

# ТЕРАПІЯ, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ, ДЛЯ ВСІХ ПАЦІЄНТІВ З ІНСУЛЬТОМ — ДОСЯГНЕННЯ І РЕКОМЕНДАЦІЇ

## (звіт про симпозиум ESOC 24 травня 2023 року, Мюнхен, Німеччина)

Для австрійської компанії «EVER Фарма»/EVER Pharma сателітний симпозиум «Терапія, заснована на доказах, для всіх пацієнтів з інсультом — досягнення та рекомендації» став дуже важливою подією на Європейській конференції з інсульту 2023 року в Мюнхені. Вперше після ESOC 2019 у нас була можливість подати на міжнародній конференції нові докази, концепції лікування та рекомендації, відображені в настановах.

За період між 2019 і 2023 роками набули значення багато нових концепцій лікування інсульту, особливо тромбектомія. Також на перший план вийшли дискусії про фармакологічні засоби для реканалізації судин і нейрореабілітації після інсульту.

За цей період Церебралізін перетворився з визнаного препарату для відновлення рухової активності на загальноприйнятий стандарт терапії для ВСІХ пацієнтів з інсультом. Причини цього переконливо пояснили троє спікерів.

### Ales Tomek

Neurologist at Motol University Hospital at Prague, Czech Republic

#### ВИМОГИ ДО СТАНДАРТІВ В НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ

У своїй лекції професор Томек підкреслив, що були розроблені всебітньо визнані алгоритми стосовно майже всіх аспектів лікування інсульту, і це призвело до поліпшення стандартів лікування. Але при цьому у сфері реабілітації ситуація інша — такі алгоритми або ще не розроблені й не впроваджені, або ще дуже неоднорідні.

Доктор Томек навів інформацію про заходи, які існують стосовно визначення якості лікування, але вони не стандартизовані в нейрореабілітації в такий спосіб, як при гострому інсульті.

Професор Томек виділив такі вимоги:

- реабілітація має бути організована більш централізовано й однаково в різних центрах;

- у реабілітаційному періоді мають використовуватися індикатори для моніторингу якості медичної допомоги з регулярним порівняльним аналізом;

- реабілітація після інсульту потребує детальних і практичних рекомендацій для кожного типу лікування, включно з фармакологічною підтримкою.

Насамкінець професор Томек навів рекомендації Європейської академії неврології та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EAN/EFNR) 2021 року щодо фармакологічної підтримки в ранній реабілітації моторних функцій як приклад останньої вимоги, про яку він згадав вище.

#### Рекомендації EAN & EFNR 2021 року щодо фармакологічної підтримки в ранній реабілітації моторних функцій після гострого ішемічного інсульту

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

### Jacek Staszewski, MD, PhD

Military Institute of Medicine — National Research Institute, Warsaw, Poland

#### ЕФЕКТИВНА ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦІЯ В ЕРУ РЕПЕРFUZІЇ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ: НАВІЩО ВОНА ПОТРІБНА?

Нещодавні дослідження встановили нову парадигму лікування гострого ішемічного інсульту, показавши, що механічна тромбектомія (MT) вірогідно знижує рівень смертності й поліпшує клінічні результати.

Реканалізаційна терапія є новою можливістю для мультимодальних цитопротекторних агентів завдяки тому, що вона збільшує шанс досягти ішемічної напівтіні й захистити нейрони від пошкодження і смерті після ішемії-реперфузії.

Церебралізін — нейротрофічний пептидергійний препарат із широкими цитопротекторними властивостями, рекомендований Європейською академією неврології та Європейською федерацією нейрореабілітаційних товариств (EAN/EFNR 2021) для реабілітації як після гострого інсульту, так і в більш віддалений постінсультний період. Ми припустили, що додавання Церебралізіну у відібраних пацієнтів на основі клінічних і радіологічних критеріїв може підвищити ефективність MT шляхом ініціювання цитопротекторних ефектів і запобігання реперфузійному пошкодженню.

Професор Сташевський продемонстрував аудиторії наявні докази того, як ендovasкулярна терапія (ЕВТ) змінює результати інсульту, зосереджуючись на поліпшенні процесів, які забезпечують швидку реканалізацію протягом 3–6 годин. Однак навіть якщо це досягнуто, у великого відсотка пацієнтів залишаються порушення, що є під-

### Steven R. Zeiler

Associate Professor, Director Vascular Neurology Fellowship Johns Hopkins, Vice Chair of Clinical Informatics and Technology, Neurology Johns Hopkins, Johns Hopkins Institute, Baltimore, USA

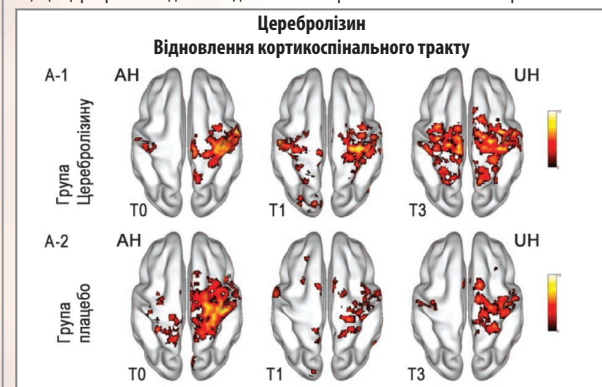
#### РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВІДНОВЛЕННЯ МОТОРИКИ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ

Відновлення рухових функцій після інсульту здебільшого відбувається в перший місяць і в основному завершується в період до 3 місяців.

Професор Стивен Зейлер детально досліджував механізм дії Церебралізіну в нейрореабілітації. Він зі своїми колегами вивчав Церебралізін за кілька років до того, як він став загальноприйнятним терапевтичним засобом, ефективність якого підтверджена доказовою медициною, тобто таким, яким він є сьогодні.

Одним із ключових висновків був той факт, що Церебралізін викликає спонтанне відновлення після інсульту навіть в осіб, у яких попередньо не вживали реабілітаційних заходів.

Крім того, ґрунтуючись на результатах дослідження E-Compass, у якому «пластичність у дії» було видно за допомогою передових методів візуалізації, можна припустити, що Церебралізін здатний відновлювати кортико-спинномозковий тракт.



Нарешті, як співавтор огляду на тему «Досягнення та проблеми реабілітації після інсульту», надрукованого в Lancet, професор Зейлер підкреслив, що лише Церебралізін може продемонструвати позитивні результати порівняно з дослідженнями в інших сферах нейрореабілітації, наприклад у фізіотерапії чи використанні технологій, таких як робототехніка.

#### Досягнення та зміни в реабілітації після інсульту

- 14 з 15 клінічних досліджень мали негативні результати (2016–2019)
- Усі дослідження технологій — нейтральний результат
- Усі дослідження використання фізичної терапії/окупаціональної терапії — нейтральний результат
- Фармакологічні дослідження (Церебралізін) — позитивний результат

ставою для ефективної додаткової терапії в поєднанні з ЕВТ, особливо при більш тяжких інсультах з балом < 6 за Aspects.

У другій частині професор Сташевський зосередився на тому, чому ЕВТ є чудовою моделлю для вивчення церебропротекції і чому цей мультимодальний підхід до лікування може поліпшити довгостроковий результат. Усі наведені вище аргументи створили основу для впровадження поточного клінічного дослідження, яке проводиться під його керівництвом. Повні відомості про дослідження також доступні в опублікованому методологічному документі (<https://www.frontier-sin.org/articles/10.3389/fneur.2022.910697/full>), який наведений у Frontiers in Neurology.

Професор Сташевський поділився результатами проміжного аналізу дослідження, оскільки повна когорта ще не проаналізована. Дані демонструють дуже обнадійливий результат щодо первинної кінцевої точки, але також, і це вперше, чудові дані за 12 місяців. Згідно з опублікованими раніше дослідженнями, було досягнуто вірогідне зниження геморагічної трансформації в групі пацієнтів, які отримували Церебралізін.

#### ВИСНОВКИ

Церебралізін не тільки досяг статусу препарату з галузі доказової медицини, який використовується в постінсультній реабілітації рухових функцій, він також є потужним терапевтичним засобом для всіх пацієнтів з інсультом у медицині гострого інсульту, спрямованим на поліпшення безпеки лікування і довгострокових результатів.

Докладніше читайте на с. 53

# ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

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

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання<sup>5</sup>
- Втричі краще відновлює моторну функцію<sup>6</sup>
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності<sup>7</sup>
- Покращує когнітивні функції<sup>8</sup> та зменшує депресію<sup>7</sup>
- Високий рівень безпеки<sup>9, 10</sup>

1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft. Positionspapier – Update. neurologisch. 2018. Supplement 3/2018. <https://www.annf.org/leitlinien/detail/11080-001.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <http://www.ebrt.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Borstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 6. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 7. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARs) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 8. 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 Mar; 112(3):415-28. 9. Thome J. et al. Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69. 10. Strlicic S. et al. Safety of Cerebrolysin for Neurorecovery after Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Twelve Randomized-Controlled Trials. Pharmaceuticals. 2021, 14:1297.

**\*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебралізін® (CEREBROLYSIN®). П'ясостимулюючий та нейротрофічний препарат. Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейрогенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізін® відзначаються рідко (> 1/10000 < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопальпозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебралізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптическу пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фізлиць у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дієсне від 18.03.2014. [www.cerebrolysin.com.ua](http://www.cerebrolysin.com.ua)

## Австрійська якість.

Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

# Церебралізін®

Возз'єднує нейрони.  
Надихає на життя.





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

**МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ**  
**INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL**

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)



**Том 19, № 5, 2023**

# 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 19, № 5, 2023**

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 19, № 5, 2023**

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

**Передплатний індекс: 91338**

*Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал*

*Specialized reviewed  
practical scientific journal*



**Співзасновники:** Харківська медична академія післядипломної освіти, Донецький національний медичний університет, Заславський О.Ю.

**Завідуюча редакцією Куприненко Н.В.**

**Адреса для звернення:**

**З питань передлати:**

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.*

*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. 8,84.  
Тираж 7 000 прим. Зам. 2023-ijn-139.*

Адреса редакції:  
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
PO 74, Kyiv, 04107, Ukraine  
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, Україна  
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)

**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)

**Тріщинська М. А.** (Київ, Україна) —

**заступник головного редактора**

**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)

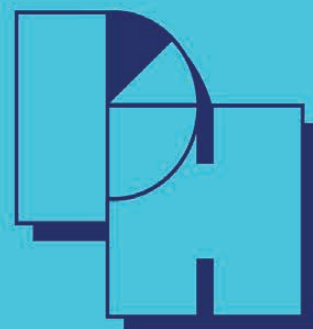
Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних назв та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2023  
© Донецький національний медичний університет, 2023  
© Заславський О.Ю., 2023



32-га Міжнародна медична виставка

# Public Health



**PUBLIC HEALTH**

**4-6 ЖОВТНЯ 2023**

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



**LABEXPO**

Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень



**International  
Dental  
Forum**

Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів | серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор:

**PREMIER  
EXPO**

Тел.: +38 (044) 496 86 45  
E-mail: ph@pe.com.ua



Безкоштовний квиток на сайті  
[www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)  
або скануй QR-код

**Ваш промокод  
ZASLAVSKY**



# ЛАНЕЙРА – ПРЕПАРАТ ВИБОРУ В ЛІКУВАННІ ПОЛІНЕЙРОПАТІЙ<sup>1</sup>



1-2 ТАБЛЕТКИ  
НА ДОБУ

**ПОТУЖНИЙ МІЄЛІНІЗАТОР ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ СТРУКТУРИ І ТРОФІКИ ТА ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ БОЛЮ ПРИ БУДЬ-ЯКИХ УРАЖЕННЯХ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ**



## ВІДНОВЛЕННЯ СТРУКТУРИ НЕРВОВИХ ВОЛОКОН<sup>2, 3</sup>

ВІДНОВЛЮЄ ПОШКОДЖЕНІ  
НЕРВОВІ ВОЛОКНА ТА  
СПРИЯЄ РЕГЕНЕРАЦІЇ  
МІЄЛІНОВИХ ОБОЛОНОК



## ВІДНОВЛЕННЯ ТРОФІКИ<sup>3, 4</sup>

ПОКРАЩУЄ МЕТАБОЛІЗМ  
ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ,  
ПІДВИЦУЄ ШВИДКІСТЬ  
ПРОВЕДЕННЯ ЗБУДЖЕННЯ  
ПО НЕРВОВИХ ВОЛОКНАХ



## ЗМЕНШЕННЯ БОЛЮ<sup>4, 5</sup>

ТАМУЄ НЕЙРОПАТИЧНИЙ  
БІЛЬ, ЗАБЕЗПЕЧУЄ АНГІО-  
ПРОТЕКЦІЮ ТА ПІДВИЦУЄ  
ЧУТЛИВІСТЬ КІНЦІВОК

**Ланейра. Склад (вміст в одній таблетці).** Активні речовини: альфа-ліпоєва кислота – 300 мг (мг), ацетил L-карнітин – 250 мг (мг), цинк – 7,5 мг (мг), нервонова кислота – 50 мг (мг), чорниця сухої екстракт 2,5% – 50 мг (мг), вітамін B3 – 9 мг (мг), селен – 25 мкг (мкг), вітамін B6 – 1 мг (мг), вітамін B12 – 1 мкг (мкг). **Рекомендації щодо використання:** Ланейра – дієтична добавка, яка може використовуватись як додаткове джерело поживних речовин, таких як альфа-ліпоєва кислота, ацетил L-карнітин, нервонова кислота, екстракт чорниці, вітамін B3, цинк, вітамін B6, селен, вітамін B12. Активні компоненти Ланейра сприяють активізації власних відновлювальних процесів та покращенню стану центральної та вегетативної нервової систем при наступних станах: нейропатії різного генезу, включаючи алкогольну та діабетичну; радикулопатії при корінцевому синдромі; периферичному нейропатичному болі та невралгії; цукровому діабеті та проявах метаболічних порушень: метаболічному синдромі, інсулінорезистентності, зниженні толерантності до глюкози, астенії. **Застереження щодо використання:** в період вагітності або годування груддю перед використанням слід проконсультуватися з лікарем. У рідкісних випадках потрібен додатковий контроль рівня глікемії, оскільки альфа-ліпоєва кислота та ацетил L-карнітин підсилюють ефекти інсуліну і пероральних гіпоглікемічних засобів. **Спосіб використання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1-2 таблетці в день, під час їжі. Таблетку ковтають і запивають 1/2 склянки води. Перед використанням рекомендується проконсультуватися у лікаря. Тривалість споживання визначається індивідуально. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного і збалансованого харчування. Не перевищувати рекомендовану добову дозу! **Рекомендований термін використання:** тривалість споживання визначається індивідуально. **Виробник:** ПНК Фармацевтичі Срл, Віа Націонале, С.С. 150 Вілла-Вомано (ТЕ), Італія/ PNK Farmaceutici Srl – via Nazionale, S.S. 150 Villa Vomano (TE) – Italy. На замовлення «УАБ «ФАРМЛІГА», вул. Мейстру, 9, м. Вільнюс, LT-02189, Литовська Республіка/УАБ «Farmlyga», Meistru str. 9, Vilnius, LT-02189, Republic of Lithuania. Країна походження: Італія. **Представництво виробника в Україні щодо прийняття претензій:** ПРЕДСТАВНИЦТВО «УАБ «ФАРМЛІГА», Україна, 07300, Київська область, м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1, тел.: +38067 373 79 83. Імпортер: СП «ОПТИМА-ФАРМ, ЛТД», Україна, 01103, м. Київ, вул. Кіквідзе, 18-а, тел./факс: +38(044) 490-53-10.

**Посилання:** 1. Орос М.М. Ефективність застосування препарату «Ланейра» для лікування захворювань периферичної нервової системи у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та його вплив на астенічний синдром. 2. Lewkowicz N, Piątek P, Namiecińska M, et al. Naturally Occurring Nervonic Acid Ester Improves Myelin Synthesis by Human Oligodendrocytes. Cells. 2019;8(8):786. Published 2019 Jul 29. doi:10.3390/cells8080786. 3. Di Stefano G, Di Leonardo G, Galosi E, Truini A, Crucci G. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. J Pain Res. 2019;12:1341-1351. Published 2019 Apr 26. doi:10.2147/JPR.S190231. 4. Bureković A, Terzić M, Alajbegović S, Vukojević Z, Hadžić N. The role of alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy treatment. Bosn J Basic Med Sci. 2008;8(4):341-345. doi:10.17305/bjbm.2008.2894. 5. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. CNS Neurosci Ther. 2020;26(1):5-13. doi:10.1111/cns.13207

При виникненні питань щодо продуктів компанії «УАБ «ФАРМЛІГА» ви можете звернутися до нас за адресою: «УАБ «ФАРМЛІГА», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1. e-mail: info@farmlyga.lt. Даний матеріал призначений виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я та переслідує професійні та наукові цілі. Схвалено для друку: вересень 2023 року.



