pleiotropic and Multimodal Drugs — Future Approaches to Treatment of Neurological Disorders. In *Proceedings of the Brain Edema XIV*. Czernicki Z., Bathmann A., Ito U., Katayama Y., Kuroiwa T., Mendelow D., Eds.; Vienna, Austria: Springer, 2010. P. 291-294.
7. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M., Gheorghita E., Florian S.I., Stan H., Blaga A., Ianovici N., Iencean S.M., Turliuc D. et al. A Retrospective, Multi-Center Cohort Study Evaluating the Severity-Related Effects of Cerebrolysin Treatment on Clinical Outcomes in Traumatic Brain Injury. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2015. 14. 587-599.
8. Taylor E.M. The Impact of Efflux Transporters in the Brain on the Development of Drugs for CNS Disorders. *Clin. Pharm*. 2002. 41. 81-92.
9. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Bajenaru O., Popescu C.D., Vester J.C., Rahlfs V.W., Doppler E., Meier D., Moessler H. et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016. 47. 151-159.
10. Stan A., Birlle C., Blesneag A., Iancu M. Cerebrolysin and Early Neurorehabilitation in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study. *J. Med. Life*. 2017. 10. 216-222.
11. Beghi E., Binder H., Birlle C., Bornstein N., Diserens K., Groppe S., Homberg V., Lisnic V., Pugliatti M., Randall G. et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies Guideline on Pharmacological Support in Early Motor Rehabilitation after Acute Ischaemic Stroke. *Eur. J. Neurol*. 2021. 28. 2831-2845.
12. Platz T. Rehabilitative Therapy for Arm Paresis Following a Stroke. 2020. Available online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html> (accessed on 10 October 2021).
13. Teasell R., Hussein N., Mirkowski M., Vanderlaan D., Saikaley M., Longval M., Iruthayarajah J. *Stroke Rehabilitation Clinician Handbook*. 2020. Available online: http://www.ebrsr.com/sites/default/files/EBRSR%20Handbook%20Chapter%204_Upper%20Extremity%20Post%20Stroke_ML.pdf (accessed on 10 October 2021).
14. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J., Heiss W.-D., Gusev E., Homberg V., Rahlfs V.W., Bajenaru O., Popescu B.O., Muresanu D. Safety and Efficacy of Cerebrolysin in Early Post-Stroke Recovery: A Meta-Analysis of Nine Randomized Clinical Trials. *Neurol. Sci*. 2018. 39. 629-640.
15. Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for Acute Ischaemic Stroke. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016. 12. CD007026.
16. Strilciuc S. Safety of Cerebrolysin for Neurorecovery after Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Twelve Randomized-Controlled Trials. *OSF Registry*. 2021.
17. Gharagozli K., Harandi A.A., Houshmand S., Akbari N., Muresanu D.F., Vester J., Winter S., Moessler H. Efficacy and Safety of Cerebrolysin Treatment in Early Recovery after Acute Ischemic Stroke: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Multicenter Clinical Trial. *J. Med. Life*. 2017. 10. 153-160.
18. Heiss W.-D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators Cerebrolysin in Patients with Acute Ischemic Stroke in Asia: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *Stroke*. 2012. 43. 630-636.
19. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D.; Lyse Study Group. A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial about Safety and Efficacy of Combined Treatment with Alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in Acute Ischaemic Hemispheric Stroke. *Int. J. Stroke*. 2013. 8. 95-104.
20. Guekht A., Vester J., Heiss W.-D., Gusev E., Hoemberg V., Rahlfs V.W., Bajenaru O., Popescu B.O., Doppler E., Winter S. et al. Safety and Efficacy of Cerebrolysin in Motor Function Recovery after Stroke: A Meta-Analysis of the CARS Trials. *Neurol. Sci*. 2017. 38. 1761-1769.
21. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H., Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective Treatment with Cerebrolysin in Patients with Acute Stroke: A Randomised Controlled Trial. *J. Neural. Transm*. 2005. 112. 415-428.

22. Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Gubskii L.V., Shamalov N.A., Tikhonova I.V., Smychkov A.S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke. *Zhurnal Nevrol. I Psikiatrii Im. S.S. Korsakova*. 2004. 104. 51-55.

23. Shamalov N.A., Stakhovskaia L.V., Burenchev D.V., Kichuk I.V., Tvorogova T.V., Botsina A.I., Smychkov A.S., Kerbikov O.B., Moessler H., Novak P. et al. The effect of cerebrolysin in dosage 50 ml on the volume of lesion in ischemic stroke. *Zhurnal Nevrol. I Psikiatrii Im. S.S. Korsakova*. 2010. 110. 34-37.

24. Amiri-Nikpour M.R., Nazarbaghi S., Ahmadi-Salmasi B., Mokari T., Tahamtan U., Rezaei Y. Cerebrolysin Effects on Neurological Outcomes and Cerebral Blood Flow in Acute Ischemic Stroke. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014. 10. 2299-2306.

25. Chang W.H., Park C., Kim D.Y., Shin Y.-I., Ko M.-H., Lee A., Jang S.Y., Kim Y.-H. Cerebrolysin Combined with Rehabil-

tation Promotes Motor Recovery in Patients with Severe Motor Impairment after Stroke. *BMC Neurology*. 2016. 16. 31.

26. Xue L.-X., Zhang T., Zhao Y.-W., Geng Z., Chen J.-J., Chen H. Efficacy and Safety Comparison of DL-3-n-Butylphthalide and Cerebrolysin: Effects on Neurological and Behavioral Outcomes in Acute Ischemic Stroke. *Exp. Ther. Med.* 2016. 11. 2015-2020.

27. Nilanont Y., Komoltri C., Saposnik G., Cote R., Di Legge S., Jin Y., Prayoonwiwat N., Pongvarin N., Hachinski V. The Canadian Neurological Scale and the NIHSS: Development and Validation of a Simple Conversion Model. *Cereb. Dis.* 2010. 30. 120-126.

28. Popa-Wagner Dietary Habits, Lifestyle Factors and Neurodegenerative Diseases. Available online: <https://www.nrronline.org/article.asp?issn=1673-5374;year=2020;volume=15;issue=3;spage=394;epage=400;aulast=Popa%2DWagner> (accessed on 3 December 2021).

Оригінал статті надрукований у *Pharmaceuticals*. 2021. 14. 1297; <https://doi.org/10.3390/ph14121297> ■

Stefan Strilciuc¹, László Vécse², Dana Boering³, Aleš Pražnikar⁴, Oliver Kaut⁵, Peter Riederer^{6, 7}, Leontino Battistin⁸

¹Department of Neuroscience, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

²Department of Neurology, University of Szeged, Szeged, Hungary

³SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen, Bad Wimpfen, Germany

⁴Institute for Neurological Sciences, Queen Elisabeth University, Glasgow, Ireland

⁵Department of Neurology, University of Bonn, Bonn, Germany

⁶Clinic and Polyclinic for Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Germany

⁷Department of Psychiatry, University Southern Denmark, Odense, Denmark

⁸Department of Neurosciences, University of Padova, Padova, Italy

Safety of Cerebrolysin for neurorecovery after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of twelve randomized-controlled trials

Abstract. We performed a systematic search and meta-analysis of available literature to determine the safety profile of Cerebrolysin in acute ischemic stroke, filling existing safety information gaps and inconsistent results. We searched EMBASE, PubMed, and Cochrane Database of Systematic Reviews and clinical trials up to the end of February 2021. Data collection and analysis were conducted using methods described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. All safety outcomes were analyzed based on risk ratios and their 95% confidence intervals. The metaanalysis pooled 2,202 patients from twelve randomized clinical trials, registering non-statistically significant ($p > 0.05$) differences between Cerebrolysin and pla-

cebo throughout main and subgroup analyses. The lowest rate of serious adverse events, as compared to placebo, was observed for the highest dose of Cerebrolysin (50 mL), highlighting a moderate reduction (risk ratio = 0.6). We observed a tendency of superiority of Cerebrolysin regarding serious adverse events in high dose treatment courses for moderate-severe ischemic stroke, suggesting some effect of the agent against adverse events. This comprehensive safety meta-analysis confirms the safety profile for patients treated with Cerebrolysin after acute ischemic stroke, as compared to placebo.

Keywords: ischemic stroke; safety; Cerebrolysin; neurorehabilitation

Шановні колеги!



У видавництві «Медицина» на початку 2023 року вийде друком національний підручник «Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога» (п'яте видання, перероблене і доповнене) за редакцією доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії України І.С. Зозулі та доктора медичних наук А.О. Волосовця.

Підручник видається вже понад двадцять років і за цей час зазнав істотних змін. П'яте видання осучаснено, суттєво перероблено й доповнено.

У підручнику розглянуто всі невідкладні стани, відомі медичній науці. Висвітлено нові методи, способи і технології в діагностиці й наданні екстреної медичної допомоги в хірургії, кардіології, неврології, стоматології, нейрохірургії, оториноларингології, травматології, при опікових захворюваннях, отруєннях, в офтальмології і фтизіатрії.

У п'яте видання включено нові розділи, у яких:

- розглянуто невідкладні стани в неонатології;
- наведено сучасні аспекти організації та функціонування системи екстреної медичної допомоги за надзвичайних ситуацій і в умовах воєнного стану;
- осучаснено відповідно до вимог доказової медицини етіологію, патогенез, діагностику й лікування різних

неврологічних захворювань на догоспітальному і ранньому госпітальному етапах.

Книга отримала багато схвальних відгуків у провідних фахових виданнях, а також серед викладачів і лікарів-практиків різних спеціальностей.

Це видання буде особливо корисним для лікарів екстреної медичної допомоги, військових лікарів, хірургів, нейрохірургів, які щоденно надають екстрену (догоспітальну) і невідкладну (госпітальну) медичну допомогу, а також для лікарів усіх спеціальностей, студентів медичних закладів і всіх, хто бажає отримати знання з надання екстреної медичної допомоги, особливо в надзвичайних ситуаціях, на полі бою і на етапах евакуації.

Книгу можна буде придбати в книгарні «Абзац» (м. Київ, вул. Стрілецька, 28 (вхід із двору), ст. метро «Золоті ворота»; тел.: 235-49-25, моб.: +38-050-336-86-08; e-mail: med@society.kiev.ua) або в інтернет-магазині: <https://www.medpublish.com.ua>.

Попередній продаж підручника «Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога» зі знижкою 20 % з 14.10.22 по 28.11.22 р. за ціною 1032 грн (повна вартість — 1290 грн) в інтернет-магазині. Доставка здійснюватиметься безкоштовно після виходу книги друком 28.11.2022 року. ■

КОНТРОЛЮЙ СВІЙ СТРЕС



щоб він
не контролював тебе

СОНРІЗА ПРО САЛЮТ

ПРИ ПІДВИЩЕНОМУ ПСИХОЕМОЦІЙНОМУ НАВАНТАЖЕННІ

- МАЄ ЗАСПОКІЙЛИВІ ВЛАСТИВОСТІ - СПРІЯЄ НОРМАЛІЗАЦІЇ СНУ - ПІДВИЩЕННЮ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ -
НОРМАЛІЗАЦІЇ ФУНКЦІОНУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Скорочені рекомендації щодо застосування СОНРІЗА ПРО САЛЮТ: може бути рекомендована як додаткове джерело біологічно активних речовин при підвищеному психоемоційному навантаженні. Сприяє нормалізації функціонування серцево-судинної системи, запобігає розвитку аритмії, сприяє помірному зниженню артеріального тиску, нормалізації сну, підвищенню працездатності. Має м'які заспокійливі властивості. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Перед вживанням рекомендовано отримати консультацію лікаря. **Протипоказання:** період вагітності і лактації, індивідуальна непереносимість компонентів, дитячий вік, знижений тиск. **Не є лікарським засобом.** Виробник: ТОВ «Нутрімед», 03150, Україна, м. Київ, вул. Предславинська, 43/2. Адреса потужностей виробництва: Україна, 20741, Черкаська обл., Черкаський район, с. Сунки, вул. Центральна, 1. Заявник/Імпортёр (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «БФК»САЛЮТАРИС». Юридична адреса: Україна, 01042, м. Київ, бульвар Дружби Народів, 9. Поштова адреса: 01032, м. Київ, а/с 57; тел. +38(044)290-77-99. З повним текстом рекомендацій щодо застосування СОНРІЗИ ПРО САЛЮТ можна ознайомитися в кожній упаковці продукту. Інформацію підготовлено: жовтень 2022 р.