## Зміст

## Contents

### Оригінальні дослідження

- Марштупа В.В., Насонова Т.І.*  
Лабораторні, клініко-неврологічні та нейропсихологічні особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів з цереброваскулярним захворюванням.....8
- Орос М.М., Сабовчик А.Я.*  
Ефективність застосування препарату Ланейра для лікування захворювань периферичної нервової системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і його вплив на астеничний синдром ..... 16
- Дубинецька В.М.*  
Ішемічний інсульт на фоні антифосфоліпідного синдрому (клінічний випадок).....23
- Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В.*  
Стрес-індуковані розлади в дітей з порушеннями нейророзвитку в період воєнного часу і підходи до їх корекції.....29

### Практикуючому неврологу

- Чистик Т.*  
Застосування амантадину як нейростимулятора після ком травматичного та ішемічного генезу .....39
- Трінус К.Ф.*  
Присінкові (вестибулярні) порушення при вибухових ураженнях. Роль соматотропного гормону .....47

### Original Researches

- V.V. Marштupa, T.I. Nasonova*  
Laboratory, clinical, neurological and neuropsychological features of the course of post-COVID syndrome in patients with cerebrovascular disease.....8
- M.M. Oros, A.Ya. Sabovchik*  
The efficacy of Laneira for treating peripheral nervous system disorders in patients with type 2 diabetes and its impact on asthenic syndrome ..... 16
- V.M. Dubynetska*  
Ischemic stroke on the background of antiphospholipid syndrome (clinical case) .....23
- Yu.G. Antipkin, L.G. Kyrylova, O.O. Miroshnikov, O.O. Yuzva, O.V. Beregela*  
Stress-induced disorders in children with neurodevelopmental disorders during wartime and approaches to their correction.....29

### To Practicing Neurologist

- T. Chistyuk*  
Use of amantadine as a neurostimulant after traumatic and ischemic coma .....39
- K. Trinus*  
Vestibular disorders in blast injuries. The role of growth hormone .....47



Мама  
заговорить?

Бабуся  
пiде  
на качелi?



Дiзнайтесь бiльше  
про ефективне  
лiкування

# КСАВРОН

едаравон 30 мг



**ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ  
ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА**

**СКЛАД:** 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.** Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (ОН $\cdot$ ), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або крововиливі у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекисне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку. На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Тяжка форма ниркової недостатності, Гперчутливість до складових препарату. **УПАКОВКА.** По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у паці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у паці з картону. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України: UA/16780/01/01 по 21.06.2023. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування. У зображенні використано фотографії акторів.



<b>Терапія, заснована на доказах, для всіх пацієнтів з інсультом — досягнення і рекомендації (звіт про симпозиум ESOC 24 травня 2023 року, Мюнхен, Німеччина).....</b>	<b>Evidence-based therapies for all stroke patients — advances and guideline recommendations (ESOC Symposium Report, May 24, 2023, Munich, Germany) .....</b>
<b>53</b>	<b>53</b>
<i>Ales Tomek</i>	<i>Ales Tomek</i>
Вступ.....	Introduction .....
53	53
<i>Steven R. Zeiler</i>	<i>Steven R. Zeiler</i>
Рекомендації щодо відновлення моторики після інсульту .....	Get with the guidelines in post-stroke motor recovery .....
54	54
<i>Jacek Staszewski</i>	<i>Jacek Staszewski</i>
Ефективна церебропротекція в еру реперфузії після інсульту: навіщо вона потрібна? .....	Effective cerebroprotection in the stroke reperfusion era: why we need it? .....
55	55
<i>Паламарчук Ю.О.</i>	<i>Y.O. Palamarchuk</i>
Сучасні нейровізуалізаційні критерії діагностики розсіяного склерозу у дітей ....	Modern neuroimaging criteria for diagnosing multiple sclerosis in children.....
59	59
<i>Московко С.П., Височанська Т.Г., Костенко Т.В., Височанський О.В., Коробчук Н.В., Матиук С.І., Коломієць Т., Танасієнко Н.В.</i>	<i>S.P. Moskovko, T.H. Vysochanska, T.V. Kostenko, O.V. Vysochanskyi, N.V. Korobchuk, S.I. Matiuk, T. Kolomiets, N.V. Tanasienko</i>
Локальні протоколи — маршрути пацієнта з інсультом у нових умовах: позиція, дискусія і практичний приклад .....	Local protocols — routes of a stroke patient in new conditions: position, discussion and practical example .....
65	65
<b>Огляд</b>	<b>Review</b>
<i>Dipak Chaulagain, Смоланка В., Смоланка А., Гаврилів Т.</i>	<i>Dipak Chaulagain, V. Smolanka, A. Smolanka, T. Havryliv</i>
Удосконалення хірургічного лікування гліобластоми: поточні тенденції та перспективні напрямки майбутнього .....	Advancements in surgical management of glioblastoma: current trends and promising future directions.....
72	72



УДК 616.831-005.1/.4-036.8-02-06:616.98:578.834

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.5.2023.1011>

Марштупа В.В., Насонова Т.І.

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

## Лабораторні, клініко-неврологічні та нейропсихологічні особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів з цереброваскулярним захворюванням

**Резюме. Актуальність.** Огляд літератури показує широкий діапазон термінів для станів після COVID-19: постковідний синдром, післягострий ковідний синдром, хронічний COVID-19, віддалені наслідки COVID-19, тривалий COVID-19 та післягострі наслідки інфекції SARS-CoV-2. Усі ці та інші терміни вказують на те, що після захворювання на COVID-19 людина не повертається до звичного стану здоров'я. Багато вчених досліджують і шукають причини цих симптомів, чому і коли вони виникають, а також як їх діагностувати і лікувати. Тому **метою** дослідження було поліпшення діагностики постковідного синдрому у пацієнтів з цереброваскулярним захворюванням (ЦВЗ) шляхом вивчення клініко-неврологічних, лабораторних і нейропсихологічних показників. **Матеріали та методи.** У роботі використано психометричні методики — шкала тривоги Бека, шкала депресії Гамільтона, шкала оцінки рівня втоми; нейропсихологічні — Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій; клінічні — неврологічний статус; лабораторні — гемоглобін, С-реактивний білок, фібриноген, альбумін, феритин, лактатдегідрогеназа. Усі пацієнти були розподілені на чотири групи: до першої групи увійшли 20 пацієнтів з постковідним синдромом і цереброваскулярним захворюванням, до другої — 15 пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВЗ, до третьої — 15 пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВЗ і до четвертої — 15 пацієнтів без постковідного синдрому і без ЦВЗ. **Результати.** У групі пацієнтів з постковідним синдромом і цереброваскулярним захворюванням ( $n=20$ ) виявлено середні показники гемоглобіну ( $M = 115,15 \pm 4,93$ ) та альбуміну ( $M = 32,15 \pm 1,53$ ) нижчі за норму; вищі за норму показники фібриногену ( $M = 6,04 \pm 0,82$ ), С-реактивного білка ( $M = 5,50 \pm 0,68$ ). За шкалою тривоги Бека виявлено, що пацієнти з постковідним синдромом і цереброваскулярною патологією ( $n=20$ ) мали середній рівень тривоги ( $M = 10,25 \pm 4,58$ ;  $M = 9,33 \pm 3,55$ ). За шкалою депресії Гамільтона отримано дані, які свідчать про те, що у пацієнтів з постковідним синдромом і цереброваскулярною патологією ( $n=20$ ) переважав легкий рівень депресії ( $M = 6,75 \pm 3,90$ ;  $M = 8,60 \pm 3,06$ ). За даними кореляційного аналізу виявлено прямий зв'язок між когнітивними функціями пацієнтів та гемоглобіном ( $r = 0,455, p \leq 0,01$ ), альбуміном ( $r = 0,571, p \leq 0,01$ ) і зворотний зв'язок між когнітивними функціями та фібриногеном ( $r = -0,605, p \leq 0,01$ ), С-реактивним білком ( $r = -0,547, p \leq 0,01$ ), феритином ( $r = 0,408, p \leq 0,01$ ). Виявлено зворотний зв'язок між тривогою і гемоглобіном ( $r = -0,619, p \leq 0,01$ ) та альбуміном ( $r = -0,567, p \leq 0,01$ ) і прямий зв'язок між тривогою і фібриногеном ( $r = 0,550, p \leq 0,01$ ) та С-реактивним білком ( $r = 0,537, p \leq 0,01$ ). Шкала депресії негативно корелює із показниками гемоглобіну ( $r = -0,597, p \leq 0,01$ ), альбуміну ( $r = -0,543, p \leq 0,01$ ) та прямо корелює із показниками фібриногену ( $r = 0,433, p \leq 0,01$ ), С-реактивного білка ( $r = 0,383, p \leq 0,01$ ) та

лактатдегідрогенази ( $r = 0,276, p \leq 0,05$ ). Показники фібриногену, С-реактивного білка, феритину найвищі у групі пацієнтів з постковідним синдромом і цереброваскулярною патологією. За отриманими даними існують статистично вірогідні відмінності між чотирма групами у показниках когнітивних функцій ( $\chi^2 = 36,419, p \leq 0,01$ ), втоми ( $\chi^2 = 37,251, p \leq 0,01$ ), тривоги ( $\chi^2 = 37,981, p \leq 0,01$ ) та депресії ( $\chi^2 = 37,171, p \leq 0,01$ ). Найвищі показники втоми, тривоги, депресії мали пацієнти із постковідним синдромом і цереброваскулярною патологією.

**Ключові слова:** постковідний синдром; цереброваскулярне захворювання; когнітивні функції; лабораторні маркери; тривога; депресія

## Вступ

Перша пандемія XXI століття була у лютому 2003 року; це був тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS), викликаний коронавірусом, відомим як SARS-CoV [1]. Потім у грудні 2019 року в Ухані, Китай, швидко поширився смертельний спалах респіраторного вірусу, який став відомий як SARS-CoV-2, новий коронавірус під назвою COVID-19 [2]. І SARS, і COVID-19 є респіраторними захворюваннями, спричиненими специфічним людським коронавірусом, але між ними є відмінності [3]. Найчастіше симптоми коронавірусу схожі на звичайну застуду з легкими респіраторними явищами.

SARS-CoV-2 спричинив жахливі глобальні показники захворюваності та смертності через серйозні пошкодження багатьох органів. Незважаючи на те, що багато людей переживають гостру фазу COVID-19, з'являється все більше доказів того, що залишкові ефекти інфекції SARS-CoV-2 можуть вплинути на якість життя людини та її здатність повернутися до роботи [4]. Часто спостерігається сукупність постійних симптомів, включно із задишкою, втомою, втраченою смаку та нюху, когнітивними порушеннями, болем у грудях та артралгією [5]. Інфекція SARS-CoV-2 викликає пошкодження клітин, ініціюючи вроджену імунну відповідь із запальною продукцією цитокінів [6]. Ці симптоми можуть бути новими, повторюваними або тривати протягом більше ніж 4 тижні після початку інфекції [7]. Люди з постковідом можуть мати ці симптоми при різному ступені захворювання під час гострої інфекції [8].

Огляд літератури показує широкий діапазон термінів для станів після COVID-19: постковідний синдром, післягострий ковідний синдром, хронічний COVID-19, віддалені наслідки COVID-19, тривалий COVID-19 та післягострі наслідки інфекції SARS-CoV-2 [9]. Усі ці та інші терміни вказують на те, що після захворювання на COVID-19 людина не повертається до звичного стану здоров'я. Багато вчених досліджують і шукають причини цих симптомів, чому і коли вони виникають, а також як їх діагностувати і лікувати.

Однак точний патофізіологічний механізм постковідного синдрому досі неясний, незважаючи на численні гіпотези та дослідження, які припускають механізми дії [10]. Оскільки пандемія COVID-19 триває, важливо розуміти потреби пацієнтів у догляді після гострої фази, зокрема механізми, що викликають стійкі симптоми після 3–4 тижнів від початку гострого захворювання [11]. Крім того, залишаються відкритими питання щодо

впливу вірусу COVID-19 на перебіг цереброваскулярних захворювань, тривалість та клінічні ознаки постковідного стану в цій групі пацієнтів.

Подібно до того, як лабораторні тести були вирішальними для точної діагностики гострого COVID-19, лабораторні тести, ймовірно, відіграватимуть дедалі важливішу роль в об'єктивній діагностиці, характеристиці та визначенні причини постковідного синдрому, а також забезпечуватимуть шлях до більш ефективного лікування [12]. Статті у численних медичних журналах свідчать про те, що клінічне тестування може допомогти виявити причини триваючих симптомів і, що важливо, виключити такі серйозні захворювання, як емболія легеневої артерії або міокардит.

## Матеріали та методи

У рамках наукового дослідження «Клініко-лабораторні, морфологічні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2» було обстежено 65 осіб віком від 52 до 66 років, 38 з яких були жінки і 27 — чоловіки. Загалом середній вік становив  $63,59 \pm 8,80$ . Усі пацієнти були розподілені на чотири групи: до першої групи увійшли 20 пацієнтів з постковідним синдромом і цереброваскулярним захворюванням, до другої — 15 пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВЗ, до третьої — 15 пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВЗ і до четвертої — 15 пацієнтів без постковідного синдрому і без ЦВЗ. Усі пацієнти першої і другої груп в анамнезі мали COVID-19, який перенесли рік тому.

Усі пацієнти були скриновані на наявність ЦВЗ (транзиторна ішемічна атака, гіпертонічна хвороба з частими кризами, ішемічний інсульт з мінімальним неврологічним дефіцитом (парез у кінцівках до 4 балів)) ретроспективним аналізом медичної картки амбулаторного хворого, а також на наявність постковідного синдрому.

Для всіх пацієнтів було проведено загальний аналіз крові (гемоглобін), визначено фібриноген, С-реактивний білок (СРБ), альбумін, феритин, лактатдегідрогеназу (ЛДГ). Отримані діагностичні значення співвідносились із референтними: гемоглобін — 139–160 г/л для жінок, 120–160 г/л для чоловіків (згідно з формою 225/0, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001), фібриноген — 2,0–4,0 г/л (згідно з формою 237/0, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001), СРБ — 0–5 мг/л, альбумін — 35–50 г/л, феритин — 300–400 нг/мл для чоловіків, 13–150 нг/мл для жінок,



ЛДГ — 200–400 ОД/л (згідно з формою 228/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

У діагностиці когнітивних функцій використано Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCa) [13]. За даними MoCa 26 балів і вище вважалося нормою.

Нейропсихологічний стан оцінювався психометричними методами — шкала тривоги Бека (Beck's Anxiety Inventory, BAI) [14], шкала депресії Гамільтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS) [15], шкала оцінки рівня втоми (Fatigue Assessment Scale, FAS) [16]. За даними шкали тривоги Бека 0–5 балів вважалося нормою, 6 і більше — тривогою різних ступенів. За шкалою депресії Гамільтона 0–7 балів відповідали нормі, 8 і більше — депресивному розладу різного ступеня тяжкості. Відповідно до шкали оцінки рівня втоми 22 бали і більше вказували на наявність втоми.

Статистичний аналіз передбачав використання описових статистик, параметричного критерію Стьюдента для незалежних вибірок, коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона, Н-критерію Краскела — Уолліса.

Дослідження схвалено комісією з питань біомедичної етики НМАПО імені П.Л. Шупика (витяг з протоколу засідання № 15 від 21 грудня 2020 р.) та проведено згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

## Результати та обговорення

У результаті дослідження виявлено показники аналізу крові пацієнтів за групами (табл. 1).

Отримані результати свідчать про те, що у групі пацієнтів з постковідним синдромом і ЦВЗ (n1 = 20) виявлено середні показники гемоглобіну нижчі від норми (M = 115,15 ± 4,93) та альбуміну — нижчі від

норми (M = 32,15 ± 1,53); вищі за норму показники фібриногену (M = 6,04 ± 0,82), СРБ (M = 5,50 ± 0,68). Показники феритину (M = 270,35 ± 139,56) та ЛДГ (M = 343,90 ± 65,34) знаходяться у межах норми.

У групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВЗ (n2 = 15) виявлено нижчі від норми показники гемоглобіну (M = 113,46 ± 4,61) та альбуміну (M = 31,66 ± 1,84); вищі за норму показники фібриногену (M = 5,37 ± 1,15). Показники феритину (M = 232,40 ± 108,38), СРБ (M = 4,53 ± 1,59) і ЛДГ (M = 338,13 ± 50,49) знаходяться в межах норми.

У пацієнтів без постковідного синдрому з ЦВЗ (n3 = 15) виявлено у межах норми показники гемоглобіну (M = 129,53 ± 6,69), фібриногену (M = 3,61 ± 0,39), СРБ (M = 2,93 ± 0,96), альбуміну (M = 39,00 ± 2,65), феритину (M = 164,00 ± 69,77), ЛДГ (M = 298,13 ± 69,21).

Встановлено, що пацієнти без постковідного синдрому і без ЦВЗ (n4 = 15) мають у межах норми показники гемоглобіну (M = 129,86 ± 8,99), фібриногену (M = 3,39 ± 0,62), СРБ (M = 2,33 ± 1,23), альбуміну (M = 41,67 ± 4,10), феритину (M = 168,60 ± 72,51), ЛДГ (M = 296,93 ± 53,69).

Таким чином, результати дослідження показують, що постковідний період у пацієнтів з ЦВЗ відзначався затримкою відновлення до норми клініко-лабораторних показників, а саме гемоглобіну, альбуміну, фібриногену і СРБ.

Крім того, у пацієнтів із ЦВЗ без постковідного синдрому лабораторні показники відновились до нормальних значень статистично вірогідно (p < 0,05) швидше порівняно з пацієнтами першої і другої груп.