SALUTARIS

УДК 613.79:616.8-009.836

Орос М.М.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Гіпно́с не любить Пана

Резюме. Статтю присвячено одному з найчастіших розладів у сучасних пацієнтів — порушенням сну. Докладно розглянуті можливі причини інсомнії, приділено увагу стресу й психоемоційним навантаженням як одній з найпоширеніших її причин, що особливо актуально нині для більшості населення України. Подані рекомендації щодо призначення комбінованого засобу Сонріза Про Салют пацієнтам з розладами сну і підвищеною тривожністю.

Ключові слова: сон; інсомнія; тривога; депресія; лікування

Сон — основна біологічна вимога, критично важлива для здоров'я і довголіття людини. Сон має динамічні цілющі властивості. Він забезпечує здоровий стан мозку й збереження когнітивних функцій, метаболічних процесів в організмі, сприяє імунітету, фізіологічному стану серцево-судинної системи, емоційному здоров'ю і регулюванню настрою.

Інсомнія (безсоння) — повторювані порушення ініціації, тривалості, консолідації або якості сну, що трапляються, незважаючи на наявність достатньої кількості часу і умов для сну, і проявляються порушеннями денної діяльності різного виду: сонливістю, втратою енергії, дратівливістю і пригніченим настроєм, що може стати причиною збільшення ризику дорожньо-транспортних пригод, призвести до проблем з увагою і навчанням.

Гіпно́с — бог сну, Морфей — бог сновидінь, Пан — бог тривоги. Сон і сновидіння — це зовсім різні речі. І якщо Морфей може любити Пана, то Гіпно́с Пана не любить. Тому найкращий сон — це сон без сновидінь. Коли ми пробуджуємося у фазі швидкого сну, то пам'ятаємо сни, а якщо сновидінь немає, то це нормальний сон.

Циркадний ритм є природним внутрішнім процесом, який регулює цикл «сон — неспання» і повторюється приблизно кожні 24 години. Цей ритм впливає на процес сну, неспання, метаболізм, відчуття голоду, рівень енергії через нейропептиди і нейротрансмітери, у тому числі через гормони мелатонін і кортизол. Також у багатьох дослідженнях доведена роль ендогенного

нуклеозиду аденозину в регуляції сну. Аденозин є побічним продуктом обміну речовин у клітинах, який починає виділятися в активний період людини і збільшуватися протягом дня. Він зменшує мозкову активність, змушує нас відчувати сонливість. Блокування аденозину відбувається через аденозинові рецептори кофеїном. Під час дрімоти відбувається очищення організму від аденозину і зниження артеріального тиску, що важливо для охорони праці й обумовлює її продуктивність.

Згідно з висновками Американської академії медицини сну [1], для підтримки оптимального здоров'я і гарного самопочуття будь-яка людина старше від 18 років повинна спати не менше за 7–9 год на добу. Однак 33 % людей сплять менше за 6 год на ніч. Як правило, вони відчують себе втомленими і сонливими, у них знижується розумова пильність, координація рук і очей, підвищується ризик ожиріння, цукрового діабету, захворювань серця, знижується концентрація уваги й зосередженість, спостерігається мікросон.

Крім того, позбавлення сну знижує здатність вивчати нову інформацію, зменшує енергію для вправ, супроводжується підвищенням артеріального тиску, скорочує тривалість життя.

Причинами порушення сну можуть бути проблеми з правильним положенням хребта й щелепи, гормональні коливання, старіння, травми. Також безсоння може викликатися апное сну, ліками, серцево-судинними захворюваннями, дисбактеріозом, порушенням здоров'я зубів, травлення, імунітету, ендотелію, печінки, психічними розладами. Воно може виникати внаслідок болю і

запалення, дії токсинів, дисфункції гіпоталамо-гіпофізарної системи, стресу, екологічних факторів.

Порушення сну має статевий відтінок [2]. Так, у жінок причинами поганого сну найчастіше є припливи, судоми, біль, депресія, румінні думки, дієта, у чоловіків — апное сну і порушення циркадного ритму.

Скарги на поганий сон із суб'єктивними наслідками наступного дня щонайменше 3 рази на тиждень протягом 3 місяців або більше мають 4–10 % усього населення. 74 % хворих з безсонням зараз мають безсоння протягом 1 року, у 13 % розвивається велика депресія протягом року, у 46 % безсоння зберігається протягом двох-трьох років спостереження [3].

Найбільш частими причинами інсомнії є порушення гігієни сну (пізній відхід до сну, раннє пробудження, недостатність сну, нерегулярний сон, неправильне харчування, гіподинамія); зміни в навколишньому середовищі (зміна часового поясу, змінна робота з порушенням циклічного ритму сну і неспання); органічне ураження структур мозку, що беруть участь у регуляції циклу «сон — неспання» (пухлини, запальні захворювання); соматичні й нейроендокринні захворювання (артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, обструктивні захворювання легенів, гіпертиреоз); психічні захворювання невротичного і психотичного рівня.

Однак найчастіше причиною порушень сну є адаптаційна інсомнія — розлад сну, що виникає на тлі гострого стресу, конфлікту або зміни оточення. Унаслідок цього підвищується загальна активність нервової системи, що спричиняє порушення входження в сон при вечірньому засинанні або після нічних пробуджень. При цій формі порушень сну можна з великою впевненістю встановити їх причину. Тривалість адаптаційної інсомнії не перевищує 3 місяця.

Однією з причин психофізіологічної інсомнії є вплив алкоголю на сон. Спочатку алкоголь дає седативний ефект і може викликати сомнолентність, але залежність від алкоголю надалі призводить до порушення сну. Відомо, що алкоголь пригнічує REM-фазу сну, дає ефект відміни вночі, унаслідок чого розвиваються інсомнії.

Синдром уповільненого періоду сну можна відокремити від інших форм безсоння. Хворі не можуть заснути в години, необхідні для дотримання відповідного режиму роботи або навчання; зазвичай вони врешті-решт засинають вночі між 2-ю і 6-ю годиною. Однак у тому випадку, коли необхідності дотримуватися суворого режиму немає (наприклад, у вихідні дні, свята і під час відпустки), хворий спить нормально, якщо в нього є можливість лягати спати й вставати в зручний для нього час. У таких людей відзначають нормальну тривалість сну, проте має місце порушення вибору часу сну протягом доби.

За Міжнародною класифікацією порушень сну (ISSD-2) розроблені наступні діагностичні критерії інсомній:

А. Скарги на проблеми з засинанням, глибину сну, надто раннє прокидання або сон, який не задовольняє пацієнта за якістю і не приносить відчуття відпочинку.

В. Указані проблеми виникають у супереч належно створеним умовам для сну.

С. Наявність щонайменше одного симптому, який проявляється протягом дня і спричинений проблемами з нічним сном:

- відчуття втоми й нездужання;
- зниження концентрації, уваги чи пам'яті;
- дезадаптація соціального, професійного чи навчального характеру;
- порушення настрою і дратівливість;
- сонливість протягом дня;
- зниження мотивації, ініціативності чи енергійності;
- надмірна схильність до помилок або нещасних випадків на роботі чи під час водіння автотранспорту;
- відчуття напруження, головний біль чи шлунково-кишкові симптоми у відповідь на відсутність сну;
- загальне занепокоєння або з приводу проблем зі сном.

Лікування інсомній необхідно починати зі збору анамнезу, який дозволяє виявити такі причини ситуаційного безсоння, про які не знає навіть сам хворий. Це допомагає пацієнту змінити щось у своєму житті, і сон налагоджується. Іноді лікарю досить сказати хворому, що можливо без шкоди для здоров'я трошки не поспати: краще почитати книгу, послухати спокійну музику, подивитися фільм по телевізору, ніж мучити себе безплідними думками про те, що «необхідно заснути».

Хворий заспокоюється, і, якщо тільки він не спить вдень, з часом накопичується втома і відновлюється нормальний нічний сон. Іноді корисними є прості поради щодо підготовки до сну:

- не лягайте і не намагайтеся заснути, якщо не хочете спати;
- намагайтеся не спати вдень, навіть якщо хочеться;
- не лягайте занадто рано;
- дотримуйтеся режиму харчування (не переїдайте перед сном, але і не лягайте спати на порожній шлунок). Після 16:00 не вживайте напоїв з кофеїном (шоколад, кава, чай, тонізуючі напої);
- хоча б 2–3 рази на тиждень займайтеся фізичними вправами, у той же час уникайте інтенсивних навантажень за 4–5 год до сну. Корисно ввечері прогулятися пішки, прийняти теплу ванну, зробити масаж, дихальну гімнастику (при цьому дихання має бути повільним, глибоким, черевним) — це діє заспокоїливо.

Формується нефармакологічний метод контролю стиmulів, заснований на припущенні, що інсомнія пов'язана з формуванням неправильного умовного рефлексу на ті параметри часу і фактори навколишнього середовища, які в нормі повинні, навпаки, провокувати сон [6]. Даний метод поведінкової терапії спрямований на переасоціацію ліжка як місця для сну і особливо ефективний при інсомнії, пов'язаній із проблемним засинанням.

У процесі терапії за допомогою методу контролю стимулів хворого інструктують про те, що він повинен покинути спальню в тому випадку, якщо не здатний заснути протягом 20 хвилин. Пацієнт може повернутися в спальню лише тоді, коли буде перебувати в стані вира-

женої сонливості. Причому ця послідовність дій повинна повторюватися протягом ночі стільки разів, скільки буде необхідно.

Пацієнтам заборонено займатися діяльністю, несумісною зі сном, у той час, коли вони знаходяться в ліжку (читання або перегляд телевізора).

Для кращого сну слід уникати їжі приблизно за 3 год до сну, а також їжі, яка заважає спати: алкоголь, кофеїн, жирні, смажені, гострі страви. Сну сприяють: горіхи й насіння, яблуко з горіховим маслом, гарбуз, солодка і біла картопля, біла квасоля, йогурт (з обмеженою кількістю цукру), канталупа, ківі, гарячі напої та чаї.

Дослідження, яке було опубліковано в *Journal of Clinical Sleep*, показало, що людям, які сидять на дієті з високим вмістом цукру і рафінованих вуглеводів, зазвичай потрібно більше часу, щоб заснути, і вони частіше прокидаються вночі. Поганий сон впливає на харчування. Часткове обмеження сну тривалістю менш за 5,5 год на добу збільшує споживання жирів, білків і вуглеводів.

У другому дослідженні було виявлено, що люди, які добре спали ($n = 87$), значно більше дотримувались середземноморської дієти, мали нижчий індекс маси тіла і меншу окружність талії порівняно з пацієнтами, які погано спали і не дотримувалися дієти ($n = 85$) [7].

Крім дієти й психотерапевтичної допомоги, у лікуванні інсомнії важливе місце відводиться рослинним засобам.

Для подолання тривоги можливо призначати сухий екстракт хмелю, ефективна дія якого доведена в дослідженні І. Кугоу (2017) [8]. При використанні сухого екстракту хмелю спостерігалось значне зниження показників тривоги, депресії і стресу DASS-21 після 4 тижнів лікування. При цьому його призначення не викликало жодних істотних змін у масі тіла і складі або ранковому циркулюючому кортизолі, як і при використанні плацебо.

Ксантогулом — це специфічний пивний поліфенол, що міститься тільки в хмелі. Він відомий як антимікробний, антиканцерогенний, протидіабетичний і протизапальний засіб, який також використовують при лікуванні аутизму. Ксантогулом пригнічує неконтрольоване виробництво медіаторів запалення, відповідальних за серцево-судинні захворювання, нейродегенерацію і пухлини. Крім того, вважається, що він обмежує адипогенез і контролює ожиріння, зосереджуючись на основних білках — маркерах адипоцитів (Aggarwal D. et al., 2021) [9].