Через рік після COVID-19 у пацієнтів із постковідним синдромом зберігаються підвищеними показники гемоглобіну, альбуміну, фібриногену. Можна припустити, що тривалі зміни показників крові сприяють прогресуванню ЦВЗ та додатковим ускладненням.

Таблиця 1. Середні значення показників крові у групах пацієнтів

Показники крові	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 15)	Група 3 (n = 15)	Група 4 (n = 15)
Гемоглобін	115,15 ± 4,93	113,46 ± 4,61	129,53 ± 6,69	129,86 ± 8,99
Фібриноген	6,04 ± 0,82	5,37 ± 1,15	3,61 ± 0,39	3,39 ± 0,62
СРБ	5,50 ± 0,68	4,53 ± 1,59	2,93 ± 0,96	2,33 ± 1,23
Альбумін	32,15 ± 1,53	31,66 ± 1,84	39,00 ± 2,65	41,67 ± 4,10
Феритин	270,35 ± 139,56	232,40 ± 108,38	164,00 ± 69,77	168,60 ± 72,51
ЛДГ	343,90 ± 65,34	338,13 ± 50,49	298,13 ± 69,21	296,93 ± 53,69

Таблиця 2. Середні значення показників психоемоційного стану у групах пацієнтів

Показники	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 15)	Група 3 (n = 15)	Група 4 (n = 15)
Когнітивні функції (MoCa)	26,20 ± 1,19	27,87 ± 0,83	28,80 ± 1,26	29,00 ± 0,65
Втома (FAS)	21,05 ± 3,89	21,40 ± 4,86	11,87 ± 3,52	12,00 ± 3,68
Тривога (BAI)	10,25 ± 4,58	9,33 ± 3,55	3,60 ± 2,35	3,33 ± 1,11
Депресія (HDRS)	6,75 ± 3,90	8,60 ± 3,06	2,06 ± 1,53	3,80 ± 1,41

У дослідженні виявлено різні показники когнітивних функцій та психоемоційного стану у групах пацієнтів (табл. 2).

Отримані результати показують, що у всіх групах пацієнтів показники когнітивних функцій знаходяться у межах норми ( $M = 26,20 \pm 1,19$ ;  $M = 27,87 \pm 0,83$ ;  $M = 28,80 \pm 1,26$ ;  $M = 29,00 \pm 0,65$ ).

За шкалою оцінки рівня втоми виявлено низькі значення втоми у пацієнтів з постковідним синдромом і ЦВЗ ( $M = 21,05 \pm 3,89$ ), пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВЗ ( $M = 21,40 \pm 4,86$ ), пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВЗ ( $M = 11,87 \pm 3,52$ ), без постковідного синдрому і без ЦВЗ ( $M = 12,00 \pm 3,68$ ).

За шкалою тривоги Бека виявлено, що пацієнти з постковідним синдромом і ЦВЗ ( $n1 = 20$ ) та пацієнти з постковідним синдромом без ЦВЗ ( $n2 = 15$ ) мають середній рівень тривоги ( $M = 10,25 \pm 4,58$ ;  $M = 9,33 \pm 3,55$ ). Водночас у групі пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВЗ ( $n3 = 15$ ) та без постковідного синдрому і без ЦВЗ ( $n4 = 15$ ) значення тривоги знаходяться у межах норми ( $M = 3,60 \pm 2,35$  та  $M = 3,33 \pm 1,11$ ).

За шкалою депресії Гамільтона отримано дані, які свідчать про те, що у пацієнтів з постковідним синдромом і ЦВЗ ( $n1 = 20$ ) та пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВЗ ( $n2 = 15$ ) переважає легкий рівень депресії ( $M = 6,75 \pm 3,90$ ;  $M = 8,60 \pm 3,06$ ). У групі без постковідного синдрому із ЦВЗ ( $n3 = 15$ ) та без постковідного синдрому і без ЦВЗ ( $n4 = 15$ ) значення депресії знаходяться у межах норми ( $M = 2,06 \pm 1,53$  та  $M = 3,80 \pm 1,41$ ).

Таким чином, у пацієнтів із постковідним синдромом із ЦВЗ і без ЦВЗ встановлено середній рівень тривоги і легкий рівень депресії. У цих групах пацієнтів наявність ЦВЗ не впливала на нейропсихологічний стан.

У дослідженні проведено аналіз гендерних відмінностей показників аналізу крові пацієнтів із постковідним синдромом та без постковідного синдрому (табл. 3).

Згідно з отриманими результатами виявлено, що у групі пацієнтів з постковідним синдромом і ЦВЗ ( $n1 = 20$ ) чоловіки ( $n = 9$ ) мають статистично вищі показники феритину, ніж жінки ( $n = 11$ ) ( $t = 7,91$ ,  $p \leq 0,01$ ). Проте, якщо порівнювати отримані значення із нормативними для жінок (13–150 мкг/л) та чоловіків (30–400 мкг/л), то можна стверджувати, що вони є практично нормою в обох групах та збільшені не критично.

У групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВЗ ( $n2 = 15$ ) виявлено статистичні відмінності між чоловіками ( $n = 5$ ) та жінками ( $n = 10$ ) також за показниками феритину ( $t = 4,85$ ,  $p \leq 0,01$ ). У цьому випадку у чоловіків середній показник ( $M = 351,2$ ) вищий, ніж у жінок, проте знаходиться у межах норми, тоді як у жінок він явно вищий від нормативного значення ( $M = 173$ ).

Пацієнти без постковідного синдрому із ЦВЗ ( $n3 = 15$ ) мають відмінності між чоловіками ( $n = 8$ ) та жінками ( $n = 7$ ) за показниками гемоглобіну ( $t = 3,96$ ,  $p \leq 0,01$ ) та феритину ( $t = 2,64$ ,  $p \leq 0,05$ ). Хоча, враховуючи нормативні значення, обидва показники у групах знаходяться у межах норми.

У пацієнтів без постковідного синдрому і без ЦВЗ виявлені відмінності між чоловіками ( $n = 5$ ) і жінками ( $n = 10$ ) за показниками гемоглобіну ( $t = 50,26$ ,  $p \leq 0,01$ ) і феритину ( $t = 50,23$ ,  $p \leq 0,01$ ). У цьому випадку обидва показники для жінок і чоловіків є нормативними.

При аналізі отриманих результатів з огляду на гендерні відмінності не було отримано переконливих даних щодо гендерних відмінностей у групах.

За даними табл. 4, виявлені статистичні гендерні відмінності лише у групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВЗ. Встановлено, що у цій групі жінки мають вищі показники тривоги ( $t = -3,04$ ,  $p \leq 0,01$ ) та депресії ( $t = -2,85$ ,  $p \leq 0,05$ ). За іншими показниками та групами гендерних відмінностей не виявлено.

**Таблиця 3. Гендерні відмінності показників аналізу крові пацієнтів**

Показники		n	Гемоглобін	Фібриноген	СРБ	Альбумін	Феритин	ЛДГ
Група 1 (n = 20)	Ч	9	115,56	6,21	5,22	32,33	402,89	353,56
	Ж	11	114,82	5,91	5,73	32	161,91	336
t			0,32	0,8	-1,71	0,47	<b>7,91**</b>	0,59
Група 2 (n = 15)	Ч	5	115,6	5,8	5	32,2	351,2	342,4
	Ж	10	112,4	5,16	4,3	31,4	173	336
t			1,3	1,01	0,79	0,78	<b>4,85**</b>	0,22
Група 3 (n = 15)	Ч	8	134	3,61	3,25	40	201,25	266,25
	Ж	7	124,43	3,61	2,57	37,86	121,43	334,57
t			<b>3,96**</b>	-0,01	1,41	1,66	<b>2,64*</b>	-2,14
Група 4 (n = 15)	Ч	5	140	3,6	2,2	41,4	250	286
	Ж	10	124,8	3,29	2,4	41,8	127,9	302,4
t			<b>50,26**</b>	0,91	-0,29	-0,17	<b>50,23**</b>	-0,54

Примітки: \* – показники t при  $p \leq 0,05$ , \*\* – показники t при  $p \leq 0,01$ .



Проведений кореляційний аналіз виявив коефіцієнти кореляції між показниками аналізу крові і нейропсихологічними функціями пацієнтів (табл. 5).

За даними кореляційного аналізу виявлено прямий зв'язок між когнітивними функціями пацієнтів та гемоглобіном ( $r = 0,455$ ,  $p \leq 0,01$ ), альбуміном ( $r = 0,571$ ,  $p \leq 0,01$ ) і зворотний зв'язок між когнітивними функціями та фібриногеном ( $r = -0,605$ ,  $p \leq 0,01$ ), СРБ ( $r = -0,547$ ,  $p \leq 0,01$ ), феритином ( $r = 0,408$ ,  $p \leq 0,01$ ). Отримані кореляції засвідчують те, що чим вищі когнітивні функції пацієнтів у всіх групах, тим вищі у них показники гемоглобіну та альбуміну і тим нижчі показники фібриногену, феритину і СРБ.

Шкала втоми негативно корелює із показниками гемоглобіну ( $r = -0,600$ ,  $p \leq 0,01$ ), альбуміну ( $r = -0,691$ ,  $p \leq 0,01$ ) та прямо корелює із показниками фібриногену ( $r = 0,618$ ,  $p \leq 0,01$ ), СРБ ( $r = 0,656$ ,  $p \leq 0,01$ ) та ЛДГ ( $r = 0,248$ ,  $p \leq 0,05$ ). Тобто чим вищі показники втоми пацієнтів, тим нижчі у них показники гемоглобіну та альбуміну і тим вищі показники фібриногену, СРБ та ЛДГ.

Виявлено зворотний зв'язок між тривогою та гемоглобіном ( $r = -0,619$ ,  $p \leq 0,01$ ), альбуміном ( $r = -0,567$ ,  $p \leq 0,01$ ) і прямий зв'язок між тривогою і фібриногеном ( $r = 0,550$ ,  $p \leq 0,01$ ), СРБ ( $r = 0,537$ ,  $p \leq 0,01$ ). Таким чином, у всіх групах пацієнтів висока тривога супроводжувалася зниженням гемоглобіну та альбуміну і підвищенням фібриногену, СРБ.

Шкала депресії негативно корелює із показниками гемоглобіну ( $r = -0,597$ ,  $p \leq 0,01$ ), альбуміну ( $r = -0,543$ ,  $p \leq 0,01$ ) та прямо корелює із показниками фібриногену ( $r = 0,433$ ,  $p \leq 0,01$ ), СРБ ( $r = 0,383$ ,  $p \leq 0,01$ ) і ЛДГ ( $r = 0,276$ ,  $p \leq 0,05$ ). Це означає, що виражена депресія супроводжується низьким рівнем гемоглобіну та альбуміну і високими показниками фібриногену, СРБ та ЛДГ.

З отриманих даних можна припустити, що існує прямий зв'язок між показниками когнітивних функцій і показниками гемоглобіну та альбуміну, а також зворотний зв'язок із показниками фібриногену, феритину, СРБ. Високим показникам втоми відповідали низькі показники гемоглобіну та альбуміну і високі показники фібриногену, СРБ, ЛДГ. Високий рівень тривоги

**Таблиця 4. Відмінності у показниках когнітивних функцій та психоемоційного стану пацієнтів**

Показники		n	Когнітивні функції (MoCa)	Втома (FAS)	Тривога (BAI)	Депресія (HDRS)
Група 1 (n = 20)	Ч	9	25,77	20,67	8,33	5,78
	Ж	11	26,54	21,36	11,82	7,55
t			-1,47	-0,39	-1,78	-1,01
Група 2 (n = 15)	Ч	5	28,4	18,8	6,2	6
	Ж	10	27,6	22,7	10,9	9,9
t			1,91	-1,53	<b>-3,04**</b>	<b>-2,85*</b>
Група 3 (n = 15)	Ч	8	28,50	11,88	4,00	2,00
	Ж	7	29,14	11,86	3,14	2,14
t			-0,98	0,01	0,69	-0,17
Група 4 (n = 15)	Ч	5	28,8	13	2,6	3,6
	Ж	10	29,1	11,5	3,7	3,9
t			-0,83	0,73	-1,99	-0,37

Примітки: \* — показники t при  $p \leq 0,05$ , \*\* — показники t при  $p \leq 0,01$ .

**Таблиця 5. Кореляційний аналіз між показниками когнітивних і нейропсихологічних функцій та лабораторними показниками пацієнтів (N = 65)**

Показники аналізу крові	MoCa	FAS	Тривога	Депресія
Гемоглобін	<b>0,455**</b>	<b>-0,600**</b>	<b>-0,619**</b>	<b>-0,597**</b>
Фібриноген	<b>-0,605**</b>	<b>0,618**</b>	<b>0,550**</b>	<b>0,433**</b>
СРБ	<b>-0,547**</b>	<b>0,656**</b>	<b>0,537**</b>	<b>0,383**</b>
Альбумін	<b>0,571**</b>	<b>-0,691**</b>	<b>-0,567**</b>	<b>-0,543**</b>
Феритин	<b>-0,408**</b>	0,196	0,053	0,095
ЛДГ	-0,243	<b>0,248*</b>	0,183	<b>0,276*</b>

Примітки: \* — кореляція значима на рівні  $p \leq 0,01$  (двостороння), \*\* — кореляція значима на рівні  $p \leq 0,05$  (двостороння).

супроводжувався зниженням гемоглобіну та альбуміну і підвищенням фібриногену, СРБ. Низький рівень гемоглобіну та альбуміну і високий показник фібриногену, СРБ та ЛДГ спостерігалися у пацієнтів з високим рівнем депресії.

Аналізуючи отримані показники крові між групами досліджуваних, слід зазначити, що існують вірогідні відмінності у показниках аналізу крові у пацієнтів кожної групи (табл. 6).

Згідно з отриманими даними існують статистично вірогідні відмінності у показниках гемоглобіну ( $\chi^2 = 45,618$ ,  $p \leq 0,01$ ). Зокрема, найнижчий рівень гемоглобіну у групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВЗ ( $R = 16,43$ ), а найвищий — у групі пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВЗ ( $R = 50,53$ ).

Також встановлено відмінності у показниках фібриногену ( $\chi^2 = 41,573$ ,  $p \leq 0,01$ ). Найменший показник у групі пацієнтів без постковідного синдрому і без ЦВЗ ( $R = 15,17$ ), найвищий — у групі пацієнтів з постковідним синдромом і ЦВЗ ( $R = 50,35$ ).

Виявлено статистично значимі відмінності у показниках СРБ ( $\chi^2 = 38,119$ ,  $p \leq 0,01$ ). Найнижчі значення спостерігаються у групі пацієнтів без постковідного синдрому і без ЦВЗ ( $R = 15,83$ ), найвищі — у групі пацієнтів з постковідним синдромом і ЦВЗ ( $R = 50,45$ ).

Є відмінності у показниках альбуміну між групами ( $\chi^2 = 48,257$ ,  $p \leq 0,01$ ). Найменші значення виявлено у групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВЗ ( $R = 16,43$ ), а найвищі — у групі пацієнтів без постковідного синдрому і без ЦВЗ ( $R = 52,23$ ).

За показником феритину теж встановлені статистичні відмінності ( $\chi^2 = 14,675$ ,  $p \leq 0,01$ ). Найменші значення виявлено у групі пацієнтів без постковідно-

го синдрому і без ЦВЗ ( $R = 22,20$ ), найвищі — у групі пацієнтів з постковідним синдромом і ЦВЗ ( $R = 42,18$ ).

За показником ЛДГ статистичні відмінності між групами досліджуваних не виявлені ( $\chi^2 = 6,224$ ,  $p \geq 0,05$ ).

Таким чином, у пацієнтів першої групи найвищі показники фібриногену, СРБ і феритину. Навіть через рік після перенесеного COVID-19 у пацієнтів із ЦВЗ так і не відновились показники крові. З іншого боку, саме ЦВЗ нерідко супроводжуються підвищеним рівнем фібриногену, що може сприяти тромбоемболії. Але наявність характеристик запального процесу в поєднанні з високим показником фібриногену, безумовно, сприяє прогресуванню захворювання і може призвести до різноманітних ускладнень.

Отримані показники психологічних характеристик свідчать про існуючі відмінності між групами досліджуваних (табл. 7).

За отриманими даними, існують статистично вірогідні відмінності між групами у показниках когнітивних функцій ( $\chi^2 = 36,419$ ,  $p \leq 0,01$ ), втоми ( $\chi^2 = 37,251$ ,  $p \leq 0,01$ ), тривоги ( $\chi^2 = 37,981$ ,  $p \leq 0,01$ ) і депресії ( $\chi^2 = 37,171$ ,  $p \leq 0,01$ ). Виявлено, що когнітивні функції найвищі у групі пацієнтів без постковідного синдрому і без ЦВЗ ( $R = 48,00$ ), а найнижчі у пацієнтів з постковідним синдромом із ЦВЗ ( $R = 14,35$ ). Найвищі показники втоми мають пацієнти із постковідним синдромом і ЦВЗ ( $R = 45,05$ ), найменші виявлені у пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВЗ ( $R = 17,50$ ). Показники тривоги є найвищими у пацієнтів із постковідним синдромом і ЦВЗ ( $R = 47,13$ ), а найнижчими у пацієнтів без постковідного синдрому і без ЦВЗ ( $R = 16,63$ ). Депресія

**Таблиця 6. Порівняння відмінностей у показниках аналізу крові між групами досліджуваних**

Показники аналізу крові	Середній ранг (R)				$\chi^2$
	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 15)	Група 3 (n = 15)	Група 4 (n = 15)	
Гемоглобін	20,05	16,43	50,53	49,30	45,618
Фібриноген	50,35	41,60	19,10	15,17	41,573
СРБ	50,45	38,90	21,00	15,83	38,119
Альбумін	19,58	16,43	48,23	52,23	48,257
Феритин	42,18	39,97	24,60	22,20	14,675
ЛДГ	39,00	37,13	28,00	25,87	6,224

**Таблиця 7. Порівняння відмінностей у показниках психологічних характеристик між групами досліджуваних**

Показники	Середній ранг (R)				$\chi^2$
	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 15)	Група 3 (n = 15)	Група 4 (n = 15)	
Когнітивні функції (MoCa)	14,35	31,17	44,70	48,00	36,419
Втома (FAS)	45,05	47,03	17,50	18,40	37,251
Тривога (BAI)	47,13	45,17	18,37	16,63	37,981
Депресія (HDRS)	40,33	51,43	13,33	24,47	37,171



є найнижчою у пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВЗ ( $R = 13,33$ ), найвищою вона виявилась у пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВЗ ( $R = 14,35$ ).