У метааналізі (Shinjiyo N. et al., 2020) [10], що включав 10 досліджень, проведених з 2000 по 2019 рік, було доведено, що оптимальним засобом для покращання якості сну є *Valeriana officinalis*.

У систематичному огляді (Savage K. et al., 2017) [11] вивчалась ефективність і безпека ГАМК-модуючих фітопрепаратів для лікування тривоги. Було визначено, що серед 10 фітопрепаратів, які пройшли доклінічні дослідження і демонстрували взаємодію з системою ГАМК (кава, валеріана, копійка, хміль, ромашка, гінкго білоба, пасифлора, ашваганда, шоломниця, меліса), найбільша кількість доказів модуляції ГАМК і покращання сну пов'язана з коренем валеріани.

У дослідженні D.L. Zhang (2004) [12] було виявлено, що флавоноїди глоду чинили антиоксидантну дію за рахунок поглинання супероксиду аніону, впливали на біохімічні маркери: збільшували кількість біодоступного NO, знижували концентрацію нітритів/нітратів, рівень фактора некрозу пухлини альфа і ядерного фактора каппа В, підвищували рівень мРНК NOS. Крім того, флавоноїди глоду зменшували апоптоз клітин мозку (цитологічний маркер).

Хміль (60 мг), валеріана (40 мг) і глід (75 мг) входять до складу комбінованого засобу Сонріза Про Салют (БФК «САЛЮТАРИС»), який створений для покращання сну і рекомендований при підвищеному психоемоційному навантаженні. Також Сонріза Про Салют включає екстракт трави пасифлори інкарнатної (70 мг), яка має заспокійливі властивості, сприяє покращанню сну, нормалізації артеріального тиску, допомагає розрідженню крові, нормалізації роботи серця і судин, покращує пам'ять, чинить антидепресивну дію. Екстракт трави пустирника серцевого (собачої кропиви) (*Leonurus cardiaca*) 30 мг стабілізує серцевий ритм і зміцнює міокард, виявляє спазмолітичну дію, знижує артеріальний тиск, сприяє нормалізації рівня холестерину в крові. Меліса лікарська справляє гіпотензивну, заспокійливу дію, сприяє сповільненню серцевих скорочень, має помірні сечогінні властивості.

Усі ці компоненти в сукупності сприяють нормалізації функціонування серцево-судинної і нервової системи і помірного зниженню артеріального тиску, підвищенню працездатності, запобігають розвитку аритмії, мають м'які заспокійливі властивості й покращують сон.

Сонріза Про Салют призначається дорослим пацієнтам по 1–2 капсули двічі на день після їжі, з метою покращання засинання і сну — по 1–2 капсули за 1 годину до сну. Тривалість споживання: 1–4 тижні, у подальшому тривалість споживання узгоджується з лікарем.

Список літератури знаходиться в редакції ■

M.M. Oros

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Hypnos does not like Pan

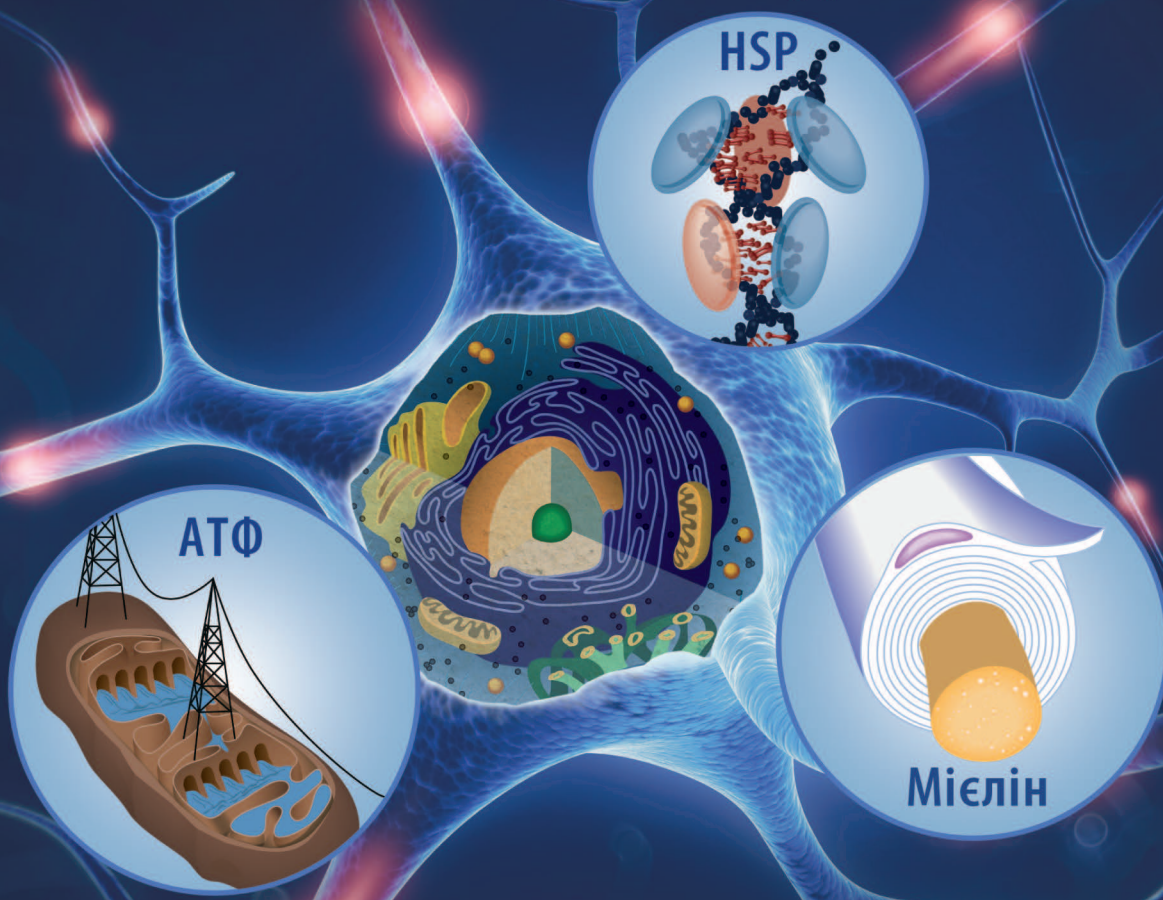
Abstract. The article deals with one of the most frequent disorders in modern patients — sleep disorders. The possible causes of insomnia are considered in detail, attention is paid to stress and mental load as one of its most common causes, which is especially relevant nowadays

for the majority of the population of Ukraine. Recommendations for the administration of the combination drug Sonriza Pro Salut to the patients with sleep disorders and increased anxiety are presented.

Keywords: sleep; insomnia; anxiety; depression; treatment

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



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



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

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

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

Код: 141. На розробку містять 2 мр. Церівроуириуи, активну роуириуи, отриману з мюу змріиуи веууу роуириуи роуириуи. Лікарська форма. Роуириуи для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Патофізіологічні та нейропні засоби. Код АТХ N08 X. Фармакологічні властивості. Пептидний модулятор Церівроуириуи впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергетичних процесів та біохімічних функцій нервових клітин, підвищення активності синапального апарату нейронів. Церівроуириуи сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонку на нейроцитах мозку, мюозичне руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нервиної. Препарат чинить нейропну та vasoзастійну дію, виявляє регулюючий вплив на біохімічну активність мозку. Церівроуириуи покращує артеріальну та венозну церебральну кровообіг. Нейропна, гіпнотична, генераторно-аналогічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, змюуєних як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мисливських функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованій і генетично змюуєних захворюваннях Церівроуириуи чинить стабілізуючу нейропну ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушеннями функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та при синдромі розладу сну; при депресії, дауітній депресії, депресії з емоційно-мисливськими порушеннями, депресії з емоційно-мисливськими порушеннями, депресії з емоційно-мисливськими порушеннями, депресії з емоційно-мисливськими порушеннями. **У педагогічній праці** – при атрофії піщичного розладу та мюєльній атрофії, наслідку інсульту з вауією, церебральному паралізу з психономію затримкою (нетяжкою) і вауією, атрофичному (адреналічній) синдромі – у підлітковому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких вегетативних, м'язових паралізів. У неонатальному періоді – при поміпній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній праці** – сильна макулородіопатія (суха та волога форма), висока ускладнена короткозорість, стані піщії відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерву, посттравматична макулородіопатія, центральна серозна хореоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулородіопатії, глаукома з компенсованим внутрішньочісним тиском.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, зхворіло Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільно повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл внутрішньоглино, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Реєстраційне посвідчення № UA/7516/01/01 від 17.01.2018

УДК 616.12-008.331.1-085.015.46-06

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.5.2022.962>

Зозуля І.С., Волосовець А.О., Пархоменко Б.Л.

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

Щодо питання кардіоцеребральної судинної патології, або Деякі аспекти кардіоневрології

Резюме. Кардіоневрологія — це інтегративний напрямок у медицині, основною метою якого є дослідження серця за умови різних форм судинних уражень головного мозку і дослідження мозку у випадку захворювань серця або порушень центральної гемодинаміки. У цьому плані сьогодні вирішується низка актуальних клінічних проблем, які потребують консолідованих зусиль кардіологів, неврологів, кардіохірургів, спеціалістів з інтегративної медицини, функціоналістів і спеціалістів променевої терапії. Кардіоневрологія вивчає кардіальні аспекти ішемічного інсульту, вплив кардіальної патології на перебіг післяінсультного періоду і прогресування хронічної цереброваскулярної патології, профілактику повторних інсультів і серцевих порушень у ранньому та віддаленому періодах інсульту. Вкрай важливим є також вивчення цереброваскулярних ефектів антигіпертензивної терапії, запобігання церебральним ускладненням під час операцій на відкритому серці, а також кардіальним порушенням при реконструктивних операціях на артеріях голови. На сьогоднішньому етапі стоїть важливе питання щодо зниження частоти неврологічних ускладнень кардіохірургічних операцій. Правильний вибір оптимальної хірургічної тактики у пацієнтів із сукупним ураженням коронарного і каротидного басейнів повинен знизити можливість розвитку гіперперфузійних періопераційних мозкових ускладнень. Цим питанням і присвячена робота кардіологів, неврологів і нейрохірургів у кардіохірургічних центрах.

Ключові слова: поєднана патологія мозку і серця, діагностика, лікування, профілактика

Ще в 1940 році професор Дмитро Іванович Панченко опублікував наукову роботу «О сочетанном поражении сосудов мозга, сердца и конечностей». Робота була з цікавістю сприйнята медичною спільнотою і опублікована в різних міжнародних виданнях різними мовами. З того часу багато вчених (вітчизняних та зарубіжних) поверталися до цього питання. У 2000-ні роки з'явилося поняття «кардіоневрологія» [1], відбувся I Національний конгрес кардіоневрологів «Кардіоневрологія 2008», де і було надане визначення цього терміна [1, 4, 10, 12]. Кардіоневрологія — це інтегративний напрямок у медицині, основною метою якого є дослідження серця при різних формах судинних уражень головного мозку та дослідження мозку при захворюваннях серця [1]. Сфера інтересів кардіо-

неврології дуже широка, вимагає співпраці кардіологів, неврологів, нейрохірургів, реаніматологів, реабілітологів. Вона включає в себе, з одного боку, вивчення кардіальних аспектів патогенезу ішемічного інсульту, впливу кардіальної патології на перебіг післяінсультного періоду, профілактику повторного інсульту. А з іншого боку — вивчення цереброваскулярних ефектів антигіпертензивної терапії, запобігання церебральним ускладненням під час і після операцій на відкритому серці, а також кардіальним порушенням під час операцій на артеріях голови [1, 7].

Відомо, що ураження судин головного мозку і серця мають єдині патогенетичні механізми (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет, ендокринні захворювання тощо) та єдині предикто-

при розвитку захворювання (стрес, алкоголь, інтоксикації тощо) [1, 4, 9].