Згідно з отриманими даними стає очевидним, що наявність постковідного синдрому у пацієнтів із ЦВЗ призводить до знижених показників когнітивних функцій, високих показників втоми і тривоги, що, у свою чергу, веде до прогресування ЦВЗ із ускладненим перебігом.

## Висновки

1. Отримані результати дали можливість дійти висновку, що пацієнти з постковідним синдромом (через 1 рік після перенесеного COVID-19) мали низькі значення гемоглобіну та альбуміну і вищі за норму показники фібриногену і СРБ.

2. Пацієнти із постковідним синдромом мали низькі значення втоми та високі значення тривоги і депресії. Пацієнти без постковідного синдрому мали низькі значення втоми, показники тривоги і депресії відповідали нормі.

3. Гендерний аналіз отриманих результатів показників крові не виявив вірогідних відмінностей між групами.

4. Кореляційний аналіз дозволяє констатувати, що існує зв'язок між показниками аналізу крові та психологічними характеристиками. Емоційні стани тривоги, втоми та депресії супроводжувалися зниженням гемоглобіну і альбуміну та підвищенням показників фібриногену, феритину і СРБ.

5. Порівнюючи показники аналізу крові за групами пацієнтів, можна стверджувати, що у групі пацієнтів з постковідним синдромом і ЦВЗ виявлено найвищі значення фібриногену, СРБ, феритину. Гемоглобін виявився найнижчим у пацієнтів із постковідним синдромом і ЦВЗ. У групі пацієнтів без постковідного синдрому та без ЦВЗ визначалися найменші показники фібриногену, СРБ, феритину.

6. Виявлено найвищі показники втоми і тривоги у пацієнтів із постковідним синдромом і ЦВЗ.

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

**Інформація про фінансування.** Дослідження виконано за власні кошти авторів.

**Внесок авторів.** *Маршупа В.В.* — дослідження, ресурси, аналіз даних; *Насонова Т.І.* — концептуалізація, методологія.

## Список літератури

1. Peng G.W., He J.F., Lin J.Y., et al. *Epidemiological study on severe acute respiratory syndrome in Guangdong province. Chin. J. Epidemiol.* 2003. 24. 350-52.

2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organization. 2021. <https://covid19.who.int/>.

3. Petrosillo N., Viceconte G., Ergonul O., Ippolito G., Petersen E. *COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? Clin. Microbiol. Infect.* 2020. 26 (6). 729-734. [10.1016/j.cmi.2020.03.026](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026).

4. Logue J.K., et al. *Sequelae in Adults at 6 Months after COVID-19 Infection. JAMA Network Open.* 2021. 4(2). e210830. [doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830).

5. Rubin R. *As Their Numbers Grow, COVID-19 "Long Haulers" Stump Experts. JAMA.* 2020. 324(14). 1381-1383. [doi: 10.1001/jama.2020.17709](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17709).

6. Patterson B.K., et al. *Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning. BioRxiv.* 2020. [doi: https://doi.org/10.1101/2020.12.16.423122](https://doi.org/10.1101/2020.12.16.423122).

7. *Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. Centers for Disease Control and Prevention. April 8, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html.*

8. Greenhalgh T. et al. *Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ.* 2020. 370. m3026. [doi: 10.1136/bmj.m3026](https://doi.org/10.1136/bmj.m3026).

9. Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C., El Sahly H.M., Atmar R.L., Kulkarni P.A. *Postacute COVID-19: An overview and approach to classification. Open Forum Infectious Diseases.* 2020. 7. ofaa509. [10.1093/ofid/ofaa509](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509).

10. Nalbandian A., et al. *Post-acute COVID-19 syndrome. Nature Medicine.* 2021. 27. 601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.

11. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M., Reid T.R. *A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 2021. 1-9. [10.1007/s12016-021-08848-3](https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3).

12. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. *Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. Archives of Medical Research.* 2021. 52. 575-581. [10.1016/j.arcmed.2021.03.010](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010).

13. Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MOCA). [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: [https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user\\_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf](https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf).

14. Шкала тривоги Бека. [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: <https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/Шкала-Тривоги-Бека.pdf>.

15. Шкала депресії Гамільтона. [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: <https://medical-club.net/uk/shkaly-po-psihiatrui/#pscl6>.

16. Шкала оцінки рівня втоми. [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: [https://www.wasog.org/dynamic/media/78/documents/Questionnaires/679743\\_FAS\\_Ukrainian.pdf](https://www.wasog.org/dynamic/media/78/documents/Questionnaires/679743_FAS_Ukrainian.pdf).

Отримано/Received 11.07.2023

Рецензовано/Revised 04.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 15.08.2023 ■

### Information about authors

V. Marshupa, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docvita2016@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4713-0841>  
T. Nasonova, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tnasonova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5632-2127>

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

**Information about funding.** The work is carried out for the authors' proper costs.

**Authors' contribution.** *Marshupa V.V.* — research, resources, data analysis; *Nasonova T.I.* — conceptualization, methodology.

V.V. Marshchupa, T.I. Nasonova  
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Laboratory, clinical, neurological and neuropsychological features of the course of post-COVID syndrome in patients with cerebrovascular disease

**Abstract.** A review of the literature reveals a wide range of terms for conditions after coronavirus disease (COVID-19): post-COVID syndrome, post-acute COVID syndrome, chronic COVID-19, long-term complications of COVID-19, long COVID-19, and post-acute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. All these terms and others indicate that after COVID-19, a person does not return to his/her usual state of health. Many scientists are researching and looking for the causes of these symptoms, why and when they occur, and how to diagnose and treat them. Therefore, the aim of the study was to improve the diagnosis of post-COVID syndrome in patients with cerebrovascular disease (CVD) by studying clinical, neurological, laboratory and neuropsychological markers. **Materials and methods.** The study uses psychometric methods — Beck Anxiety Inventory, Hamilton Depression Rating Scale, Fatigue Assessment Scale; neuropsychological — Montreal Cognitive Assessment; clinical — neurological status; laboratory — hemoglobin, C-reactive protein, fibrinogen, albumin, ferritin, lactate dehydrogenase. All patients were divided into four groups: the first group included 20 people with post-COVID syndrome and CVD, the second — 15 individuals with post-COVID syndrome without CVD, the third — 15 patients without post-COVID syndrome with CVD, and the fourth — 15 people without post-COVID syndrome and without CVD. **Results.** In the group of patients with post-COVID syndrome with cerebrovascular disease ( $n = 20$ ), the average level of hemoglobin ( $M = 115.15 \pm 4.93$ ) and albumin ( $M = 32.15 \pm 1.53$ ) was below the normal range; the content of fibrinogen ( $M = 6.04 \pm 0.82$ ), C-reactive protein ( $M = 5.50 \pm 0.68$ ) was above normal. Beck Anxiety Inventory revealed that patients

with post-COVID syndrome and cerebrovascular disease ( $n = 20$ ) had an average level of anxiety ( $M = 10.25 \pm 4.58$ ;  $M = 9.33 \pm 3.55$ ). Data of the Hamilton Depression Rating Scale indicate that patients with post-COVID syndrome and cerebrovascular disease ( $n = 20$ ) had a mild depression ( $M = 6.75 \pm 3.90$ ;  $M = 8.60 \pm 3.06$ ). Correlation analysis revealed a direct relationship between cognitive functions and hemoglobin ( $r = 0.455$ ,  $p \leq 0.01$ ), albumin ( $r = 0.571$ ,  $p \leq 0.01$ ) and an inverse relationship between cognitive functions and fibrinogen ( $r = -0.605$ ,  $p \leq 0.01$ ), C-reactive protein ( $r = -0.547$ ,  $p \leq 0.01$ ), ferritin ( $r = 0.408$ ,  $p \leq 0.01$ ). There was an inverse correlation between anxiety and hemoglobin ( $r = -0.619$ ,  $p \leq 0.01$ ) and albumin ( $r = -0.567$ ,  $p \leq 0.01$ ) and a direct relationship between anxiety and fibrinogen ( $r = 0.550$ ,  $p \leq 0.01$ ) and C-reactive protein ( $r = 0.537$ ,  $p \leq 0.01$ ). The depression scale negatively correlates with the level of hemoglobin ( $r = -0.597$ ,  $p \leq 0.01$ ), albumin ( $r = -0.543$ ,  $p \leq 0.01$ ) and directly with the content of fibrinogen ( $r = 0.433$ ,  $p \leq 0.01$ ), C-reactive protein ( $r = 0.383$ ,  $p \leq 0.01$ ) and lactate dehydrogenase ( $r = 0.276$ ,  $p \leq 0.05$ ). The indicators of fibrinogen, C-reactive protein, and ferritin were the highest in the group of patients with post-COVID syndrome and cerebrovascular disease. According to the obtained data, there are statistically significant differences between four groups in cognitive functions ( $\chi^2 = 36.419$ ,  $p \leq 0.01$ ), fatigue ( $\chi^2 = 37.251$ ,  $p \leq 0.01$ ), anxiety ( $\chi^2 = 37.981$ ,  $p \leq 0.01$ ) and depression ( $\chi^2 = 37.171$ ,  $p \leq 0.01$ ). The highest rate of fatigue, anxiety, and depression was found in patients with post-COVID syndrome and cerebrovascular disease.

**Keywords:** post-COVID syndrome; cerebrovascular disease; cognitive functions; laboratory markers; anxiety; depression



УДК 616.7-006-073

Орос М.М.<sup>1, 2</sup>, Сабовчик А.Я.<sup>3</sup><sup>1</sup>ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна<sup>2</sup>Інститут неврології і психології, м. Ужгород, Україна<sup>3</sup>КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» ЗОР, м. Ужгород, Україна

## Ефективність застосування препарату Ланейра для лікування захворювань периферичної нервової системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і його вплив на астеничний синдром

**Резюме. Актуальність.** Дослідження впливу фактора некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) на діабетичну полінейропатію при цукровому діабеті 2-го типу розкривають нові аспекти щодо своєчасного виявлення хворих із групи ризику і прогнозування розвитку ускладнень, а застосування комплексних препаратів антиоксидантного ряду може поліпшити перебіг захворювання. **Мета дослідження:** вивчити вплив препарату Ланейра на перебіг діабетичної полінейропатії. **Матеріали та методи.** Обстежено 41 пацієнта із цукровим діабетом 2-го типу, з них 22 (53,7%) чоловіки і 19 (46,3%) жінок. В основну групу увійшли 22 пацієнти, які приймали препарат Ланейра по 1 таблетці на добу разом зі стандартною терапією, а в контрольну групу — 19 пацієнтів, які перебували на стандартному лікуванні. Ступінь нейропатичного болю оцінювався за допомогою шкали DN-4, вираженість втоми вивчалася за допомогою Function Status Scale (FSS), а визначення якості життя проводилося за шкалою 36-Item Short Form Survey (SF-36). Електронеуроміографічне дослідження дозволило вивчити показники нервової провідності, а саме: peroneal motor nerve conduction velocity, peroneal motor nerve action potential, sensory nerve action potential і sensory nerve conduction velocity. **Результати.** Рівень нейропатичного болю, який оцінювався за шкалою DN-4, в основній групі знизився з  $5,95 \pm 1,68$  до  $3,86 \pm 1,46$  ( $p < 0,00001$ ). Рівень втоми за FSS знизився із  $46,3 \pm 14,8$  до  $33,6 \pm 11,3$  ( $p < 0,00001$ ). Рівень якості життя за шкалою SF-36 поліпшився з  $40,3 \pm 19,7$  до  $54,9 \pm 16,5$  ( $p < 0,00001$ ). Рівень TNF- $\alpha$  знизився з  $8,40 \pm 2,08$  до  $6,58 \pm 1,58$  ( $p = 0,001$ ). Встановлено кореляційний зв'язок між TNF- $\alpha$  і показниками DN-4, FSS, SF-36 ( $p < 0,05$ ). **Висновки.** TNF- $\alpha$  прямо корелює з вираженістю нейропатії і рівнем втоми та обернено — з рівнем якості життя. TNF- $\alpha$  можна використати як маркер прогнозу діабетичної полінейропатії. Препарат Ланейра доцільно застосовувати при лікуванні діабетичної полінейропатії.

**Ключові слова:** полінейропатія; фактор некрозу пухлини альфа; цукровий діабет; електронеуроміографія; нейропатичний біль; втома; якість життя

### Вступ

На сьогодні на цукровий діабет (ЦД) у світі хворіє 500 млн осіб, проте дослідники вважають, що кількість хворих на цукровий діабет до 2050 року може збільшитися до 1,3 млрд осіб [1]. Діабетична полінейропатія є одним з найчастіших ускладнень при

цукровому діабеті і поряд з ангіопатією призводить до розвитку діабетичної стопи, а в подальшому — і до ампутації кінцівок.

Незважаючи на те, що ключовою причиною розвитку діабетичних ускладнень при цукровому діабеті є гіперглікемія, навіть жорсткий контроль глікемії в па-

цієнтів із ЦД 2-го типу не зупиняє прогресування полінейропатії [2].

Дослідження показують, що в розвитку діабетичної полінейропатії важливу роль відіграють прозапальні цитокіни, такі як С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкін-6 [3, 4].

У проведених дослідженнях підтверджується зростання рівня TNF- $\alpha$  в пацієнтів з діабетичною полінейропатією порівняно з контрольною групою [5–7]. Також є дані літератури, які вказують, що в пацієнтів з больовою формою діабетичної полінейропатії вищий рівень TNF- $\alpha$ , ніж у пацієнтів без болю [7].

У 2016 році опубліковано метааналіз, у який було включено 14 досліджень (2650 учасників). Він показав, що: 1) рівень TNF- $\alpha$  вищий у пацієнтів з діабетичною полінейропатією, ніж у пацієнтів із ЦД 2-го типу без діабетичної полінейропатії; 2) рівень TNF- $\alpha$  вищий у пацієнтів з діабетичною полінейропатією, ніж у здорової когорти; 3) рівень TNF- $\alpha$  вищий у пацієнтів з больовою формою діабетичної полінейропатії порівняно з пацієнтами з безбольовою формою діабетичної полінейропатії [9].

У досліджах на щурах показано, що інгібування TNF- $\alpha$  приводить до значного поліпшення симптоматики [10].

У дослідженнях B. Nádró et al. встановлено позитивний кореляційний зв'язок між впливом альфа-ліпоевої кислоти на TNF- $\alpha$  і поліпшенням порогу чутливості [11].

Останнім часом дослідники все більше приділяють увагу впливу жирних кислот (ЖК) на нервову систему. Вміст ліпідів у мієліні становить 70 %. Особливістю хімічного складу нервової тканини є переважання складних полярних ліпідів (сфінголіпідів, гліколіпідів, фосфоліпідів) і холестерину при незначному вмісті тригліцеридів. Така композиція пояснюється спеціальними функціями, пов'язаними з генерацією нейронного потенціалу, проведенням імпульсу та його синаптичною передачею. Іншою особливістю хімічного складу є те, що, окрім стеаринової, олеїнової та ліноленої (C18 жирні кислоти), до складу сфінгомієліну і цереброзиду входять лігноцерінова, церебронова і нервонова жирні кислоти [12].

На окрему увагу заслуговує нервонова кислота, яка у великій кількості є в організмі людини. Нервонова кислота не лише функціонує у вільній формі, але й бере участь у багатьох біологічних процесах, таких як утворення клітинної мембрани і нейротрансмісія. Останні численні дослідження доводять, що добавки нервонової кислоти не лише корисні для здоров'я, але й можуть поліпшити перебіг багатьох захворювань, таких як неврологічні захворювання, цукровий діабет і навіть онкологічні захворювання. Нервонова кислота та її сфінгомієліни є спеціальним матеріалом для мієлінізації в немовлят і ремієлінізації у хворих на розсіяний склероз. Крім того, в останніх дослідженнях повідомляється, що введення нервонової кислоти зменшує моторні розлади в мишей із хворобою Паркінсона й обмежує в них збільшення ваги. Порушення обміну й кількості нервонової

кислоти та її сфінголіпідів можуть призвести до розвитку багатьох захворювань, і розуміння цих механізмів має вирішальне значення для дослідження потенційних терапевтичних підходів до таких захворювань [13].

Нервонова кислота є найважливішою жирною кислотою в нервовій системі. Це основна довголанцюгова ненасичена ЖК у розгалуженому ланцюзі ліпідів, таких як фосфатидилхолін, сфінгомієлін і керамід, і синтез нервонової кислоти (C24:1 $\omega$ -9) є найважливішим у ліпідному гомеостазі мієлінової оболонки. Нервові волокна складаються в основному з мієлінової оболонки та аксонів, причому мієлінова оболонка оточена товстим ліпідним шаром, який визначає швидкість проведення нервового імпульсу. Для регенерації зовнішньої ліпідної мембрани мієлінової оболонки потрібні різні ліпіди зовнішньої мембрани як сировина. Тому нервонова кислота (C24:1 $\omega$ -9) розглядається як одна з найважливіших структурних сполук у нервовій системі [14].

Нейротропний ефект вітамінів групи В та альфа-ліпоевої кислоти доведений давно і широко використовується при лікуванні багатьох нозологій. Вітаміни групи В та альфа-ліпоева кислота впливають на метаболізм білків, жирів і вуглеводів, а також вони необхідні для функціонування нервової системи. Відомо, що додатковий прийом вітамінів групи В зменшує больовий синдром у пацієнтів, а одночасний прийом з НПЗП дозволяє зменшити дозу й тривалість прийому останніх.

Ланейра містить у складі нервонову кислоту, що сприяє регенерації мієлінових оболонок, відновлює пошкоджені нервові волокна, усуває блокування передачі нервового імпульсу. Ацетил L-карнітин, що відновлює проведення нервового імпульсу, поліпшує метаболізм периферичних нервів і клітинний обмін. А також Ланейра містить альфа-ліпоеву кислоту, що знижує больові відчуття, підвищує чутливість кінцівок і забезпечує ангіопротекцію, і вітаміни групи В, селен і цинк, що надають анальгетичну дію, підвищують швидкість проведення збудження по нервових волокнах й стабілізують клітинні мембрани.

Тому можливим напрямком подальших досліджень може бути вивчення особливостей роботи периферичної нервової системи в дорослих і визначення зміни рівня основних маркерів електронейроміографічних (ЕНМГ) показників під впливом тривалого застосування комбінованих препаратів, що містять альфа-ліпоеву кислоту, вітаміни групи В і нервонову кислоту. Отримані результати вивчення дозволять удосконалити заходи щодо лікування і розробити алгоритм диференційованого вибору патогенетично обґрунтованого лікування пацієнтів.

Низка авторів говорить про важливу прогностичну роль рівня TNF- $\alpha$  в пацієнтів з діабетичною полінейропатією. Згідно з останніми дослідженнями, збільшення рівня TNF- $\alpha$  спостерігається й у пацієнтів з тяжким перебігом радикулопатій. Тому дослідження кореляцій стану пацієнта з TNF- $\alpha$  має наукове і велике практичне значення щодо корекції тактики лікування.

Наявність астенії в пацієнтів з полінейропатіями і радикулопатіями є одним з факторів погіршення прогнозу захворювання і збільшення тривалості лікування. Тому врахування і корекція наявного астенічного синдрому може стати одним з ключових елементів лікування хронічних захворювань периферичної нервової системи, таких як полінейропатія та радикулопатія.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності й безпеки застосування препарату Ланейра в пацієнтів з діабетичною полінейропатією.

## Матеріали та методи

На базі МЦ «Інститут неврології і психології» з лютого по квітень 2023 р. було обстежено 41 пацієнта із цукровим діабетом 2-го типу, з них 22 (53,7 %) чоловіки і 19 (46,3 %) жінок. Середній вік пацієнтів був  $54,5 \pm 7,6$  року. За допомогою критерію Шапіро — Уїлка і Q-Q графіка було визначено нормальний розподіл пацієнтів, тому для подальшого аналізу використовувалися параметричні методи статистичного аналізу. Основну групу становили 22 (53,7 %) пацієнти, які до стандартного лікування додатково приймали препарат Ланейра, а в контрольну групу ввійшли 19 (46,3 %) пацієнтів зі стандартним лікуванням.

На першому візиті, перед взяттям у дослідження, пацієнтів було ознайомлено з метою та умовами проведення роботи. Пацієнти підписали інформовану згоду щодо проведення діагностичних процедур. Методика проведення дослідження відповідала вимогам Гельсінської декларації прав людини 1975 року та її переглянутої версії 1983 року, Європейської конвенції про права людини та біомедицину, а також законодавству України. Критеріями включення в дослідження були вік 25–85 років, наявність нейропатії та згода пацієнта. Критеріями невключення в дослідження були гострі нейропатії та психічні хвороби в анамнезі. Після підписання інформованої згоди пацієнти були обстежені за допомогою шкал DN-4 для діагностики нейропатичного болю, шкали тяжкості втоми (Function Status Scale, FSS) і шкали якості життя (36-Item Short Form Survey, SF-36), а також пацієнтам проведено електронейроміографічне обстеження і забір крові для визначення рівня TNF- $\alpha$ . Після обстеження пацієнтам рандомно ви-

давався препарат Ланейра для щоденного прийому протягом 12 тижнів.

Після завершення визначеного терміну пацієнти були запрошені на другий візит для повторного огляду: їх знову обстежували за допомогою шкал DN-4, FSS і SF-36, електронейроміографії та повторно брали матеріал для визначення рівня TNF- $\alpha$ .

У пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, було застосовано антропометричні, лабораторні й інструментальні методи обстеження. Антропометричні методи включали оцінювання зросту і маси тіла й обчислення індексу маси тіла (ІМТ) згідно з формулою:

$$IMT = m/h^2 \text{ (кг/м}^2\text{)},$$

де  $m$  — маса тіла (кг),  $h$  — висота тіла (м).

Шкала DN-4 включала 10 питань, з яких 7 стосувалися суб'єктивних відчуттів, а 3 — огляду пацієнта. За кожне питання при відповіді «так» присвоювався 1 бал, а при відповіді «ні» — 0 балів. При наборі пацієнтом 4 і більше балів діагностувався нейропатичний біль. Шкала тяжкості втоми складалася з 9 рубрик, кожна з яких оцінювалася від 1 до 7 балів. Сума балів визначала рівень втоми пацієнта, де 0–36 балів — немає втоми, 37–44 бали — помірна втома, 45–63 бали — виражена втома. Шкала якості життя включала 11 рубрик. Підрахунок результатів проводився за допомогою онлайн-калькулятора, де у відсотках визначався кінцевий показник. Інтерпретація: 0–20 % — низька якість життя, 21–40 % — знижена якість життя, 41–60 % — середня якість життя, 61–80 % — поліпшена якість життя, 81–100 % — висока якість життя.

Усім пацієнтам взято кров на дослідження для визначення рівня TNF- $\alpha$  і глікозильованого гемоглобіну.

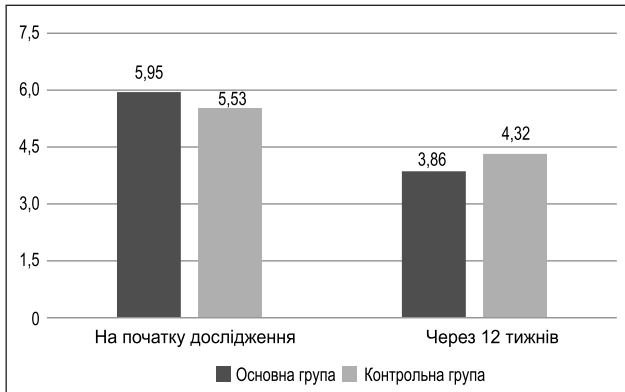
Дослідження нервової провідності здійснювалося за допомогою апарата «Нейро-МВП-Микро» («Нейро-софт»), вимірювалися такі показники нервової провідності: peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV), peroneal motor nerve action potential (PMNAP), sensory nerve action potential (SNAP), sensory nerve conduction velocity (SNCV).

Аналіз та обробка отриманих даних проводилися за допомогою комп'ютерної програми Jamovi Version 2.3.26.0 для IOS. Номінальні показники незалежних вибірок порівнювали між групами пацієнтів за допо-

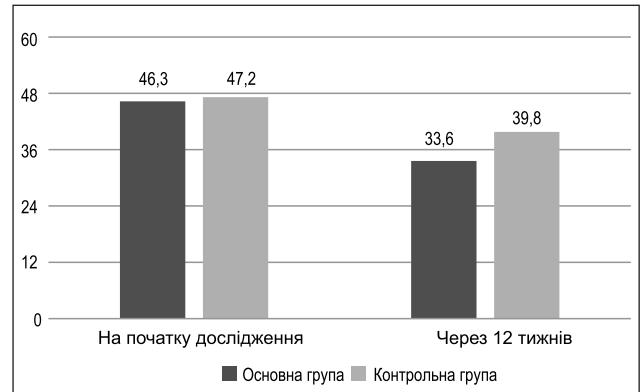
Таблиця 1. Характеристика груп

Клінічні й демографічні показники на початку дослідження	Основна група	Контрольна група	Відмінність між групами на початку дослідження
Стать, n (%): — жіноча — чоловіча	12 (63,2) 10 (45,5)	7 (36,8) 12 (54,5)	$\chi^2 = 1,28; p = 0,25$
Вік, роки	$54,40 \pm 7,36$	$54,70 \pm 8,02$	$t = -0,13; p = 0,9$
Стаж хвороби, роки	$8,77 \pm 6,14$	$8,58 \pm 4,11$	$t = 0,12; p = 0,9$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$29,60 \pm 4,27$	$29,80 \pm 5,96$	$t = -0,12; p = 0,9$
HbA1c, %	$9,02 \pm 1,97$	$9,46 \pm 1,87$	$t = -0,73; p = 0,45$





**Рисунок 1. Вираженість нейропатичного синдрому за шкалою DN-4, бали ( $W = 861$ ;  $p < 0,00001$ )**



**Рисунок 2. Порівняння груп за шкалою тяжкості втоми FSS, бали ( $t = 12,3$ ;  $p < 0,00001$ )**

могою критерію  $\chi^2$ . Для відносних і порядкових ознак для незалежних вибірок спочатку визначали відповідність нормальності розподілу і застосовували критерій Стюдента в модифікації Уелча у разі відповідності або критерій Манна — Уїтні в разі відхилення розподілу ознаки від нормального. При порівнянні парних вибірок порядкових і відносних ознак у разі нормального розподілу використовувався парний критерій Стюдента або критерій Вілкоксона при відхиленні розподілу ознаки від нормального. Для вивчення кореляційного зв'язку використовувався критерій Пірсона.

## Результати

На початку дослідження середній показник за шкалою DN-4 в основній групі становив  $5,95 \pm 1,68$  бала, а в контрольній —  $5,53 \pm 1,93$  бала. Через 12 тижнів лікування в основній групі спостерігалось більш виражене зниження показника DN-4, ніж у контрольній, він становив  $3,86 \pm 1,46$  бала і  $4,32 \pm 1,60$  бала відповідно зі статистично значимим результатом ( $W = 861$ ;  $p < 0,00001$ ) (рис. 1).

За шкалою тяжкості втоми на початку дослідження середній показник в основній групі становив  $46,3 \pm 14,8$  бала, а в контрольній —  $47,2 \pm 10,2$  бала. На контрольному огляді через 12 тижнів відзначалася тенденція до

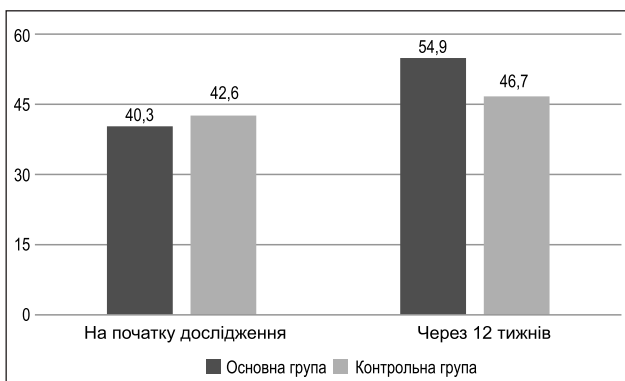
поліпшення в обох групах з більшим зниженням рівня втоми в основній групі —  $33,6 \pm 11,3$  бала і  $39,8 \pm 8,62$  бала ( $t = 12,3$ ;  $p < 0,00001$ ) (рис. 2).

За шкалою якості життя SF-36 на початку дослідження рівень в основній групі становив  $40,3 \pm 19,7$ , а в контрольній —  $42,6 \pm 17,8$  бала. Відповідно дані показники через 12 тижнів лікування збільшилися до  $54,9 \pm 16,5$  і  $46,7 \pm 15,8$  бала ( $t = -6,6$ ;  $p < 0,00001$ ), тобто в основній групі показник був кращим порівняно з контрольною зі статистично значимим результатом (рис. 3).

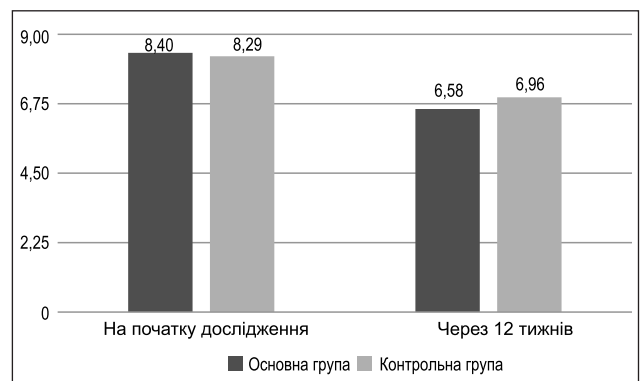
Рівень TNF- $\alpha$  в основній і контрольній групах на початку дослідження становив відповідно  $8,40 \pm 2,08$  і  $8,29 \pm 3,36$ , а в кінці дослідження спостерігалось статистично значиме зменшення рівня даного медіатора в обох групах —  $6,58 \pm 1,58$  і  $6,96 \pm 1,42$  з більшим зниженням в основній групі ( $W = 685$ ;  $p = 0,001$ ) (рис. 4).

Порівнюючи групи між собою за показниками нервової провідності на початку і в кінці дослідження, не встановили статистично значимого результату щодо зміни провідності по нервових волокнах ні в основній, ні в контрольній групі ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

При вивченні кореляційного зв'язку між фактором некрозу пухлини альфа та показниками шкал DN-4, FSS, SF-36 встановлено прямиий напрямок кореляції із



**Рисунок 3. Порівняння груп за шкалою якості життя SF-36, бали ( $t = -6,6$ ;  $p < 0,00001$ )**



**Рисунок 4. Порівняння груп за рівнем TNF- $\alpha$  ( $W = 685$ ;  $p = 0,001$ )**

Таблиця 2. Порівняння груп за показниками нервової провідності

Показник ЕНМГ	Початок дослідження		Через 12 тижнів		Відмінності між групами
	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	
PMNCV, м/с	40,4 ± 11,9	43,30 ± 7,95	43,0 ± 6,5	44,90 ± 6,81	t = -1,49; p = 0,14
PMNAP, мВ	3,16 ± 1,77	2,77 ± 1,66	3,20 ± 1,64	2,80 ± 1,44	t = -0,53; p = 0,6
SNCV, м/с	15,8 ± 17,9	12,6 ± 21,7	15,5 ± 17,4	12,2 ± 17,4	W = 60; p = 0,28
SNAP, мВ	1,27 ± 2,14	1,44 ± 3,42	1,12 ± 1,40	1,35 ± 2,68	W = 92; p = 0,79

Таблиця 3. Кореляційний зв'язок між рівнем TNF-α і показниками DN-4, FSS, SF-36

		DN-4	FSS	SF-36
TNF-α	r Пірсона	0,453**	0,308*	-0,499***
	p-значення	0,00292	0,04993	0,00089

Примітки: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001.

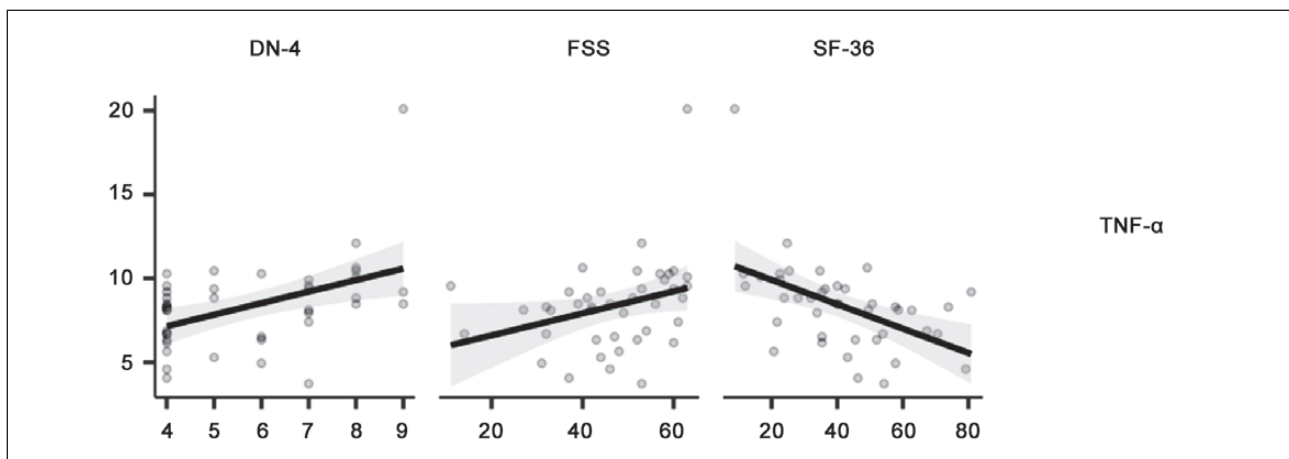


Рисунок 5. Кореляційний зв'язок між рівнем TNF-α і показниками DN-4, FSS, SF-36

середньою силою зв'язку щодо вираженості нейропатичного болю (DN-4: r = 0,45; p = 0,003) і тяжкості втоми (FSS: r = 0,31; p < 0,05), а також обернену кореляцію із середньою силою зв'язку за рівнем якості життя (SF-36: r = -0,5, p = 0,0009) (рис. 5, табл. 3).