Тим не менше від 20 до 40 % гострих порушень мозкового кровообігу пов'язані з патологією серця (кардіоемболія). Близько 20 факторів при патології серця викликають кардіоемболії і кардіогенні підтипи ішемічних інсультів [5, 6]. Тому розробка і впровадження в практику алгоритмів кардіологічного обстеження пацієнтів з інсультом є одною з головних завдань кардіоневрологів, а вивчення неврологічних розладів після кардіохірургічних операцій — прерогативою кардіохірургів і неврологів. Тобто проблема має міждисциплінарний характер [4, 5, 7].

Зниження частоти неврологічних ускладнень при кардіохірургічних операціях є невід'ємною частиною завдань на межі кардіоневрології і серцево-судинної хірургії. Ці ускладнення можуть спостерігатися у вигляді емболії артерій головного мозку, зниження церебральної перфузії, контактної активації клітин крові під час штучного кровообігу, метаболічних порушень. У цей період має значення правильний вибір технічних умов виконання операції на відкритому серці [1, 7].

У разі проведення оперативних втручань на серці, у тому числі на відкритому, велике значення має підготовка до операції з визначенням відношень патології серця і мозку, які можуть бути різноманітними як до, так і після операції. Як правило, 25 % пацієнтів мають давніший анамнез ішемічної хвороби серця, 53 % із них перенесли інфаркт міокарда, 80 % мають коморбідний етап, пов'язаний з артеріальною гіпертензією (57 %), цукровим діабетом (25 %), ожирінням (50 %) [1, 2, 11].

За даними ультразвукової діагностики, існує велика кількість пацієнтів, які потребують коронарного шунтування або мають атеросклеротичні бляшки (а у внутрішній сонній артерії вони зустрічаються з частотою від 25 до 50 %). Тобто у більшості хворих, які йдуть на аортокоронарне шунтування, наявний морфологічний субстрат церебральної патології. Особливо це стосується пацієнтів старших вікових груп, які мають артеріальну гіпертензію і цукровий діабет.

Основними причинами церебральних симптомів при патології серця в доопераційному періоді є клапанні вади, ендокардит, пухлини серця, атеросклеротичні стенози. Ці фактори призводять до емболії та ішемії із генезом з клапанних структур і лівих камер серця внаслідок порушень центральної гемодинаміки або хронічної серцевої недостатності [6, 9]. Для діагностики цих порушень використовують доплерографічне ультразвукове дослідження магістральних артерій голови і шиї, ТКДГ, МРТ головного мозку, МРТ-ангіографію. Для діагностики патології зі сторони серця використовують ехокардіографію, коронарографію. Кардіохірургами і анестезіологами розроблені особливості анестезіологічного і перфузійного забезпечення [1, 3]: підтримання систолічного АТ не нижче за 90 мм рт.ст.; використання анестетиків короткої дії; недопущення підвищення центрального венозного тиску під час оперативного втручання; керована гемодилуція

(Ht 28–30 %); максимально швидке пробудження пацієнта; ретельне дослідження неврологічного статусу [1, 7, 8].

При операціях зі штучним кровообігом необхідною є підтримка перфузійного тиску на рівні 70–90 мм рт.ст., помірної гіпокапнії артеріальної крові (pCO₂ 50–55 мм рт.ст.); забезпечення адекватного венозного відтоку [1, 8].

За даними низки авторів, у післяопераційному періоді у 3–6 % хворих можуть зустрічатися неврологічні ускладнення у вигляді транзиторної ішемічної атаки, ішемічного інсульту або хронічного порушення мозкового кровообігу (3,5 %, 2,5 % відповідно). Вони частіше зумовлені зниженням церебральної перфузії або емболією. Сьогодні частіше проводять операції коронарного шунтування на працюючому серці без штучного кровообігу, і тому неврологічні ускладнення зустрічаються значно рідше [7, 8, 13]. Серйозну проблему в післяопераційний період становлять порушення ритму (фібриляція передсердь, у тому числі така, що виникла вперше).

У післяопераційному періоді всі заходи направлені на профілактику ускладнень зі сторони серця і мозку. Більшою мірою ці заходи однотипні: контроль АТ, динаміки неврологічного статусу; запобігання виникненню стенокардії; безперервна і адекватна антитромбоцитарна терапія (аспірин, клопідогрель, варфарин, за показаннями — антикоагулянти); гіполіпідемічна терапія (статины, фібрати); антигіпертензивна терапія (індивідуально). Артеріальний тиск повинен утримуватись на таких цифрах, щоб забезпечити перфузію головного мозку і серця (130–140/85–90 мм рт.ст.). При цукровому діабеті — 120/80 мм рт.ст. Недопустимо зменшення АТ нижче від 100–90 мм рт.ст. [8].

Висновки

1. Кардіоневрологія — міждисциплінарний клінічний напрямок, завданням якого є аналіз відношень серцево-судинної і нервової системи в нормі і при патології. В умовах патології можливий їх двобічний взаємовплив. При цереброваскулярних захворюваннях виникають серцево-судинні зміни, і навпаки, серцево-судинні захворювання є причиною цереброваскулярних змін. Ці зміни можуть виникати сукупно, оскільки патогенетичні механізми для судинних захворювань мозку і серцево-судинних захворювань є практично однаковими.

2. Пацієнти із кардіocereбральною патологією (цереброваскулярна і серцево-судинна) повинні бути під наглядом (у тому числі за необхідності піддаватися оперативному лікуванню) кардіолога, невролога, нейрохірурга, кардіохірурга, анестезіолога і функціоналіста (мультидисциплінарна бригада).

3. Створення оптимальних схем антитромбоцитарної терапії в до- і особливо післяопераційному періоді аортокоронарного шунтування або стентування може значно знизити частоту не тільки кардіальних, але і церебральних ішемічних ускладнень у цієї категорії хворих.

4. Правильний вибір оптимальної хірургічної тактики у пацієнтів з поєднаним ураженням коронарного і каротидного басейнів дозволить знизити можливість розвитку гіперперфузійних періопераційних мозкових ускладнень.

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

Список літератури

1. Акчури Р.С., Ширяев А.А., Власов Э.Е., Галаятдинов М.Д. Алгоритмы кардионеврологии в сердечно-сосудистой хирургии. В кн.: Кардионеврология. Москва, 2008. С. 23-26.
2. Gage B., von Wulzaven G., Pearcel., et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking Aspirin. *Circulation*. 2004. 110 (6). 2287-92.
3. Diegeler A., Hirsch R., Schnieder F., et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome of off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann. Thorac. Surg.* 2000. 69. 1162-6.
4. Евтушенко С.К. Ишемические (кардиогенные и гетерогенные) инфаркты мозга, или Актуальные вопросы кардионеврологии. Учебное пособие. Донецк, 1998.
5. Зозуля И.С., Муравская А.Н. Особенности кардиальных нарушений при ишемическом инсульте, обусловленном инфарктом мозга. *Экстренная медицина*. 2013. № 1 (50). С. 17-20.
6. Зозуля И.С., Муравська О.М. Особливості електрокардіографічних порушень при ішемічному інсульті, зумовленому ін-

фарктом міокарда. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2013. № 1. С. 39-41.

7. Книшов Г.В., Цыганов А.А., Кузьменко В.М., Атаманюк М.Ю., Зозуля И.С. и др. Ранняя диагностика и лечение острых нарушений мозгового кровообращения у кардиологических больных. *Методические рекомендации*. Киев, 1983.

8. Лоскутов О.А., Дружина О.М., Шлапак И.П., Тодуров Б.М. Билатеральный мониторинг церебральной оксигенации та основні параметри перфузії при проведенні операцій аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. *Медицина невідкладних станів*. 2015. № 1. С. 141-144.

9. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. *Время подводит итоги. Анализ клинической и экспериментальной неврологии*. 2007. Т. 1. № 2. С. 22-28.

10. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: достижения и нерешенные проблемы. В кн.: Кардионеврология. Москва, 2008. С. 7-10.

11. Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. Санкт-Петербург: Инкарт, 2005. 224 с.

12. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Концепция и принципы кардионеврологии. В кн.: *Очерки ангионеврологии*. Москва: Атмосфера, 2005. С. 108-120.

Отримано/Received 25.07.2022

Рецензовано/Revised 06.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 16.08.2022 ■

I.S. Zozulya, A.O. Volosovets, B.L. Parkhomenko
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Regarding the issue of cardiocerebral vascular pathology, or Some aspects of cardioneurology

Abstract. Cardioneurology is an integrative direction in medicine the main purpose of which is to study the heart in various forms of vascular lesions of the brain and to study the brain in case of heart diseases or central hemodynamic disorders. In this regard, a number of urgent clinical problems are being solved today, which require the consolidated efforts of cardiologists, neurologists, cardiac surgeons, specialists in integrative medicine, functionalists and radiation therapy specialists. Cardioneurology studies the cardiac aspects of ischemic stroke, the influence of cardiac pathology on the course of post-stroke period and the progression of chronic cerebrovascular pathology, the prevention of repeated strokes and cardiac disorders in the early and remote periods of a stroke. It is also extremely im-

portant to study cerebrovascular effects of antihypertensive therapy, prevention of cerebral complications during open heart surgery, as well as cardiac disorders during reconstructive surgeries on the arteries of the head. Currently, there is an important issue of reducing the frequency of neurological complications in cardiac surgeries. The correct choice of optimal surgical management in patients with combined coronary and carotid lesions should reduce the risk of developing hypoperfusion perioperative cerebral complications. The work of cardiologists, neurologists and neurosurgeons in cardiosurgical centers is devoted to these questions.

Keywords: combined brain and heart pathology; diagnosis; treatment; prevention

УДК 37.03.036.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.5.2022.963>

Сіделковський О., Гаркавенко Д.

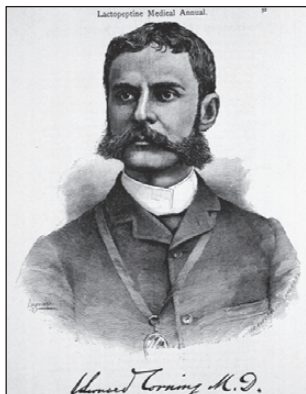
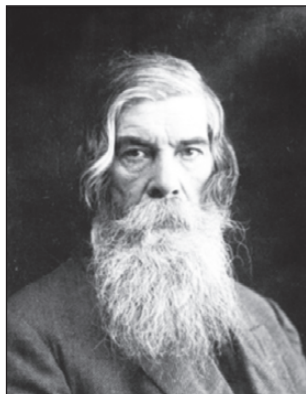
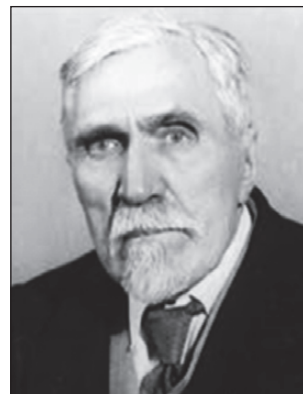
Клініка сучасної неврології «Аксімед», м. Київ, Україна

Київський столичний університет імені Бориса Грінченка, м. Київ, Україна

Rhythm-movement терапія в комплексній реабілітації неврологічних хворих

Резюме. Використання музики та співу в лікувальному процесі відоме з давніх давен. Кінець XIX і початок XX сторіччя можна вважати часом становлення музикотерапевтичної практики як окремого лікувального напрямку. Суттєвий поступ у розвитку музичної терапії в 50-х роках минулого сторіччя був відзначений виникненням трьох терапевтичних шкіл: шведської, американської і німецької. У цей період основні науково-практичні розробки велися у двох головних напрямках — клінічній та оздоровчій музикотерапії. Тоді ж були закладені основи американської школи музикотерапії, що ґрунтується на ортодоксальному психоаналізі З. Фрейда. Інша назва цієї методики — музична фармакологія, створюється перелік (лікувальний каталог) музичних творів різних жанрів і стилів з ретельним описом результатів їхньої дії на організм пацієнта. Флагманами в розвитку музикотерапії у світі є Австрія (Віденська музична академія), Норвегія, Данія, Швеція, Фінляндія, Ісландія (Nordisk Forbund for Pedagogisk Musikterapi), Велика Британія, де був заснований авторитетний профільний журнал «British Journal of Music Therapy». На сьогодні, переважно в країнах Західної Європи та Америки, успішно функціонують професійні школи з підготовки музичних терапевтів. Функціонально виділяють два типи музичної терапії: рецептивну й активну. Нейрофізіологічний вплив музики на організм людини пов'язують з більшою активацією структур головного мозку від слухових рецепторів порівняно з іншими периферичними сенсорними системами (зір, тактильна чутливість, нюх, смак). Також відомо, що провідники слуху пов'язані з таламусом — головним центром вегетативної нервової системи, що бере участь у функціональній регуляції роботи всіх органів і систем. Із психофізіологічної точки зору виділяють два типи впливу музики на організм людини: ерготропний (стимулюючий, активуючий) і тропотропний (розслаблюючий, заспокоїливий). Існують декілька підходів до підбору музичних творів з метою лікування пацієнтів у різних нозологічних групах, ось деякі з них: ізо- і level-принцип (Дж. Альтшуллер), динамічний принцип (Ch. Kohler), принцип комплексного підбору музичних програм (Ch. Schwabe), принцип самостійного вибору «своєї» музики (Г.Г. Декер-Фойгт). В умовах багатопрофільного реабілітаційного центру клініки сучасної неврології «Аксімед» успішно застосовуються основи музикотерапії у хворих з порушенням функції нервової системи й опорно-рухового апарату. Наш досвід використання музикотерапії у хворих з розладами центральної і периферичної нервової системи ми об'єднали під назвою rhythm-movement терапія. Rhythm-movement терапія — це застосування різноманітних за ритмом, тембром, голосом і жанром музичних творів у комплексній реабілітації неврологічних хворих залежно від особливостей уражень нервової системи або опорно-рухового апарату. Використання rhythm-movement терапії і dance-терапії в комплексному лікуванні й реабілітації хворих з ураженням нервової системи й опорно-рухового апарату є ефективним, нескладним та економічно доцільним інструментом у досягненні поставлених завдань.

Ключові слова: rhythm-movement терапія; dance-терапія; музикотерапія; музичний терапевт; музична психотерапія; реабілітація; хвороба Паркінсона; когнітивні розлади; емоційні порушення; ураження центральної нервової системи; підвищений м'язовий тонус

**Джеймс Л. Корнінг****В.М. Бехтерев
(1857–1927)****В.О. Гіляровський
(1875–1959)****Карл Густав Юнг
(1875–1961)**

Використання музики та співу в лікувальному процесі відоме з давніх давен.

Так, у єгипетських папірусах уперше згадується надзвичайний життєдайний вплив музики на організм хворого. Музику наділяли божественною силою зцілювати тіло і душу, заспокоювати розум.

Античний давньогрецький філософ Піфагор вважав, що музика здатна відновлювати втрачену гармонію між Всесвітом і душею людини, вона є нічим іншим, як одухотвореністю математичних образів.

Мислитель, основоположник європейської філософії, засновник відомої давньогрецької філософської школи Платон вірив у надзвичайний вплив музики, яка може тішити богів і послаблювати їхній гнів, а енциклопедист Аристотель твердив, що музика створює різні стани душі. Він відводив музиці виховну й оздоровчу роль.

У XVII сторіччі А. Кірхер у праці «Phonurgia Nova» виділяв природну музику, яка є часткою гармонійного Всесвіту, і штучну музику, яка є результатом творчості людини.

Кінець XIX — початок XX сторіччя можна вважати періодом становлення музикотерапевтичної практики як окремого лікувального напрямку.

1899 р. видатний невролог Джеймс Л. Корнінг уперше навів науково обґрунтовані дані про ефективність застосування музикотерапії в лікувальному процесі.

На початку XX сторіччя в роботах фундатора й засновника сучасної неврології акад. В.М. Бехтерева з'являються дані про сприятливий вплив музики на центральну нервову систему. Під його керівництвом 1913 року було засноване «Товариство для визначення лікувально-виховного значення музики і гігієни».

Зверніть увагу!

Лікувальна музика — це та музика, яка має розслаблюючий, стимулюючий або снодійний вплив на організм людини.

У той же період з'являються дані про використання музикотерапії як анестезуючого, знеболювального засобу, а також підтверджена її ефективність при лікуванні туберкульозу й виразки шлунка.

Доведений позитивний вплив музики на основні системи організму, особливо на дихальну, ендокринологічну, серцево-судинну, окремо показаний добрий результат у лікуванні когнітивних та емоціональних порушень [2, 3, 7, 8].

У 30-х роках минулого сторіччя відомий психіатр В.О. Гіляровський розробляє лікувальну ритміку для дітей і дорослих.

Суттєвий поступ у розвитку музичної терапії в 50-х роках минулого сторіччя був відзначений виникненням трьох терапевтичних шкіл: шведської, американської і німецької [4].

Слід зазначити, що в цей період основні науково-практичні розробки велися у двох головних напрямках — клінічної та оздоровчої музикотерапії [4, 10].

Шведська музикотерапевтична школа, що спирається на концепцію психорезонансу Карла Густава Юнга, була сформована 1948 року А. Понтвіком.

В основу цієї теорії була покладена здатність музики проникати в глибинні шари психіки, ініціюючи так званий ефект резонансу. Цей феномен призводить до зміни поведінки людини, аж до відчуття музичного катарсису.

У той же період були закладені основи американської школи музикотерапії, що ґрунтується на ортодоксальному психоаналізі З. Фрейда. Інша назва цієї методики — «музична фармакологія». Створюється перелік (лікувальний каталог) музичних творів різних жанрів і стилів з ретельним описом результатів їх дії на організм пацієнта.

Німецька школа музикотерапії організована 1969 року в Лейпцигу [10]. Основний акцент у практичному використанні цього напрямку робиться на застосуванні музики в комплексному лікуванні пацієнтів з невротичними й руховими розладами, а також порушенням поведінки.

Підкреслимо, що флагманами в розвитку музикотерапії у світі є Австрія (Віденська музична академія), Норвегія, Данія, Швеція, Фінляндія, Ісландія (Nordisk Forbund for Pedagogisk Musikterapi), Велика Британія, де був заснований авторитетний профільний журнал «British Journal of Music Therapy».

Пізніше, у 70-х роках минулого сторіччя, були відкриті музикотерапевтичні центри в Польщі, Румунії, Словаччині та інших країнах.

На сьогодні, переважно в країнах Західної Європи та Америки, успішно функціонують професійні школи з підготовки музичних терапевтів.

Одними з піонерів у цій царині вважаються німецький державний музично-терапевтичний інститут під керівництвом проф. Йоганеса Т. Єшена і Віденська вища музична школа під керівництвом Харма Віллмса, Х.П. Рейнеке й Альфреда Шмальца.

Основні фізіологічні впливи музичної терапії на організм людини:

- седативний або активуючий вплив на нервову систему;
- зменшення порогу больової активності;
- антистресовий ефект;
- гормонорегулюючий вплив;
- нормалізація частоти серцевих скорочень, рівня артеріального тиску і характеристик пульсової хвилі;
- зниження м'язового напруження;
- покращення координації рухів;
- позитивний вплив на процеси терморегуляції;

— покращання пам'яті й когнітивної компетенції.

Функціонально виділяють два типи музичної терапії: рецептивну музичну терапію, лікувальний ефект при застосуванні якої досягається за рахунок пасивного прослуховування музичних творів, та активну музичну терапію, коли пацієнт безпосередньо сам бере активну участь шляхом гри на музичному інструменті [11, 12].

Підкреслимо, що нейрофізіологічні ефекти музики на організм людини пов'язують з більшою активацією структур головного мозку від слухових рецепторів порівняно з іншими периферичними сенсорними системами (зір, тактильна чутливість, нюх, смак) [4].

Також відомо, що провідники слуху пов'язані з таламусом — головним центром вегетативної нервової системи, що бере участь у функціональній регуляції роботи всіх органів і систем.

Із психофізіологічної точки зору виділяють два типи впливу музики на організм людини: ерготропний (стимулюючий, активуючий) і трофотропний (розслаблюючий, заспокійливий).

Важливо знати!

Орган слуху людини (рис. 1)

Орган слуху можна поділити на три частини: зовнішню, середню й внутрішню, або зовнішнє, середнє та внутрішнє вухо.

Зовнішня частина складається з вушної раковини й зовнішнього слухового проходу. Між зовнішнім слуховим проходом і середнім вухом натягнута барабанна перетинка.

У середньому вусі є три кісточки (молоточок, коваделко й стремінце). Ці кісточки дуже малі й поєднані між собою.

Ручка молоточка сполучена з барабанною перетинкою, коваделко безпосередньо приєднане до молоточка, а стремінце прилягає до внутрішнього вуха. Усі кісточки рухливо поєднані між собою.

Слід відзначити, що середнє вухо сполучається з носоглоткою вузькою евстахієвою трубою, що дозволяє вирівнювати атмосферний тиск по обидві сторони барабанної перетинки.

Еластична барабанна перетинка під впливом звукових хвиль набуває коливальних рухів. Вона передає коливання на слухові кісточки середнього вуха. Отже, зовнішнє й середнє вухо відіграють роль апарата — провідника звуку до внутрішнього вуха.

Внутрішнє вухо представлене лабіринтом, що складається із завитки (функціонально пов'язана з органом слуху) і півколових каналів (орган рівноваги).

Внутрішній простір завитки заповнений лімфоподібною рідиною (перилімфою).

Стремінце, що передає коливальні рухи, з боку зовнішнього вуха упирається в овальне вікно завитки, локалізоване в зоні основної мембрани. На основній мемб-

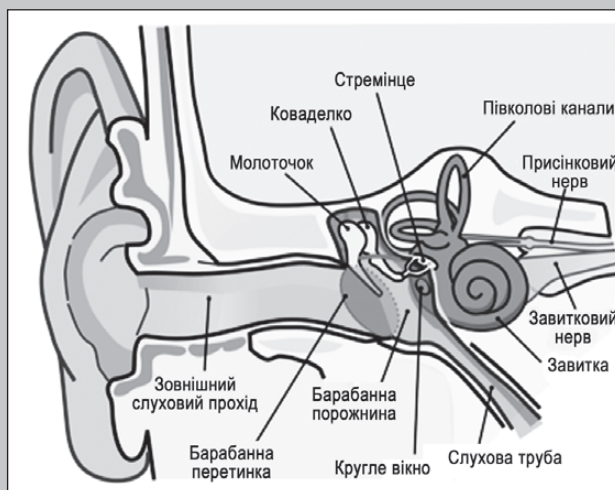


Рисунок 1. Схема загальної будови людського вуха. Джерело: wikipedia.org

рані розташований орган, що сприймає звук, — орган Корті. Орган Корті складається зі слухових клітин і нервових волокон, що відходять від них. Звукові коливання приводять у дію мембрану й орган Корті.

Кожна ділянка мембрани реагує на звук певної частоти. Мембрана розширюється до верхівки завитки, де сприймаються більш низькі звуки. Звукові коливання прогинають ділянки мембрани, провокуючи подразнення слухових клітин, у яких виникають електричні імпульси. Збудження передається по слухових нервах через підкоркові слухові центри, закінчуючись у скроневій частці кори головного мозку (задній відділ верхньої скроневої звивини й звивини Гешля), що становить слуховий аналізатор.

Реакціями організму на ерготропний вплив музики (переважно мажорний лад) є підвищення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, пульсу й дихання, розширення зіниць, емоційне збудження.

На протипагу ерготропному впливу трофотропний ефект музикотерапії (переважно мінорний лад) проявляється уповільненням частоти дихання й пульсу, м'язовою релаксацією, звуженням зіниць, іноді супроводжується сноподібним компонентом.

Зверніть увагу!
Було помічено, що музика епохи бароко викликає відчуття вповільненості й спокою, романтична музика звільнює емоції, а народна музика гармонізує та активує емоційний стан людини.