## Висновки

1. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем TNF-α і вираженістю нейропатії і рівнем втоми.

2. Виявлено обернений кореляційний зв'язок між рівнем TNF-α і показником якості життя.

3. TNF-α може використовуватися як маркер вираженості нейропатії.

4. В основній групі пацієнтів, які приймали препарат Ланейра, вираженість нейропатичного синдрому вдалося знизити на 35,12 % за 12 тижнів лікування, а в пацієнтів контрольної групи цей показник становив 21,88 %. Результат зниження нейропатичного синдрому за шкалою DN-4 в основній групі пацієнтів, які прий-

мали препарат Ланейра, був на 60 % кращим за показник пацієнтів контрольної групи.

5. В основній групі пацієнтів, які приймали препарат Ланейра, було більш виражене зменшення рівня втоми — на 27,4 % за 12 тижнів лікування, а в другій групі пацієнтів цей показник становив усього 15,6 %. Результат зниження рівня втоми в основній групі пацієнтів, які приймали препарат Ланейра, був на 75,6 % кращим за показник пацієнтів контрольної групи.

6. В основній групі пацієнтів, які приймали препарат Ланейра, було більш виражене збільшення показника якості життя за SF-36 — на 36,3 % за 12 тижнів лікування, а в пацієнтів контрольної групи цей показник становив лише 9,6 %. Результат поліпшення якості життя в основній групі пацієнтів, які приймали препарат Ланейра, був у чотири рази кращим за показник пацієнтів контрольної групи.

7. В основній групі пацієнтів, які приймали препарат Ланейра, було більш виражене зменшення рівня TNF-α — на 21,6 % за 12 тижнів лікування, а в другій

групі пацієнтів цей показник становив усього 16 %. Результат зниження рівня втрати в основній групі пацієнтів, які приймали препарат Ланейра, був на 35 % кращим за показник пацієнтів контрольної групи.

8. Препарат Ланейра доцільно використовувати як додаткову терапію при лікуванні діабетичної полінейропатії, тому що це забезпечило вірогідне поліпшення результатів при тестуванні нейропатичного болю, рівня втрати і рівня якості життя порівняно з контрольною групою.

9. Терапію препаратом Ланейра хворі переносили добре, жодних побічних ефектів не зареєстровано.

10. Дані нашого досвіду застосування препарату Ланейра дозволяють розглядати його як препарат вибору при лікуванні діабетичної полінейропатії через статистично значимий позитивний вплив на симптоматику захворювання.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023. Vol. 402. Is. 10397. P. 203-234. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6).
2. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Jun 13. 6(6). CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2. PMID: 22696371; PMCID: PMC4048127.
3. Rahman M.H., Jha M. K., Suk K. Evolving insights into the pathophysiology of diabetic neuropathy: implications of malfunctioning glia and discovery of novel therapeutic targets. *Current Pharmaceutical Design*. 2016. Vol. 22. № 6. P. 738-757.
4. Herder C., Lankisch M., Ziegler D. et al. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2009. 32(4). 680-682.
5. Mohja A. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is a novel biomarker for peripheral neuropathy in type II diabetes mellitus: a clinical and

electrophysiological study. *Egyptian Neurology and Rehabilitation*. 2017. 44(2). 83-90.

6. Chanda D., Adhya S. Correlation of level of TNF- $\alpha$  with severity of Diabetic Polyneuropathy in Type-2 Diabetes Mellitus. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016. 15(8). 13-15.

7. Ristikj-Stomnaroska D., Risteska-Nejashmikj V., Papazova M. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Open. Access. Maced. J. Med. Sci.* 2019. 7(14). 2267-2270.

8. Purwata T.E. High TNF- $\alpha$  plasma levels and macrophages iNOS and TNF- $\alpha$  expression as risk factors for painful diabetic neuropathy. *J. Pain. Res.* 2011. 4. 169-75. doi: 10.2147/JPR.S21751. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21811392; PMCID: PMC3141833.

9. Mu Z.P., Wang Y.G., Li C.Q., Lv W.S., Wang B., Jing Z.H. et al. Association Between Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes: a Meta-Analysis. *Mol. Neurobiol.* 2017 Mar. 54(2). 983-996. doi: 10.1007/s12035-016-9702-z. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26797519.

10. Shi X., Chen Y., Nadeem L., Xu G. Beneficial effect of TNF- $\alpha$  inhibition on diabetic peripheral neuropathy. *J. Neuroinflammation*. 2013 Jun 4. 10. 69. doi: 10.1186/1742-2094-10-69. PMID: 23735240; PMCID: PMC3679954.

11. Nádró B., Lőrincz H., Molnár Á., Szentpéteri A., Zöld E., Seres I. et al. Effects of alpha-lipoic acid treatment on serum progranulin levels and inflammatory markers in diabetic neuropathy. *J. Int. Med. Res.* 2021. 49(5). 3000605211012213. doi: 10.1177/03000605211012213. PMID: 34041950; PMCID: PMC8165837.

12. Сибіль М.Г. Клінічна біохімія. Львів, 2015.

13. Nghi Van Phung, Fei Rong, Wan Yue Xia, Yong Fan, Xian Yu Li, Shi An Wang, Fu Li Li. Nervonic acid and its sphingolipids: Biological functions and potential food applications. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023. 1-20. DOI: 10.1080/10408398.2023.2203753.

14. Song W. Cognitive improvement effect of nervonic acid and essential fatty acids on rats ingesting *Acer truncatum* Bunge seed oil revealed by lipidomics approach. *Food Funct.* 2022. 5. DOI: 10.1039/D1FO03671H.

Отримано/Received 07.08.2023

Рецензовано/Revised 31.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.09.2023 ■

### Information about authors

Mykhailo Oros, MD, PhD, Professor, Department of neurology, neurosurgery and psychiatry, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: mihoros@meta.ua  
Andriy Sabovchuk, Department of neurology, neurosurgery and psychiatry, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: andriy.sabovchuk@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5607-5883>.

**Conflicts of interests.** Not declared.

M.M. Oros<sup>1, 2</sup>, A.Ya. Sabovchuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SHEI "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine

<sup>2</sup>Institute of Neurology and Psychology, Uzhhorod, Ukraine

<sup>3</sup>MNPE "A. Novak Transcarpathian Regional Clinical Hospital" of the TRC, Uzhhorod, Ukraine

## The efficacy of Laneira for treating peripheral nervous system disorders in patients with type 2 diabetes and its impact on asthenic syndrome

**Abstract. Background.** Research on the impact of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) on diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes reveals new aspects of timely identification of patients at risk and predicting the development of complications. The use of combination antioxidants may improve the course of the dis-

ease. The aim was to study the influence of Laneira on diabetic polyneuropathy. **Materials and methods.** A total of 41 patients with type 2 diabetes were examined, 22 (53.7 %) males and 19 (46.3 %) females. The main group consisted of 22 patients who received Laneira at a daily dose of one tablet in addition to stan-



dard therapy, while the control group included 19 patients receiving standard treatment alone. The degree of neuropathic pain was assessed using the DN-4 questionnaire, fatigue severity was measured with the Function Status Scale (FSS), and quality of life was evaluated using the 36-Item Short Form Survey (SF-36). Electroneuromyography allowed for the assessment of nerve conduction parameters, specifically peroneal motor nerve conduction velocity, peroneal motor nerve action potential, sensory nerve action potential, and sensory nerve conduction velocity. **Results.** The level of neuropathic pain, as assessed by the DN-4 questionnaire, decreased from  $5.95 \pm 1.68$  to  $3.86 \pm 1.46$  in the main group ( $p < 0.00001$ ). Fatigue levels on the FSS decreased from  $46.3 \pm 14.8$

to  $33.6 \pm 11.3$  ( $p < 0.00001$ ). Quality of life measured by the SF-36 improved from  $40.3 \pm 19.7$  to  $54.9 \pm 16.5$  ( $p < 0.00001$ ). The level of TNF- $\alpha$  decreased from  $8.40 \pm 2.08$  to  $6.58 \pm 1.58$  ( $p = 0.001$ ). A correlation was found between TNF- $\alpha$  and DN-4, FSS and SF-36 ( $p < 0.05$ ). **Conclusions.** TNF- $\alpha$  is directly correlated with the severity of neuropathy and fatigue level, and inversely correlated with quality of life. TNF- $\alpha$  can be used as a marker for predicting diabetic polyneuropathy. Laneira is beneficial for treating diabetic polyneuropathy.

**Keywords:** polyneuropathy; tumor necrosis factor alpha; diabetes; electroneuromyography; neuropathic pain; fatigue; quality of life

УДК 616-005.6+616.831-005.1:616-005.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.5.2023.1012>

Дубинецька В.М.

Комунальне некомерційне підприємство «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради,  
м. Рівне, Україна

## Ішемічний інсульт на фоні антифосфоліпідного синдрому (клінічний випадок)

**Резюме.** У статті наведено клініко-параклінічні особливості та критерії діагностики, медикаментозної терапії антифосфоліпідного синдрому як одного з поширених причин ішемічного інсульту в осіб молодого віку. Виокремлено критеріальні та некритеріальні діагностичні фактори встановлення діагнозу. Окрім того, наведено клінічний випадок ішемічного інсульту у молодій пацієнтки внаслідок вперше верифікованого первинного критеріального антифосфоліпідного синдрому, що дозволить клініцистам більш прицільно діагностувати патологію.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт; антифосфоліпідний синдром; тромбофілії; вовчаковий антикоагулянт

Цереброваскулярна патологія, зокрема інсульт в осіб молодого віку, має тенденцію до зростання поширеності з кожним роком та чинить вагомий соціально-економічний вплив на суспільство через високі витрати на охорону здоров'я та втрату молодого працездатного населення [1]. Захворюваність на цереброваскулярну патологію у молодих людей становить приблизно 6–26 випадків на 100 000 населення у всьому світі [2], зокрема в Європі цей показник становить 7–8 випадків на 100 000 населення та зростає до 100 випадків на 100 000 населення в Африці [1].

У літературі не вказано офіційно встановленого віку, який відповідає поняттю «інсульт молодого віку», проте є дані, що це особи віком від 18 до 50 років. В інших дослідженнях описано нижню межу віку 15–18 років, а верхню — 45–55 років [3, 4].

Інсульт у молодому віці частіше зустрічається в осіб жіночої статі віком до 35 років і в осіб чоловічої статі віком від 35 до 50 років. Така закономірність обумовлена гендерними факторами ризику молодих жінок, а саме вагітністю, післяпологовим періодом, прийомом оральних контрацептивів, а у чоловіків у середньому

віці відмічено посилення судинних факторів ризику [5, 6]. 3-поміж низки етіологічних факторів та факторів ризику ішемічного інсульту в молодих пацієнтів особливу увагу приділяють мігрені з аурую, спадковій тромбофілії, гіпергомоцистеїнемії, кардіоваскулярним та злоякісним захворюванням [5].

Тромбофілія — це патологічний стан, що виникає внаслідок зміни якісних та кількісних властивостей крові та призводить до розвитку тромбоемболічних ускладнень (переважно венозних) і рецидивуючих тромбозів. Антифосфоліпідний синдром (АФС) (синдром Х'юза) як провідну причину набутої тромбофілії описав британський вчений G. Hughes у 1983 році та назвав цей стан «синдромом липкої крові». АФС характеризується хронічним вазооклюзивним процесом, який супроводжується розвитком поліорганної ішемії, а в низці випадків — поліорганної недостатності внаслідок рецидивуючого тромбоутворення у дрібних судинах внутрішніх органів на тлі циркуляції в крові вовчакових чи антифосфоліпідних антитіл (АФА). У 20 % випадків АФС є причиною невиношування вагітності. АФА у 2–5 разів частіше зустрічаються у жінок, проте їх наявність у

сироватці крові не завжди свідчить про наявність патології. Клінічні прояви цього синдрому спостерігаються у 30 % хворих із вовчаковими антитілами і у 30–50 % пацієнтів із помірним або підвищеним рівнем АФА. Тому однократне виявлення АФА у крові не є підставою для встановлення остаточного діагнозу [7].

Виділяють клінічні та лабораторні критерії встановлення діагнозу (табл. 1).

Важливе значення має тривалість наявності позитивних результатів лабораторних тестів, оскільки висловлені припущення щодо можливого транзиторного підвищення титру АФА, які не мають патогенетичного зв'язку з АФС. Безсимптомне носійство АФА не є рідкістю в клінічній практиці, що призводить до гіпердіагностики АФС, тому в Сіднейських критеріях інтервал між повторними дослідженнями подовжений до 12 тижнів. Отже, діагноз АФС є не правомірним, якщо між результатами позитивних тестів на АФА і клінічними ознаками є інтервал менше за 12 тижнів та/або більше за 5 років [9].

Відповідно до діагностичних критеріїв діагноз АФС може бути встановлений за наявності однієї клінічної ознаки (тромбоз або втрата плода) і одного із серологічних маркерів: IgG або IgM антитіл до кардіоліпіну, IgG або IgM антитіл до  $\beta_2$ -глікопротеїну 1 або вовчакового антикоагулянту, що виявляються двічі з проміжком 12 тижнів [10].

Умовно виділяють первинний і вторинний АФС, асоційований з іншими автоімунними захворюваннями, найчастіше із системним червоним вовчаком. Високий ризик рецидиву тромбозів (незважаючи на антикоагулянтну терапію) відмічають у пацієнтів із «потрійною позитивністю» за АФА (вовчаковий антикоагулянт + антитіла до кардіоліпіну + антитіла до

$\beta_2$ -глікопротеїну 1), «подвійною позитивністю» за АФА (у будь-якій комбінації) і позитивністю за вовчаковим антикоагулянтом у двох і більше дослідженнях [11–13].

На сьогодні обґрунтовано виділяють ймовірний АФС, або преАФС [14]. Цей діагноз може бути верифікований у пацієнтів з високими або середніми рівнями АФА у крові і з такими ознаками, як тромбоцитопенія або ураження клапанів серця (неінфекційне), або сітчасте ліведо, або нефропатія, але без тромбозу, акушерська патологія та за відсутності іншого альтернативного захворювання [9]. У зв'язку з цим запропонований термін «некритеріальний АФС», який об'єднує пацієнтів, що не мають повних класифікаційних критеріїв АФС [15]. Серонегативний АФС був спочатку визначений у «пацієнтів з мігренню, інсультом, кількома попередніми викиднями, тромбоцитопенією та сітчастим ліведо, тести яких на АФА є категорично негативними» [16]. Пізніше J.L. Rodriguez-Garcia зі співавторами [17] описали серонегативний АФС як наявність основних клінічних проявів (тромбоз судин та/або патологія вагітності) та негативне тестування на АФА у двох окремих випадках, але що вимагає додатково наявності принаймні двох «некритеріальних» проявів: сітчасте ліведо, феномен Рейно, мігрень, когнітивна дисфункція, судоми, хорезя, ураження білої речовини за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку, подібні до розсіяного склерозу, ураження мітрального, аортального клапана, один або два спонтанні аборти до 10 тижнів вагітності та тромбоцитопенія.

Клінічний некритеріальний АФС включає насамперед ураження шкіри у вигляді сітчастого ліведо, виразок шкіри, тромбоцитопенію, тромбоз поверхневих вен, ге-

**Таблиця 1. Критерії діагностики АФС (2006 року) [8]**

Клінічні критерії	Визначення
1. Судинний тромбоз	Один або кілька епізодів тромбозу венозних, артеріальних або дрібних внутрішньо-органних судин будь-якої локалізації. Тромботична подія має бути підтвердженою за допомогою інструментальних методів або морфологічно
2. Акушерська патологія	а) Один або більше непояснений епізод смерті морфологічно нормального плода на 10-му тижні вагітності або після, з нормальною морфологією плода, що задокументовано при ультразвуковому або патоморфологічному дослідженні плода; або б) один або більше епізод передчасних пологів морфологічно нормального новонародженого до 34-го тижня вагітності внаслідок еклампсії або тяжкої прееклампсії, яку діагностовано на підставі стандартних критеріїв або діагностичних ознак плацентарної недостатності; або с) три або більше непояснених спонтанних аборти поспіль на терміні до 10 тижнів вагітності за відсутності у матері анатомічних і гормональних порушень та при виключенні хромосомних причин за материнською або батьківською лінією
Лабораторні критерії	Визначення
1. Вовчаковий антикоагулянт	У плазмі крові міститься вовчаковий антикоагулянт, виявлений 2 або більше рази протягом принаймні 12 тижнів, при проведенні дослідження на підставі рекомендацій Міжнародного товариства з вивчення тромбозів і гемостазу
2. Антитіла до кардіоліпіну IgG або IgM	Наявні в плазмі або сироватці крові в середньому або високому титрі (> 40 ОД/л) двічі з інтервалом не менше ніж 12 тижнів відповідно до стандартизованого імуноферментного аналізу (ІФА)
3. Антитіла до $\beta_2$ -глікопротеїну IgG або IgM	Наявні в плазмі або сироватці крові в титрі більше ніж 99 процентилів двічі з інтервалом не менше ніж 12 тижнів відповідно до стандартизованого ІФА



молітичну анемію, позитивний тест Кумбса, нефропатію, ураження серцевих клапанів, легенеvu гіпертензію, аваскулярні некрози кісток, мігрень, раптову втрату зору, хорею, когнітивні порушення, судоми, поперечний мієліт та зміни на МРТ, що імітують розсіяний склероз [18–20].