Основні функції музикотерапії [2, 5, 14]:

- регулятивна;
- комунікативна;
- реадaptaційна.

У профільній літературі нам вдалося виділити декілька підходів щодо підбору музичних творів з метою лікування пацієнтів у різних нозологічних групах, ось деякі з них: iso- і level-принцип (Дж. Альтшуллер), динамічний принцип (Ch. Kohler), принцип комплексного підбору музичних програм (Ch. Schwabe), принцип самостійного вибору «своїї» музики (Г.Г. Декер-Фойгт).

На думку Дж. Альтшуллера, музика повинна відповідати емоційному стану пацієнта (iso-принцип) і з часом мати тенденцію до ускладнення, більш суттєво впливаючи на настрій хворого.

Динамічний принцип поєднує релаксацію з подальшою стимуляцією внутрішнього стану пацієнта (елемент емоційного закалювання).

Принцип комплексного підбору музичних програм Ch. Schwabe базується на тривалому (до місяця) підборі музикотерапії, включно з творами композиторів-класи-

ків І.С. Баха, А. Вівальді, В.А. Моцарта, Л. Бетховена, Ф. Мендельсона тощо; заняття тривають не більше ніж 15 хв і включають обов'язковий аналіз пережитих почуттів.

Запропонований підхід Г.Г. Декер-Фойгта декларує активний вибір музичного твору самим хворим, який, на думку автора, стимулює приємні спогади про пережиті життєві ситуації.

Найчастіше в музикотерапії використовуються такі жанри та стилі [10]:

- класична музика;
- рок-опери;
- джазові сюїти;
- популярні арії з опер;
- фольклорна музика.

Зверніть увагу!
Найкращими терапевтичними можливостями відзначається та музика, яка має властивості «музики душі».

Величезний емпіричний досвід медиків минулого дає можливість стверджувати, що використання в лікувальних цілях музики І.С. Баха формує відчуття гармонії, порядку, стабілізує негативний емоційний стан пацієнта. Музика В.А. Моцарта, Л. Бетховена, І. Брамса дає гарний ефект у терапії депресивних станів.

Романтична музика Ф. Шопена, Ф. Ліста, К. Дебюссі має седативний, заспокійливий вплив, а твори М. Мусоргського, П. Чайковського зазвичай використовують при лікуванні складних астеноневротичних станів.

Деякі лікувальні методики та підходи, що мають музичний супровід [5, 8, 10]:

- музикомалювання;
- пантоміма;
- спів;
- музичні оповідання;
- ігри із залученням ляльки бібабо (у педіатрії).

Таблиця 1. Особливості впливу ерготропної і трофотропної музики (за Г.Г. Декер-Фойгтом)

	Ерготропна музика	Трофотропна музика
Засоби музичної виразності	— Пунктирний ритм; — мажорний лад; — дисонанси; — підкреслена, ударна пульсація; — наявність різких стрибків мелодії вгору і вниз; — штрих стакато; — активність; — гострі ладові тяжіння	— Відсутність сильних акцентів; — мінорний лад; — консонанси; — невисока гучність; — штрих легато; — плавний рух мелодії; — відсутність гострих ладових тяжінь (наприклад, пентатонічні лади у фольклорі)
Реакції	— Підвищення артеріального тиску; — збільшення частоти дихання й пульсу; — спазм скелетної мускулатури; — розширення зіниць; — подразнення шкіри; — збудження	— Зниження артеріального тиску; — уповільнення частоти дихання й пульсу; — розслаблення скелетної мускулатури; — звуження зіниць; — зменшення подразнення шкіри; — заспокоєння

В умовах багатопрофільного реабілітаційного центру клініки сучасної неврології «Аксімед» успішно застосовуються основи музикотерапії у хворих із порушенням функції нервової системи й опорно-рухового апарату [9].

Наш досвід використання музикотерапії у хворих із розладами центральної і периферичної нервової системи ми об'єднали під назвою *rhythm-movement therapy*.

Rhythm-movement therapy — це застосування різноманітних за ритмом, тембром, голосом і жанром музичних творів у комплексній реабілітації неврологічних хворих залежно від особливостей уражень нервової системи або опорно-рухового апарату.

Керуючись у своїй практичній діяльності досвідом провідних фахівців у царині музикотерапії, ми звернули увагу на деякі властивості, які, на наш погляд, можуть мати прикладне значення.

Використання співу в пацієнтів із проявами моторної афазії покращує результати реабілітації мовленевого апарату за рахунок більш легкого проспівування іноді складних слів.

Слід зазначити, що спів має дуже виражений позитивний вплив на емоційну сферу хворих та їхню когнітивну компетенцію, особливо коли музичний або фізичний терапевт включає улюблені й знайомі пацієнтам пісні.

Сприятливий терапевтичний вплив на психоемоційний стан пацієнтів із порушенням пам'яті і уваги мають твори В.А. Моцарта, наприклад: «Маленька нічна серенада», симфонія № 40 соль-мінор, фортепіанні сонати ля-мажор, до-мажор.

Залучення саме цих творів (із седативним, заспокійливим ефектом) у хворих з ознаками ураження центрального мотонейрона і, як наслідок, підвищенням м'язового тону покращувало проведення занять із кінезітерапії, сприяючи розслабленню м'язів і збільшенню рухової активності в цілому.

Використання у фоновому режимі оптимістичної легкої музики, наприклад, Jazz Radio, рубрика Paris Café, у процесі реабілітації хворих з ураженням нервової системи й опорно-рухового апарату покращувало загальний емоційний фон, що налаштовувало пацієнтів на продуктивну результативну роботу в умовах залу кінези- та ерготерапії.

Звуки природи, спів птахів вважаються найкращим супроводом будь-яких фізичних вправ або релаксування під час перерв між ними.

Відомо, що до найбільш складних, швидко прогресуючих захворювань центральної нервової системи відносять хворобу Паркінсона та інші екстрапірамідні розлади, які дуже часто призводять до значної інвалідизації хворих. Доведено, що музикотерапія і танцювальні вправи відіграють значну позитивну роль у комплексному лікуванні екстрапірамідних захворювань.

В умовах реабілітаційного центру клініки сучасної неврології «Аксімед» широко застосовується персоні-

фіковане призначення музикотерапії (*rhythm-movement therapy*) і *dance-therapy* (танцювальні вправи) у лікуванні зазначеної категорії пацієнтів.

Dance-therapy підбирається індивідуально, узгоджується з даними шкали вираженості екстрапірамідного тону (О. Сіделковський).

Так, у всіх пацієнтів із проявами порушень екстрапірамідного тону ми рекомендуємо застосовувати розслаблюючу музику, наприклад етюд Шопена № 3 мі-мажор, ноктюрни Ф. Шопена або музику з додатку Jazz Radio. При ознаках симптому фризингу — марші (німецькі, французькі).

На перших стадіях захворювання рекомендована *dance-therapy* у вигляді елементів танго або вальсу, наприклад нескладний повільний вальс з оперети Ф. Легара «Весела вдова».

При наростанні симптомів вправи можна виконувати сидячи або лежачи. Рекомендована спокійна музика, наприклад, П. Чайковського («Пори року») або Sting («Shape of my heart»).

На всіх стадіях захворювання призначається дихальна гімнастика з фоновим звучанням додатку Jazz Radio, рубрики Smooth Lounge у середньому темпі.

Отже, використання *rhythm-movement therapy* і *dance-therapy* в комплексному лікуванні та реабілітації хворих з ураженням нервової системи й опорно-рухового апарату є ефективним, нескладним та економічно доцільним інструментом у досягненні поставлених завдань.

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

Список літератури

1. Боярчук Е.Д., Виноградов А.А., Шейко В.И., Виноградов О.А. Анатомия, физиология и патология органа слуха: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений (пробный вариант). Луганск: Альмамастер, 2007. 89 с.
2. Блаво Р.Э. Новый путь к самоисцелению. Новосибирск, 2002.
3. Брусиловский Л.С. Музикотерапия. Руководство по психотерапии. М., 1985.
4. Введение в музикотерапию / Под ред. Г.-Г. Декер-Фойгт. СПб.: Питер, 2003.
5. Ворожцова О.А. Музыка и игра в детской психотерапии. М., 2004.
6. Матейова З., Машура С. Музикотерапия при заикании. Киев: Высшая школа, 1984. 303 с.
7. Музикотерапія в Україні. Вип. 1. Зб. статей: Пер. з нім. Г. Котовські, К. Поліщук / За заг. ред. Львова О., Вознесенської О. Львів: БОНА, 2018. 76 с.
8. Петрушин В.И. Музыкальная психотерапия. Теория и практика. М., 1999.
9. Сиделковский А.Л. Нейрореабилитация. Основы теории и практики. К.: Паблш Про, 2022. 592 с.
10. Тихонова Е.В. Музыкальная психотерапия в художественном образовании школьников: Учебное пособие. Екатеринбург, 2011. 84 с.

11. Шабутін С., Хміль С., Шабутін І. Зцілення музикою. Тернопіль: Підручники і посібники, 2008. 177 с.

12. Шевченко Ю.С. Музыкаотерапия. М., 2007. <http://www.vip.consalt.ru/index-3.htm>.

13. Davis W.B., Gfeller K.E., Thaut M.H. *An Introduction to Music Therapy Theory and Practice. Third Edition: The Music Therapy Treatment Process*. Maryland: Silver Spring, 2008. P. 460-473.

14. Dea Dr. Ankur. *Inner Power of Music and Music Therapy*. Efi-news.com. Архів оригіналу за 21 липня 2013. Процитовано 23 квітня 2012.

Отримано/Received 10.08.2022

Рецензовано/Revised 25.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 08.09.2022 ■

Information about authors

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

Dmytro Harkavenko, Borys Grinchenko Kyiv University, Kyiv, Ukraine

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

A. Sidelkovskiy, D. Harkavenko

Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine

Borys Grinchenko Kyiv University, Kyiv, Ukraine

Rhythm-movement therapy in the comprehensive rehabilitation of neurological patients

Abstract. The use of music and singing in the healing process has been known since ancient times. The end of the 19th and the beginning of the 20th century can be considered the time of formation of music therapy practice as a separate medical direction. A significant push in the development of music therapy in the 50s of the last century was marked by the emergence of three therapeutic schools: Swedish, American and German. During this period, the main scientific and practical developments were carried out in two main directions — clinical and health-improving music therapy. At the same time, the foundations of the American school of music therapy, based on the orthodox psychoanalysis of S. Freud, were laid. Another name for this technique is musical pharmacology; a list (therapeutic catalog) of musical works of various genres and styles is created with a thorough description of the results of their effect on the patient's body. Flagships in the development of music therapy in the world are Austria (University of Music and Performing Arts Vienna), Norway, Denmark, Sweden, Finland, Iceland (Nordisk Forbund for Pedagogisk Musikterapi), Great Britain, where the authoritative profile magazine British Journal of Music Therapy was founded. Today, mainly in the countries of Western Europe and America, professional schools for the training of music therapists are successfully operating. Functionally, there are two types of music therapy: receptive and active. The neurophysiological effects of music on the human body are associated with more sensitive activation of brain structures from auditory receptors compared to other peripheral sensory systems (sight, tactile perception, smell, taste). It is also known that the hearing conductors are connected with the thalamus, the main

center of the autonomic nervous system, which is involved in the functional regulation of the work of all organs and systems. From a psychophysiological point of view, there are two types of music influence on the human body: ergotropic (stimulating, activating) and trophotropic (relaxing, calming). There are several approaches to the selection of musical works for treating patients in different nosological groups, here are some of them: the iso and level principle (J. Altshuller), the dynamic principle (Ch. Kohler), the principle of complex selection of musical programs (Ch. Schwabe), the principle of independent selection of "own" music (H.H. Decker-Voigt). In the conditions of the multidisciplinary rehabilitation center at the modern neurology clinic Aksimed, the basics of music therapy are successfully applied to patients with disorders of the nervous system and musculoskeletal system. We combined our experience of music therapy in people with central and peripheral nervous system disorders under the name Rhythm-movement therapy. Rhythm-movement therapy is the use of musical works of various rhythm, timbre, voice and genre in the comprehensive rehabilitation of neurological patients depending on the specifics of neurological or musculoskeletal disorders. The use of rhythm-movement therapy and dance therapy in the comprehensive treatment and rehabilitation of patients with damage to the nervous system and musculoskeletal system is an effective, simple and economically feasible tool for achieving the set goals.

Keywords: rhythm-movement therapy; dance therapy; music therapy; music therapist; music psychotherapy; rehabilitation; Parkinson's disease; cognitive impairment; emotional disturbances; damage to the central nervous system; increased muscle tone

УДК 616.8(09)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.5.2022.964>

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 2

Резюме. У статті описана історія планування та будівництва психоневрологічної лікарні в Одесі, що була споруджена на пожертвування поміщиці Г.С. Панкеевої на спомин про доньку, яка наклала на себе руки в 1906 році. Авторами наведені деякі невідомі чи неописані факти історії одеської неврології, яка, як виявилося, значно виходить за межі тільки неврології. Коротко описані події, що передували будівництву психоневрологічної лікарні, а також історичні особи, які брали участь в організації та реалізації будівництва лікарні для нервовохворих в Одесі. Такого роду історичний екскурс торкається більше ніж вікового періоду, за який відбулася безліч подій, пов'язаних із так званим Панкеевським корпусом. Останній можна вважати найстарішою спеціалізованою неврологічною установою в Україні. На жаль, через низку причин закладений потенціал не був реалізований, незважаючи на зусилля відомих історичних осіб Одеси, архітекторів, учених психоневрологічного профілю тощо.

Ключові слова: Панкеевський корпус; історія; кафедра неврології та нейрохірургії; Одеса

У 1914 р. в Одесі була споруджена будівля «самостійної» лікарні для нервовохворих на гроші, які були пожертвовані в 1907 р. поміщицею Ганною Семенівною Панкеевою на спомин про доньку, яка наклала на себе руки в 1906 р. [1].

Сім'я Панкеевих

Слід зазначити, що сім'я Панкеевих — старовинний купецький рід (у переліку купців із 1800 р.), що влаштувався на Півдні, був багатий яскравими талантами, творчими особистостями. Батьки та брати — купці та державні діячі [2]. Так звану Олешківську лінію сім'ї очолював Н.М. Панкеев (брат засновника одеської лінії сім'ї), крім значних посад в Олешках, Херсоні, обирався від Таврійської губернії до III та IV Державної думи, особистий дворянин.

В Одесі влаштувався його брат — Костянтин Матвійович Панкеев (1860—1908), який народився в м. Каховці Таврійської губернії. Син багатого купця, най-

більшого землевласника Півдня Російської імперії Матвія Степановича Панкеева. Поміщик, людина високоосвічена, державний діяч, лідер південноукраїнського крила конституційно-демократичної партії. Гласний Одеської міської думи, почесний громадянин із правами передавати звання у спадок. Активно займався творчістю, видавав ліберальну газету «Південні записки» (1904—1905), видавець-редактор неперіодичного збірника «Зірниця», який містив не лише художні твори у віршах та прозі, а й публікації з різних питань життя [2, 3]. Слід додати, що К.М. Панкеев був власником популярного в художньо-літературному середовищі маєтку у селі Василівці, у передмісті Одеси, а також будинку у фешенебельному районі Одеси, на вулиці Маразлієвській, № 20, придбаного у 1892 р. (пам'ятка архітектури, архітектор Л.Л. Влодек, 1890-ті рр.). Цей дім разом із маєтком був центром культурного життя Одеси, там збиралася інтелектуальна еліта [4].



Костянтин Матвійович Панкєєв



Ганна та Сергій Панкєєви. 1894 р.

Здібні діти Костянтина Панкєєва зростали в цих умовах, здобули хорошу освіту, розвивалися не по літах. Слід зазначити, що в роді Панкєєвих переважно в молодому віці виявлялися ознаки психічних розладів, зокрема випадки суїциду.

Старша дочка Ганна, вона ж сестра одного з найвідоміших пацієнтів Зигмунда Фрейда — Сергія Панкєєва («людини-вовка») [2, 3]. Ганна відрізнялася гострим розумом і кмітливістю, віддавала перевагу природничим наукам, організувала домашню лабораторію, писала вірші.

У 1906 р. Ганна покінчила життя самогубством (випила отруту) після відвідування місця дуелі М.Ю. Лермонтова в П'ятигорську.

У 1907 р. батьки Ганни виділили кошти на будівництво лікарні для нервовохворих. На той час (із 1892 р.) в Одесі



**Портрет Ганни Панкєєвої.
Художник М.Д. Кузнецов**

вже функціонувала велика сучасна психіатрична лікарня. Тому Панкєєви наполягали на тому, щоб це був самостійний лікувальний заклад, який носив би ім'я доньки, можливо, щоб не відбулося об'єднання, поглинання останнього, тим більше що територіально вони перебували на відстані одного міського кварталу. Таким чином батьки хотіли увічнити пам'ять про дочку.

Сергій Панкєєв

Народився в Каховці (Таврійська губернія) 24 грудня 1886 р., поміщик, юрист, публіцист, перекладач, художник-любитель. Відомо, що після переїзду до Одеси у придбаному родиною Панкєєвих маєтку у Василівці Сергієві наснився сон про білих вовків, що мовчки сидять на гілках дерева й надсилають йому повідомлення очима. Сергій мав всесвітню популярність як найзнаменитіший пацієнт Зигмунда Фрейда, який присвятив С. Панкєєву книгу «З історії одного дитячого неврозу» з описом його хвороби [5]. У своїх роботах З. Фрейд називав пацієнта людиною-вовком (der Wolfsmann) — «найцінніше серед усіх відкриттів, які прихильна фортуна надала мені зробити. Подібне осяяння випадає людині рідко» [6].

Завдяки нагоді лікувати Панкєєва (який згодом став «професійним» пацієнтом), на думку З. Фрейда, розвивалася психоаналітична теорія та відпрацьовувалася техніка лікування [7–9].

Сергій Панкєєв із відзнакою закінчив 5-ту одеську гімназію та вступив до Новоросійського університету, через кілька місяців він залишає Одесу та подорожує

Європою. Після чого повторно вступає до Новоросійського університету. А 1907 р. переїжджає до Санкт-Петербурга.

Перші прояви депресивного розладу зафіксовані в період переїзду з Одеси для навчання у Санкт-Петербурзькому університеті, однак до занять не приступив, оскільки «скласти весняні іспити немає жодних шансів». «Не відвідував лекції, які вже викладалися давно, зважав до міста» [10–13].

Разом із батьком, який перебував у справах у Петербурзі, вони дійшли висновку про необхідність консультації психоневролога та звернулися до В.М. Бехтерева [8, 9].



Малюнок Сергія Панкеєва «My Dream» (1964), зберігається у Колумбійському університеті



Фото Сергія Панкеєва, 1915 р.

В.М. Бехтерев. Події, що передували зустрічі з Панкеєвими

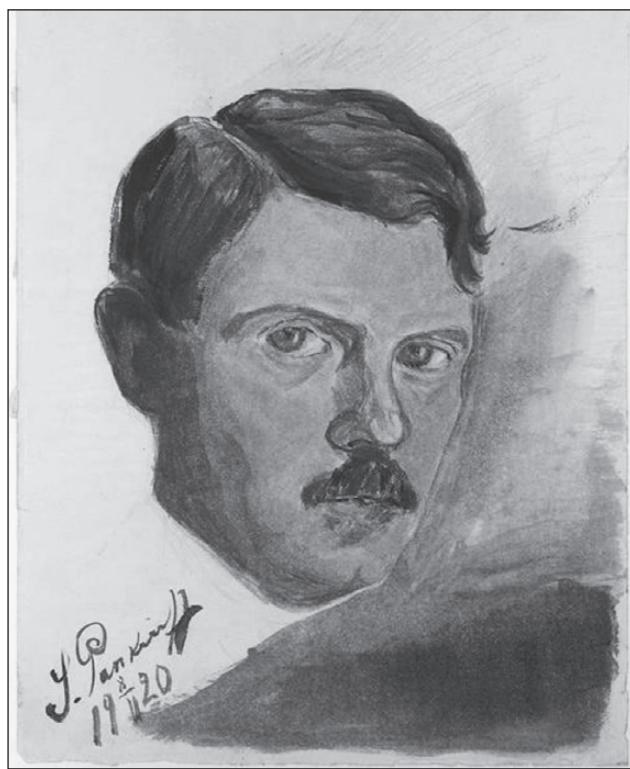
У 1893 році на особисте запрошення начальника Військово-медичної академії професора В.В. Пашутіна В.М. Бехтерева було переведено до Петербурга.

Переїзд В.М. Бехтерева з Казані до Санкт-Петербурга розширив можливості реалізації ідеї про створення психоневрологічного центру в Російській імперії. З 26 вересня 1893 р. він очолив першу в Росії кафедру та першу в Європі кафедральну клініку нервових та душевних хвороб, яка була відкрита у 1860 р. професором Іваном Михайловичем Балинським [14].

У 1903 р. В.М. Бехтерев обґрунтував необхідність створення потужного психоневрологічного наукового та клінічного центру та виступив із пропозицією реалізації цього плану. З цього моменту паралельно з науковою та лікувальною роботою почалися клопоти з пошуку приміщень та збору коштів [15].

9 січня 1907 р. імператор Микола II поставив свою резолюцію на проєкті статуту психоневрологічного інституту.

В.М. Бехтерев брав активну участь у пропаганді та зборі коштів для створюваного інституту, при цьому виявляв велику винахідливість. У 1909 р. на III з'їзді психіатрів у Санкт-Петербурзі організовано опікунство, яке взяло на себе функцію збору коштів для потреб психоневрологічних хворих, зокрема на будівництво інституту. Проводились бла-



Автопортрет Сергія Панкеєва, акварель, 1920 р. (зберігається у документах Сергія Панкеєва у бібліотеці Конгресу США)



**В.М. Бехтерев.
Сеанс гіпнозу**



**Фото професора
Мойсея Володимировича Вульфа**

годинні вечори, збиралися членські внески. Робили пожертвування багато людей. А.С. Никифоров [15] наводить факт передачі на будівництво 50 000 рублів від сім'ї купця Алафузова. Було організовано підписку, дозволено митрополитом Петербурга збирання коштів у церкві. З ініціативи В.М. Бехтерева залучалися відомі у країні люди — обиралися почесні члени із щедрих жертводавців, навіть «з осіб, здатних принести особливу користь інституту за своїми знаннями та громадським становищем». В.М. Бехтерев передав власні гроші від деяких приватних прийомів [16].

Зловживання повноваженнями

Перша зустріч В.М. Бехтерева та Панкєєвих відбулася в 1907 р. у готелі Санкт-Петербурга, де жив батько Сергія Панкєєва. В.М. Бехтерев намагався переконати К.М. Панкєєва змінити своє рішення щодо будівництва психоневрологічної лікарні в Одесі та направити гроші на створення аналогічного інституту в Санкт-Петербурзі.

Після зустрічі в готелі Сергія було запрошено В.М. Бехтеревим на сеанси гіпнозу. Примітно, що після приїзду на перший сеанс С. Панкєєв побачив безліч пацієнтів досить заможного стану з вищого суспільства. Проте «студента» викликали без черги, тобто був підкреслений особливий його статус та виняткове становище [17].

Ключовим питанням сеансу терапії була передача коштів на будівництво психоневрологічного інституту, імперативне переконання щодо впливу на батька для відрахування грошей на це будівництво [18]. У результаті в гіпнозі батько С. Панкєєва побачив небезпеку залежності пацієнта від лікаря. Таке «використання» гіпнотичної терапії було вирішальним фактором для закінчення сеансів у професора В.М. Бехтерева. Після цього Сергій переїхав до Одеси [18].