Неповний лабораторний АФС стосується пацієнтів з клінічними проявами, що відповідають міжнародним критеріям АФС (2006) плюс 2 або більше визначення (з інтервалом не менше 12 тижнів) антитіл до кардіоліпіну між 95-м та 99-м процентилями та/або 2 або більше визначення (з інтервалом щонайменше 12 тижнів) + антитіла до  $\beta$ 2-глікопротеїну 1. Лабораторний некритеріальний АФС стосується пацієнтів з клінічними проявами, що відповідають АФС, з критеріями негативного/низького титру АФА плюс позитивні результати тестування на «некритеріальні» АФА [9].

### Критеріальні та некритеріальні АФА

#### Критеріальні

1. Антикардіоліпінові антитіла.
2. Вовчаковий антикоагулянт.
3. Антитіла до  $\beta$ 2-глікопротеїну 1.

#### Некритеріальні

1. Антитіла до фосфоліпідів (фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіду).
2. Антитромбінові антитіла.
3. Антитромбоцитарні антитіла.
4. Антиендотеліальні антитіла.
5. Антитіла до анексину V.
6. Антитіла до білка С.
7. Антитіла до білка S.
8. Антитіла до тромбомодуліну.
9. Антитіла до гепарансульфату протеоглікану.
10. Антитіла до CD36.
11. Антитіла до високо- і низькомолекулярного кінногену.
12. Антитіла до фосфоліпази A2.

Першим кроком у веденні пацієнтів з АФС, які мають АФА за відсутності тромбозу, є стратифікація ризику за віком, профілем АФА, супутніми факторами ризику тромбозу та іншими системними аутоімунними захворюваннями (табл. 2) [19].

Низькі дози аспірину 75–100 мг/добу рекомендуються АФА-позитивним пацієнтам з високим ризиком на основі нещодавно проведеного метааналізу щодо ролі аспірину як профілактичної терапії в безсимптомних АФА-позитивних осіб, у якому ефект був значний для артеріального тромбозу та граничний для венозного тромбозу [21]. Пацієнтам із системним червоним вовчаком і позитивним вовчаковим антикоагулянтом рекомендується первинна тромбoproфілактика гідроксихлорохіном і низькими дозами аспірину [22].

Вторинна профілактика тромбозу у пацієнтів з АФС з наявністю венозного та/або артеріального тромбозу полягає у застосуванні для початкової терапії нефракціонованого або низькомолекулярного гепарину з наступною тривалою антикоагулянтною терапією антагоністом вітаміну К (варфарин) на рівні міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ) 2–3 [19, 21], але

треба пам'ятати, що АФА можуть викликати артефактне подовження протромбінового часу, що призводить до помилково підвищених результатів МНВ на субтерапевтичних дозах варфарину [19], що, у свою чергу, може призвести до помилкового розрахунку дози цього препарату.

Прямі пероральні антикоагулянти не є ефективними у всіх пацієнтів з АФС і їх не слід регулярно застосовувати у таких пацієнтів [23].

На основі недавно зрозумілих механізмів АФС для лікування були запропоновані імуномодуючі підходи, спрямовані на mTOR-рецептори (сиролімус), В-клітини (ритуксимаб) та комплєменти (екулізумаб), а також традиційні імуномодуючі агенти (азатиоприн і мікофенолату мофетіл) [19].

Нижче наводимо власне клінічне спостереження у вигляді опису клінічного випадку пацієнтки молодого віку з ішемічним інсультом унаслідок первинного критеріального АФС, який вперше виявлено.

Пацієнтка Б., 22 роки, 10.09.20 р. ввечері звернулася у приймальне відділення КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради в супроводі знайомого у зв'язку із раптовим погіршенням загального стану, скарги не висловлювала через дизартрію. З анамнезу захворювання відомо, що пацієнтка захворіла близько 22 год 30 хв, коли знайомий відмітив порушення мовлення, викликав бригаду швидкої медичної допомоги; хвора доставлена у лікувальний заклад. В анамнезі життя відмічено в 2018 році наявність *тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок, приймала ксарелто 20 мг*. Вживання оральних контрацептивів було заперечено. Туберкульоз, венеричні хвороби та вірусні гепатити родичі заперечували. Хронічні захворювання відсутні.

В неврологічному статусі на момент надходження: у свідомості, мовленнєвому контакту доступна з труднощами, інструкції виконує за бажанням. Черепно-мозкова іннервація (ЧМІ): очні щілини D = S, зіниці D = S, фотореакції жваві. Поля зору в нормі. Руки очних яблук не обмежені. Диплопія (–). Ністагм (–). Пальпація тригемінальних точок не болюча. Обличчя симетричне. Язик по середній лінії. Помірно виражена дизартрія. Ковтання збережене. Глоткові рефлексі жваві двобічно. М'язова сила в лівих кінцівках — 5 балів, у правих кінцівках знижена: 2 бали в руці, 0 балів у нозі. Сухожилльні та періостальні рефлексі з верхніх кінцівок D > S, жваві; з нижніх кінцівок: D > S, жваві. Симптом Бабінського (+) справа. Чутливих порушень не виявлено. Координаторні проби виконує задовільно зліва, не виконує правими кінцівками через парез. Менінгеальні знаки (–).

Хворій проведено комп'ютерну томографію (КТ) головного мозку (10.09.20 р.) (на момент обстеження наявні ймовірні КТ-ознаки ішемічного інсульту в басейні середньої мозкової артерії зліва) та встановлено клінічний діагноз: ішемічний інсульт у лівій гемісфері головного мозку (10.09.20 р.) з правобічним глибоким парезом руки, плегією в нозі, дизартрією.

Пацієнтка госпіталізована у відділення судинної неврології КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради. Під час перебування в стаціонарі

хворій проведено низку лабораторно-інструментальних обстежень з метою верифікації етіології ішемічного інсульту.

*Загальний аналіз крові* (10.09.20 р.): лейкоцити 7,4 Г/л, еритроцити 4,05 Т/л, гемоглобін 108 г/л, *тромбоцити* 93 Г/л.

*Загальний аналіз сечі*: питома вага 1011, рН 5,0, білок 0,133, клітини плоского епітелію 2–3 у полі зору, лейкоцити 1–3 у полі зору, еритроцити незмінні 0–1 у полі зору, солі одиничні оксалати.

*Реакція мікропреципітації* негативна.

*Біохімічний аналіз крові* (10.09.2020 р.): аланінаміно-трансфераза (АЛТ) 7,9 Од/л, аспаратаміно-трансфераза (АСТ) 14,5 Од/л, сечовина 7,7 ммоль/л, креатинін 99 мкмоль/л, глюкоза 6,86 ммоль/л, калій 3,50 ммоль/л,

натрій 135 ммоль/л, хлор 103,2 ммоль/л, С-реактивний білок 1,88 мг/л.

*Коагулограма* (10.09.20 р): активований частковий тромбoplastиновий час 34,9 с, протромбіновий час 14,5 с, міжнародне нормалізаційне співвідношення 1,28, протромбін 71,4 %.

*Гормони щитоподібної залози*: тиреотропний гормон (ТТГ) 3,01 мкМО/мл, Т3 вільний 3,42 пмоль/л, Т4 вільний 15,17 пмоль/л.

*Електрокардіографія* (10.09.20 р.): синусовий ритм, електрична вісь серця не відхилена.

*МРТ головного мозку* (11.09.20 р.): МР-ознаки порушення мозкового кровообігу в лівій півкулі головного мозку (в задньолобно-скронево-тім'яній ділянці кортикально з охопленням центральної частки та базальних

**Таблиця 2. Медикаментозна терапія АФС**

Медикаментозна терапія	Обґрунтування
Низькі дози аспірину	Первинна профілактика тромбозу, якщо показано, на основі рекомендацій щодо профілактики серцево-судинних захворювань; профілактика вторинного артеріального тромбозу, якщо в пацієнта є інші фактори ризику серцево-судинних захворювань; профілактика ускладнень вагітності у вагітних з акушерським та/або тромботичним АФС; потенційне додаткове лікування рецидивного тромбозу, незважаючи на терапевтичну дозу антикоагулянтної терапії
Гідроксихлорохін (200–400 мг на добу)	Можливе додаткове лікування рецидивного тромбозу, незважаючи на терапевтичну дозу антикоагулянтної терапії
Статини	Можливе додаткове лікування рецидивного тромбозу, незважаючи на терапевтичну дозу антикоагулянтної терапії
Варфарин	Профілактика вторинного тромбозу (МНВ 2–3); цільовий МНВ 3–4 — можливий рецидив тромбозу, незважаючи на терапевтичну дозу антикоагулянтів
Низькомолекулярні гепарини	Профілактика тромбозу під час періодів високого ризику (наприклад, періопераційний або післяпологовий період); запобігання тромбозу та ускладненням вагітності у вагітних з акушерським АФС (наприклад, еноксапарин 40 мг на день) і тромботичним АФС (наприклад, еноксапарин 1,5 мг/кг маси тіла щодня або 1 мг/кг двічі на день); потенційне альтернативне лікування рецидивного тромбозу, незважаючи на терапевтичну дозу варфарину (наприклад, еноксапарин 1,5 мг/кг щодня або 1 мг/кг двічі на добу)
Нефракціонований гепарин	Профілактика тромбозу та ускладнень вагітності у вагітних з акушерським АФС (5000 одиниць підшкірно двічі на добу) і тромботичним АФС (наприклад, 250 одиниць/кг підшкірно двічі на добу)
Глюкокортикоїди (наприклад, внутрішньовенне введення метилпреднізолону 250–1000 мг упродовж 3 днів)	Лікування першої лінії в разі тяжкої тромбоцитопенії та/або гемолітичної анемії
Внутрішньовенний імуноглобулін	Перша або друга лінія лікування тяжкої тромбоцитопенії (1 г/кг; може повторюватися один раз, зазвичай за 1–2 дні після першої дози)
Плазмаферез	Лікування гострої тромботичної мікроангіопатії в пацієнтів з нефропатією, пов'язаною з АФА
Імуносупресивні препарати (наприклад, азатіоприн 100–150 мг на добу або мікофенолату мофетил 1000–3000 мг на добу)	Лікування тяжкої тромбоцитопенії та/або гемолітичної анемії
Ритуксимаб (наприклад, 1000 мг у дні 0 та 15, повторюють кожні 6 міс.)	Варіант для лікування тромбоцитопенії, гемолітичної анемії, ліведо-васкулопатії та АФА-нефропатії; варіант для лікування катастрофічного АФС, рефрактерного до стандартної терапії
Екулізумаб	Варіант для лікування гострої тромботичної мікроангіопатії у пацієнтів з АФА-асоційованою нефропатією

ядер) за ішемічним типом у підгострій стадії (басейн середньої мозкової артерії).

*Допплерехокардіографія* (12.09.20 р.): дефект овального вікна міжпередсердної перегородки. Ущільнення та потовщення задньої стулки мітрального клапана із незначною регургітацією, трикуспідальна регургітація незначна. Параметри камер серця та скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка збережені (фракція викиду 68 %).

*УЗД щитоподібної залози* (15.09.20 р.): щитоподібна залоза правильної форми, розміщена в типовому місці, з чітким рівним контуром, перешийок товщиною 2,4 мм. Сумарний об'єм залози за  $V_{\text{гупп}}$  — 7,3 см<sup>3</sup> (норма 13,00 ± 2,08 см<sup>3</sup>), не збільшена. Ехоструктура залози однорідна, ехогенність не змінена.

*УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору* (15.09.20 р.). Печінка: товщина лівої частки 39 мм (норма до 60 мм), товщина хвостатої частки 18 мм (норма до 35 мм), правої частки 121 мм (норма до 125 мм), не потовщена, контур печінки чіткий, рівний, кути гострі, ехоструктура однорідна, ехогенність не змінена, внутрішньопечінкові жовчні ходи не розширені, судинний рисунок не змінений. Ворітна вена діаметром 10 мм (норма до 12 мм), не розширена, швидкість кровотоку 20 см/м (норма 16–28 см/с). Жовчний міхур розміром 64 × 24 мм, деформація в ділянці шийки, стінки ущільнені рівномірно, товщина 2 мм, не потовщені, вміст рідинний, конкременти не виявлені. Підшлункова залоза: головка 22 мм, тіло 9 мм, хвіст 13 мм (норма 32 × 20 × 30 мм), контур чіткий. Селезінка 112 × 40 мм (норма 120 × 50 мм), не збільшена, ехоструктура однорідна. Права нирка розміщена атипово, нефроптоз І ступеня, розміром 92 × 37 мм. Ліва нирка розміщена типово, розміром 89 × 38 мм. Чашково-мискова система не розширена, ущільнена за рахунок дрібних ехопозитивних включень розміром до 3–4 мм. У проєкції наднирників гіперплазії та вогнищевих змін не виявлено.

*Дуплексне сканування артерій нижніх кінцівок* (15.09.20 р.): тромбів не виявлено.

*Дуплексне сканування вен нижніх кінцівок* (15.09.20 р.): тромбів не виявлено.

*КТ органів грудної клітки* (09.20 р.): даних щодо органічної патології легень та середостіння не виявлено, ознаки гіпостатичних явищ у легенях.

*Аналіз крові на наявність антифосфоліпідного синдрому* (17.09.20 р.): *фосфоліпіди, антитіла IgG* 91,84 Од/мл (норма до 10), *фосфоліпіди, антитіла IgM* 7,23 Од/мл (норма до 10), *β2-глікопротеїн 1, антитіла IgG* > 160 Од/мл (норма < 20, негативний результат), *β2-глікопротеїн 1, антитіла IgM* 4,54 Од/мл (норма < 5, негативний результат), *вовчачовий антикоагулянт, скринінговий тест* 123,4 с (норма 31,0–44,0 с), *підтверджуючий тест* 41,5 с (норма 30,0–38,0 с), *індекс LA-AUTO* 2,9735 (більше ніж 2,0 — сильно виражений ризик).

*Консультація кардіолога*. Діагноз: дефект овального вікна міжпередсердної перегородки. Артеріальна гіпотензія.

Під час лікування хвора отримувала антикоагулянтну, протинабрякову, антиоксидантну, нейропротекторну терапію.

*У неврологічному статусі на момент виписки*: у свідомості, мовленнєвий контакт малопродуктивний через афатичні розлади, інструкції виконує, інколи не чітко. ЧМІ: зіниці D = S, очні щілини D = S, фотореакції жваві. Рухи очних яблук не обмежені. Диплопія (–). Ністагм (–). Обличчя асиметричне, згладжена носогубна складка справа. Язик по середній лінії. Ковтання збережене. Помірна моторна, легка сенсорна афазія. М'язовий тонус у правій руці різко підвищений за спастичним типом. М'язова сила в лівих кінцівках — 5 балів, у правих кінцівках 0 балів у руці, 0 балів у нозі. Сухожильні та періостальні рефлексивні з кінцівок D > S, жваві. Клонус правої стопи. Симптом Бабінського (+) справа, Чеддока (+) справа, Гросмана (+) справа. Геміанестезія справа. М'язово-суглобове відчуття важко оцінити через мовленнєві розлади. Менінгеальні знаки (–). Функція тазових органів порушена частково.

*Клінічний діагноз*. Ішемічний інсульт у басейні лівої середньої мозкової артерії (10.09.20 р.) з наявністю центральної правобічної геміплегії, помірно вираженої моторної, легкої сенсорної афазії, геміанестезії справа. Антифосфоліпідний синдром, уперше виявлений.

Після виписки зі стаціонару хвора продовжила нейрореабілітаційне лікування у реабілітаційному центрі, де в динаміці взято *загальний аналіз крові* (06.10.20 р.): лейкоцити 4,3 Г/л, еритроцити 3,86 Т/л, гемоглобін 103 г/л, *тромбоцити* 103 Г/л, паличкоядерні 4 %, сегментоядерні 58 %, моноцити 6 %, лімфоцити 28 %, еозинофіли 4 %.

Під час проходження відновного лікування хворій проведено сеанс терапії ботулотоксином у спастичні м'язи нижньої кінцівки (*m. gastrocnemius medialis et lateralis*) сумарно 500 ОД.

Хвора скерована на подальшу консультацію та лікування до ревматолога.

Отже, комплексне клініко-параклінічне обстеження пацієнтки дозволило нам, враховуючи наявність тромбозу глибоких вен в анамнезі без видимої кардіоваскулярної патології, необтяженого сімейного анамнезу щодо раптових кардіоваскулярних подій, верифікованої тромбоцитопенії, розвиток ішемічного інсульту, запідозрити у неї наявність АФС.