Батьки відправляють Сергія на консультацію до знаменитого представника німецької психіатричної школи Еміля Крепеліна, засновника сучасної діагностичної класифікації, нозологічної концепції у психіатрії, тобто основ сучасної психіатрії, із широким колом інтересів та наукових праць. Свого часу батько — К.М. Панкєєв був консультований ученим. Е. Крепелін помістив Сергія в баварський санаторій, але успіхів у терапії, крім одруження з медичною сестрою закладу Терезою Келлер, не було досягнуто. Тереза згодом (1938 р.) отруїлася газом [19].

Психоаналіз

Центром психоаналізу в Східній Європі довгий час залишалася Одеса, у якій працював відомий у психоаналітичних колах доктор Мойсей Володимирович Вульф [20]. З. Фрейд у 1914 р. вказував, що тільки Одеса має в особі М. Вульфа підготовленого представника аналітичної школи (і одного з лідерів світового психо-

аналізу) [21]. У листі до К. Юнга він писав, що в Одесі почалася епідемія психоаналізу [22].

У кількох одеських психіатрів встановилися особисті контакти з Фрейдом, вони приїжджали у Відень і привозили хворих.

Після смерті батька (від передозування вероналу) за порадою та активною участю одеського молодого психіатра Леоніда Яковича Дрознеса, який впроваджував психоаналіз у своїй приватній клініці, у січні 1910 р. С. Панкеев відвідав З. Фрейда і став його пацієнтом на довгі роки [23].

Діагнози, що виставлялися С. Панкееву, заперечуються аж до сьогодні. До знайомства з Фрейдом Е. Крепелін встановив діагноз «маніакально-депресивне божевілля». З. Фрейд встановив «невроз нав'язливості». Іпохондричне марення переслідування виставляє колега З. Фрейда — Рут Мак Брунsvік. На психоаналітика М. Гардінер С. Панкеев взагалі справляв враження здорової людини [22].

В Одесі події йшли своєю чергою.

Планування і будівництво Панкеевського корпусу

Будівництво споруди у стилі ретроспективізму очолив міський архітектор Федір Павлович Нестурх (Нештурха) [24], за активною участю над упорядкуванням проєкту та спостереженням за будівництвом доктора Сергія Сергійовича Налбандова, який «намічався завідувачем лікарні» і який разом із Ф.П. Нестурхом вивчив та оглянув найкращі психоневрологічні установи, а також сучасне їх оснащення необхідним обладнанням у Західній Європі.

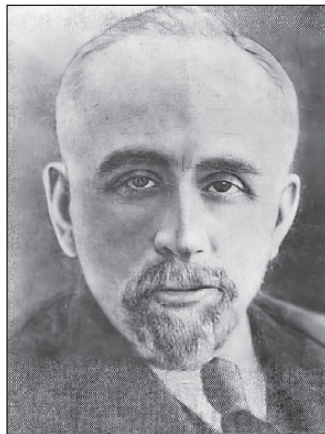
У товаристві одеських лікарів С.С. Налбандовим було продемонстровано проєкт нової міської лікарні для нервових хворих [25].

Триповерхова будівля фасадом була звернена на південь. Найнижчий напівпідвальний поверх призначався для гідропатії та квартир службовців. Передбачені центральне водяне опалення, камера зволоження та система вентиляції [26].

С.С. Налбандов

З 1900 р. працював в Одесі. Згодом С.С. Налбандов із 1909 р. на запрошення Таврійської губернської земської управи працював у Саках старшим лікарем курорту.

Під його керівництвом у 1912 р. (за проєктом архітектора Д. Ріхтера) при сакській грязелікарні було споруджено будинок Інституту діагностики



**Професор
С.С. Налбандов**

та фізичних методів лікування (так званий Цандрівський). Для оснащення установи було завезено з медико-механічного інституту Швеції сучасні пристрої для механотерапії. Спільна робота та співпраця з М.Н. Бурденком дозволили розвинути такого роду неврологічний та ортопедичний реабілітаційні напрямки курорту, у тому числі з відкриттям у

1915 р. госпіталів для поранених у Першій світовій війні [27, 28].

Сергій Сергійович протягом усього життя був тісно пов'язаний з Одесою, із 1916 р. послідовно: завідувач медичної частини за уповноваженого Земського союзу Румунського фронту; із 1918 по 1919 р. — головний лікар Куяльницького курорту; із 1920 по 1923 р. — завідувач клініки нервових хвороб Всеукраїнського інституту курортології та бальнеології. Стояв біля його витоків. У 30-х роках після здобуття звання професора (1930) та ступеня доктора медичних наук (без захисту дисертації, 1935) вирішує питання курортного будівництва в СРСР, стає головним курортологом країни [29–31].

Завершення

Ми спробували висвітлити деякі невідомі чи неописані факти історії одеської неврології, яка, як виявилось, значно виходить за межі тільки неврології. Такого роду історичний екскурс торкається більше



**Архітектор Федір
Павлович Нестурх
(Нештурха)**



Біля будівлі Цандерівського інституту (сидять: другий зліва С.С. Налбандов, третій — М.Н. Бурденко), 1914 р.

ніж вікового періоду, за який відбулася безліч подій, пов'язаних із так званим Панкеевським корпусом. Останній можна вважати найстарішою спеціалізованою неврологічною установою в Україні. На жаль, через низку причин закладений потенціал не був реалізований, незважаючи на зусилля відомих історичних осіб Одеси, архітекторів, учених психоневрологічного профілю та ін.

Таку повноцінну лікарню для нервовохворих було збудовано в історичному районі Одеси — на Слобідці, де сконцентрована достатня кількість великих, заснованих у позаминулому (Одеська клінічна психіатрична лікарня) та на початку минулого століття (Одеська окружна (обласна), нині — 11-та міська клінічна лікарня) медичних закладів, а 1937 року до них додалася Одеська обласна дитяча клінічна лікарня.

Важко навіть перерахувати всіх учених неврологів, психіатрів, відомих лікарів, які брали участь у становленні та розвитку одеської психоневрології.

Сподіваємося, що неврологічна громадськість України оцінить наші зусилля щодо відновлення таких подій, а можливо, й доповнить.

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

Список літератури

- Стоянов О.М., Сон А.С. Історія планування та будівництва в Одесі лікарні для нервовохворих — так званого Панкеевського корпусу. Частина 1. Міжнародний неврологічний журнал. 2022. Т. 18. № 3.
- Губарь О. Нечто об Анне Панкеевой. Альманах Дерибасовская-Решильевская. 2014. № 57. С. 308-328.
- Памяти К.М. Панкеева. Газета «Одесский листок». 20 июля 1908.
- Спадщина. Василівка. Маєток Панкеева. Частина 1—3. <https://m-a-d-m-a-x.livejournal.com/373424.html>
- Freud Sigmund. From the history of an infantile neurosis. 1918. SE. 17. 1-122.
- Freud Sigmund. The interpretation of dreams. Strachey James. New York: Basic Books A Member of the Perseus Books Group, 2010. 645 p. OCLC 434126117.
- Freud S. From the History of an Infantile Neurosis. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume XVII (1917–1919): An Infantile Neurosis and Other Works, 1918. P. 1-124.
- Pankeev S. The Wolf-Man by the Wolf-Man. New York: Basic Books, 1971.
- Руткевич А.М. Как Фрейд подгонял факты под свою теорию. Психоданализ. Истоки и первые этапы развития: курс лекций. М.: ИНФРА-ФОРУМ, 1997. С. 156-161.
- Человек-Волк и Зигмунд Фрейд. Сборник: пер. с англ. К.: Port-Royal, 1996. 352 с.
- Брюнстик Р.М. Дополнение к статье Фрейда «Из истории одного детского невроза». Человек-Волк и Зигмунд Фрейд. К., 1996.
- Гротьян М. Фрейдовские классические случаи — дальнейшая судьба пациентов. Энциклопедия глубинной психологии. Т. 1. М., 1998. С. 146-147.
- Gardiner M. (Ed.). The wolf-man by the wolf-man. New York: Basic Books, 1971.
- Менделевич Д.М. В.М. Бехтерев в клиниках Западной Европы (в 1884–1885 годах) и в Казани. [Электронный ресурс]. Медицинская психология: электрон. науч. журн. 2010. № 1.
- Никуфоров А.С. Бехтерев. ЖЗЛ. М.: Мол. гвардия, 1986. 288 с.
- Grekova T.I., Golikov Yu.P. Medical. Petersburg. Essays addressed to the physicians and their patients. St. Petersburg: Folio-press, 2001. 415 p. www.medline/public/histm/medmono/100/25.phtml
- Pankejeff S.C. The memoirs of the Wolf-Man. In The Wolf-Man and Sigmund Freud. Ed. M. Gardiner, New York: Basic Books, 1971. P. 132
- Решетников М.М. Избранные статьи в двух томах. Том I. Современная психотерапия. М.: Издательско-торговый Дом «Скифия», 2020. 416 с.
- McWilliams N. Psychoanalytic Diagnosis: Understanding Personality Structure in Clinical Process. Per. From English. М.: Independent firm Class, 2001. 480 p.
- Романов И. К истории психоанализа в Украине. <http://psychoanalysis-kharkov.com>
- Савченко В.Е., Поспелова И.Д. История развития психоанализа в Украине. https://studylib.ru/doc/1015799/v.-e.-savchenko--i.-d.-pospelova-uzhno-ukrainskij-nacional._nyj
- Etkind Al. Eros Of The Impossible The History Of Psychoanalysis Published December 7, 2020 by Routledge. 416 p.
- Валякко И.В. Истоки украинского психоанализа. Міжнар. псих., психотер. та психоаналітич. журнал. 2016. № 4 (34). С. 6-17.
- Пилявский В. Зодчие Одессы. Одесса: Оптимум, 2010. 210 с.
- Газета «Одесские новости». № 8016 от 15.01.1910.
- 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. Юбилейный сборник Одесской окружной больницы. 1902–1927. Под ред. М.С. Бельского. Одесса, 1927. С. 491-506.
- Засновники та визначні діячі курортів України. За редакцією М.В. Лободи. К.: Денеб, 2011. 176 с.
- Деятельность доктора С.С. Налбандова в Саках. История города Саки. <http://krim.biz.ua/saki-history.html>
- Сосюра Б.Я. Памяти профессора С.С. Налбандова. Всп. курортологии. 1940. № 5.
- Налбандов С.С. Лечение органических заболеваний нервной системы на одесских курортах. Одесса-курорт. Одесса, 1934.
- Васильев К.К. Налбандов Сергей Сергеевич. Энциклопедия современной Украины, 2020. https://esu.com.ua/search_articles.php?id=71791

Отримано/Received 10.07.2022

Рецензовано/Revised 19.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 29.07.2022 ■

O.M. Stoyanov, A.S. Son

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

**The history of the planning and construction of the hospital
for nervous patients known as Pankeieva building in Odessa.
Part 2**

Abstract. The article describes the history of the planning and construction of the psychoneurological hospital in Odesa, which was built on the donation of the landlady G.S. Pankeieva in memory of her daughter, who committed suicide in 1906. The authors present some unknown or undescribed facts from the history of Odesa neurology, which turned out to be far beyond its limits. The events that preceded the construction of a psychoneurological hospital are briefly described, as well as historical figures who participated in the organization and construction of a hospital for neurological

patients in Odesa. This kind of historical insight covers more than a century during which many events related to the so-called Pankeieva building. The latter can be considered the oldest specialized neurological institution in Ukraine. Unfortunately, for a number of reasons, the inherent potential was not realized, despite the efforts of famous historical figures of Odesa, architects, psychoneurological scientists, etc.

Keywords: Pankeieva building; history; department of neurology and neurosurgery; Odesa

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва устано-

ви, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою**

(ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаватися до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загально-

го обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHC тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносков і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується українською та англійською мовами після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою програми Advego plagiat або інших сервісів. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і відрев'юрована автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або через форму надсилання рукопису на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

Для нотаток

Для нотаток

Для нотаток

Для нотаток

Для нотаток

Для нотаток

Для нотаток

Для нотаток

Для нотаток



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26



«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