На сьогодні ішемічний інсульт в особи молодого віку не рідкість, а етіологічних факторів, що можуть спричинити судинну катастрофу в мозку, стає дедалі більше. АФС як один із факторів привертає увагу не тільки акушерів-гінекологів, але й лікарів інших спеціальностей, що підтверджується продемонстрованим клінічним випадком. Грунтуючись на ретельному зборі анамнезу, вивченні ключових клінічних та лабораторних показників пацієнта молодого віку, слід зіставити отримані дані із затвердженими клініко-лабораторними критеріями діагностики критеріального та некритеріального АФС, що значно полегшить встановлення істинної причини ішемічного інсульту.

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



## Список літератури

1. Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016. 15. 913-924. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30073-4).
2. Putaala J. Ischemic stroke in the young: current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur. Stroke J.* 2016. 1. 28-40. <https://doi.org/10.1177/2396987316629860>.
3. Putaala J., Yesilot N., Waje Andreassen U., et al. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study. *Stroke.* 2012. 43. 2624-2630. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.662866>.
4. Griffiths D., Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. *Stroke Res. Treat.* 2011. 2011. 1-9. <https://doi.org/10.4061/2011/209370>.
5. Ferro J.M., Massaro A.R., Mas J.L. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2010. 9. 1085-1096. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70251-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70251-9).
6. Putaala J., Metso A.J., Metso T.M., et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009. 40. 1195-1203. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529883>.
7. Дубоссарська Ю.О. Антифосфоліпідний синдром: сучасний погляд на добре відому проблему. *Здоров'я України. Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія».* 2018. № 1 (29), березень. С. 31-32.
8. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006. 295-306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
9. Головач І.Ю., Чіпко Т.М., Лазоренко О.О. Критеріальний і некритеріальний антифосфоліпідний синдром: концептуальні питання діагностики. *Український ревматологічний журнал.* 2021. № 3 (85). С. 26-31.
10. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999. 42(7). 1309-11. DOI: dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7%3C1309::AID-ANR1%3E3.0.CO;2-F.
11. Kearon C., Parpia S., Spencer F.A. et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood.* 2018. 131(19). 2151-2160. DOI: 10.1182/blood-2017-09-805689.
12. Taraborelli M., Reggia R., Dall'Ara F. et al. Long-term outcome of patients with primary antiphospholipid syndrome: A retrospective multicenter study. *J. Rheumatol.* 2017. 44(8). 1165-1172. DOI: 10.3899/jrheum.161364.
13. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann. Rheum. Dis.* 2019. 78(10). 1296-1304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
14. Asherson R.A. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: "PRE-APS" (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes ("MAPS"). *Autoimmun. Reviews.* 2006. 6. 76-80. doi: 10.1016/j.autrev.2006.06.008.
15. Pires da Rosa G., Bettencourt P., Rodriguez-Pinto I. et al. "Non-criteria" antiphospholipid syndrome: A nomenclature proposal. *Autoimmun. Rev.* 2020. 19(12). 102689. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102689.
16. Hughes G.R.V., Khamashta M.A. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2003. 62. 1127-1127. doi: 10.1177/0961203319826358.
17. Rodriguez-Garcia J.L., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. et al. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Ann. Rheum. Dis.* 2012. 71. 242-244. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200614.
18. Abreu M.M., Danowski A., Wahl D.G., et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun. Reviews.* 2015. 14. 401-414. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.002.
19. Garcia D., Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *NEJM.* 2018. 378. 2010-2110. doi: 10.1056/NEJMra1705454.
20. Sciascia S., Amigo M.-C., Roccatello D., Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017. 13. 548-560. doi: 10.1038/nrrheum.2017.124.
21. Uthman I. et al. Management of antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019. 78. 2. 155-161.
22. Cervera R. Antiphospholipid syndrome Thrombosis Research. 2017. 151. Suppl. 1. 43-47.
23. Dufrost V. et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmunity Reviews.* 2018. 17. 10. 1011-1021.

Отримано/Received 01.07.2023

Рецензовано/Revised 25.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 31.07.2023

## Information about author

Viktoria M. Dubynetska, PhD, neurologist, Municipal nonprofit enterprise "Central City Hospital" of Rivne City Council, Rivne, Ukraine, e-mail: viktoria\_md@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1584-361X>**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.M. Dubynetska

Municipal Nonprofit Enterprise "Central City Hospital" of Rivne City Council, Rivne, Ukraine

## Ischemic stroke on the background of antiphospholipid syndrome (clinical case)

**Abstract.** The article presents clinical and paraclinical features and criteria for diagnosis, drug therapy of antiphospholipid syndrome as one of the common causes of ischemic stroke in young people. Criterion and non-criterion diagnostic factors of making a diagnosis were distinguished. In addition, we present a clinical

case of ischemic stroke in a young female patient due to a newly diagnosed primary criterion antiphospholipid syndrome, which will allow clinicians to diagnose the pathology more accurately.

**Keywords:** ischemic stroke; antiphospholipid syndrome; thrombophilia; lupus anticoagulant

УДК 616-092.6:616.895

Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

## Стрес-індуковані розлади в дітей з порушеннями нейророзвитку в період воєнного часу і підходи до їх корекції

**Резюме.** *Актуальність.* У статті подані сучасні наукові погляди на стрес як реакцію організму на стимули зовнішнього і внутрішнього середовища. В умовах воєнного стану стрес став хронічним станом у багатьох сімей, у тому числі тих, що виховують дітей з розладами нейророзвитку, розладами аутистичного спектра (РАС) та епілептичними енцефалопатіями. Стійкість до стресорних ушкоджень значною мірою визначається співвідношенням активності стрес-провокуючих і стрес-лімітуючих систем. З метою корекції синдрому стрес-індукованих розладів у дітей з порушеннями нейророзвитку нами було застосовано дієтичні добавки з групи нейроадаптогенів — Сілента і Когівіс. **Мета роботи:** визначити частоту клінічних проявів стрес-індукованих розладів у дітей з порушеннями нейророзвитку в період воєнного часу й оцінити ефективність їх корекції за допомогою нейроадаптогенів Сілента і Когівіс. **Матеріали та методи.** Під час дослідження були обстежені 78 дітей з розладами нейророзвитку, серед яких 58 — з епілептичними енцефалопатіями і 20 дітей — з РАС та епілептиформною активністю на електроенцефалограмі, віком від 2 до 6 років (середній вік становив  $45,30 \pm 5,33$  міс.). Усі перебували на обстеженні й лікуванні в відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» протягом 2022–2023 рр. і зазнали впливу зовнішніх стрес-індукованих факторів (війна, пасивне насильство тощо). **Результати.** Основними факторами, що сприяли погіршенню перебігу захворювання в дітей з розладами нейророзвитку, були такі: а) підвищення рівня загального стресу і дисфункціональність стрес-провокуючих і стрес-лімітуючих систем; б) неможливість адекватного відпочинку; в) відсутність доступу до протиепілептичних препаратів в адекватних дозах чи повному обсязі. Після додавання дієтичних добавок з групи нейроадаптогенів — Сілента і Когівіс у 2/3 дітей з порушеннями нейророзвитку, які мають прояви стрес-індукованих розладів, поліпшилось самопочуття, сон, а в дітей, які приймали протисудомні препарати, було поліпшення відповіді на лікування. **Висновки.** Отже, у складний воєнний час, коли діти піддаються впливу стрес-індукованих факторів зовнішнього середовища, доцільним є використання в комплексній терапії нейроадаптогенів. Призначення дієтичних добавок нейроадаптогенної дії Сілента і Когівіс у дітей з порушеннями нейророзвитку, які мають прояви стрес-індукованих розладів, сприяє поліпшенню якості життя завдяки швидкій нормалізації емоційної та поведінкової сфери. Дітям з переважанням у симптомокомплексі тривоги, дратівливості, гіперактивності, стереотипної поведінки, порушень нічного сну рекомендоване застосування сиропу Сілента. Дітям, які мають прояви підвищеної втомлюваності, зниження концентрації уваги та запам'ятовування, затримку розвитку мовлення і когнітивних функцій, астеноневротичний синдром, показане застосування дієтичної добавки Когівіс.

**Ключові слова:** діти; стрес; війна; епілептична енцефалопатія; розлади нейророзвитку; розлади аутистичного спектра; нейроадаптогени; Когівіс; Сілента

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Кирилова Людмила Григорівна, доктор медичних наук, професор, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com

For correspondence: L. Kirilova, MD, PhD, Professor, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com

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

## Вступ

Стресогенні чинники сучасного суспільства надзвичайно різноманітні, від жорстоких відеоігор до віртуальної реальності й соціальних мереж, при цьому дитяче ментальне здоров'я піддається негативному впливу. Окрім цього, діти в нашому суспільстві зіткнулися з реаліями війни. Численними дослідженнями підтверджено, що умови війни спричиняють потужний негативний вплив на ментальне й соматичне здоров'я дітей і підлітків. З початком повномасштабного вторгнення Росії в Україну 24 лютого 2022 року більшість дітей нашої країни зіштовхнулися з травматичними подіями, які традиційно можна розподілити на два основні типи: тип I (раптова травматична подія) і тип II (тривалий вплив несприятливих подій, що призводить до дисфункції механізмів адаптації).

Як результат, значна кількість дітей України страждає від таких станів, як тривожні й невротичні розлади, посттравматичний стресовий розлад, депресія, поведінкові розлади. У постраждалих від травми війни дітей високим є ризик розвитку ускладнень психотичного реєстру, таких як дисоціативні розлади (відключення від зовнішнього світу, деперсоналізація, дереалізація, заціпеніння, кататонія), розлади поведінки (особливо агресія, асоціальна й насильницька злочинна поведінка). Підґрунтям цього є те, що тривалий вплив насильства в дітей пов'язаний з «ризиком розвитку множинних та іноді тривалих форм біопсихосоціальної дезадаптації» [1–3].

Особливо сильно страждають в умовах війни діти з особливими потребами, у тому числі з розладами нейророзвитку (епілепія, розлади аутистичного спектра, інтелектуальна недостатність) і розладами вищої нервової діяльності. Це обумовлено такими факторами, як підвищена чутливість цих дітей до соціально-побутових умов і довкілля, сенсорні порушення (гіперчутливість), необхідність у постійному й безперервному доступі до медичної і соціально-психологічної допомоги, ліків, медичного обстеження, психолого-педагогічної корекції тощо [4].

Murthy і Lakohminarayana [5] провели дослідження й аналіз психічного здоров'я дітей у таких зонах збройних конфліктів, як Афганістан, Балкани, Камбоджа, Чечня, Ірак, Ізраїль, Ліван, Палестина, Руанда, Шрі-Ланка, Сомалі та Уганда, й дійшли висновку, що травма війни призводить до довгострокових наслідків для психіки дітей. Особливо слід відзначити, що чим триваліший вплив воєнних дій, тим більше поширеність та інтенсивність психічних розладів серед дітей. Зокрема, дослідження впливу бойових дій в Афганістані показали, що близько 1/3 дітей країни зазнали психологічного дистресу внаслідок загибелі батьків або членів родини й постійної загрози пошкодження або смерті [6].

Співробітники відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» вивчають проблему діагностики й лікування розладів нейророзвитку в дітей понад 15 років і продовжують безперерв-

но займатися нею з перших днів війни. На сьогодні у фокусі нашої уваги як науковців — вивчення наслідків негативного впливу війни на здоров'я дітей з розладами нейророзвитку (neurodevelopmental disorders) в умовах воєнного стану в Україні та розробка шляхів їх мінімізації [7].

На сьогодні розлади нейророзвитку визначаються як широка група порушень, які впливають на розвиток нервової системи дітей, призводять до аномального функціонування головного мозку й можуть зачіпати такі сфери, як здатність до навчання, поведінка, емоції, пам'ять і самоконтроль. Прикладами таких порушень є інтелектуальна недостатність, розлади аутистичного спектра, когнітивна дезінтеграція, розлад гіперактивності з дефіцитом уваги, тикозний розлад, у тому числі синдром Туретта, генетичні синдроми, порушення моторики та багато інших [8].

В Україні поширеність розладів нейророзвитку вірогідно невідома, оскільки масштабних епідеміологічних досліджень у нашій країні не проводилося. Однак, як свідчать останні публікації, їхня поширеність стрімко зростає, у тому числі внаслідок поліпшення діагностики. У свою чергу, аналізуючи структуру звернень до відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», не можна не відзначити суттєве збільшення кількості дітей з розладами нейророзвитку. Якщо на початку 2010 року частка таких дітей серед загальної кількості пацієнтів відділення становила близько 25 %, то протягом останніх 3 років вона стійко перевищує 50 % [9].

В умовах воєнного стану неможливо вірогідно оцінити кількість дітей з розладами нейророзвитку, які зазнали потенційно негативного впливу війни. Однак відомо, що перший місяць війни в Україні спричинив переміщення 4,3 млн дітей, що становить понад половину дитячого населення країни (7,5 млн). У це число входить понад 1,8 млн дітей, які переїхали в сусідні країни як біженці, і 2,5 млн тих, хто зараз є внутрішньо переміщеними особами всередині України [10]. Зважаючи на дані щодо поширеності розладів нейророзвитку на рівні близько 15 % [11] у дитячій популяції, можемо дійти висновку про наявність близько 645 000 українських дітей з нервово-психічною патологією, які безпосередньо постраждали від воєнних дій.

Стосовно дітей з розладами аутистичного спектра (РАС) відомо, що вони надзвичайно негативно реагують на зміни звичного способу життя, а обставини воєнного часу взагалі дуже важко даються їм як для розуміння, так і для адекватного реагування [12]. У багатьох дітей з РАС, як свідчать скарги батьків, спостерігалися відкати в розвитку, зриви (мелтдауни), часті істерики, дуже сильний регрес розвитку.

Мелтдаун (meltdown) — це відносно новий термін, який використовувався для опису інтенсивної та неконтрольованої реакції на надзвичайну ситуацію або стрес в осіб з розладами аутистичного спектра. Мелтдаун може проявлятися плачем, криком, агресивною або самопошкоджувальною поведінкою і виникає вна-



слідок дистресу, спричиненого неочікуваними змінами, важкими соціальними ситуаціями або сенсорним перевантаженням. Мелтдауни відрізняються від звичайних дитячих істерик, які часто є довільними і мають маніпулятивні мотиви, тобто дитина плаче та кричить, коли не може отримати те, чого хоче. На відміну від цього мелтдаун не є довільним, виникає проти бажання дитини з РАС і не піддається контролю [13].

Багато дітей з тяжкими формами РАС при вимушеному переміщенні взагалі не розуміють, що відбувається, і потребують зрозумілого пояснення, з якої причини це відбувається. Інші діти все розуміють, але дуже сумують за своїми домівками й близькими, які не можуть виїхати. Також дуже тяжко діти переносяли вимушену розлуку з близькими людьми. Усі ці переживання відбувалися в обмежених і незвичних умовах життя в притулках чи родинних незнайомих людей, де відсутній власний простір, наявні нові шуми та сенсорні подразники, які аутисти переживають надзвичайно складно.

Вивчаючи історії дітей з когнітивними, поведінковими й мовленнєвими порушеннями нейророзвитку, які проходили обстеження у відділенні, ми дійшли висновку, що в більшості з них в анамнезі відзначалися епілептичні напади або інші пароксизмальні стани, які своєчасно не були розпізнані як прояви епілептичного процесу. З огляду на це було висунуто концепцію, згідно з якою в основі значної частки розладів нейророзвитку лежать епілептичні або епілептиформні енцефалопатії, руйнівна дія яких на нервову систему призводила до формування тяжких порушень когнітивних, мовленнєвих, поведінкових і соціальних навичок [9].

Важливим негативним фактором для таких дітей було зниження доступу до необхідних обстежень, зокрема до електроенцефалографії (ЕЕГ) і відео-ЕЕГ-моніторингу, доступу до медичної допомоги і необхідних препаратів. Руйнування об'єктів цивільної інфраструктури, спричинене нападом Росії, призвело до значного обмеження доступу дітей до життєво необхідних медичних послуг.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) повідомила про атаки на 927 медичних закладів України. З них 800 об'єктів медичної інфраструктури пошкоджено і ще 127 об'єктів зруйновано вщент, відновленню вони не підлягають. Орієнтовно 1,4 млн осіб нині не мають доступу до безпечної води, а 4,6 млн осіб мають обмежений доступ до водопостачання або перебувають під загрозою його відключення. Понад 450 000 дітей віком від 6 до 23 міс. в Україні потребують додаткового харчування [14].

На нашу думку, одним з факторів виникнення проблеми зростання поширеності епілептичних енцефалопатій (ЕЕ) та інших розладів нейророзвитку в умовах воєнного стану є відсутність доступу до своєчасної діагностики епілептичних нападів у дітей з розладами нейророзвитку, а також зниження доступу до адекватної медичної та психологічної допомоги.

Спираючись на закордонні дослідження та дані, отримані у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», хотілося б акцентувати увагу на тому, що саме в дітей раннього віку з порушенням нейророзвитку у формі розладів аутистичного спектра в основі може бути епілептиформна активність, що не завжди проявляється судомними нападами. Проводячи анамнестичні опитування батьків дітей, хворих на ЕЕ, неодноразово відзначали, що вони фіксують в більшості випадків порушення розвитку у 12–18-місячному віці й регресивний перебіг хвороби з розвитком інтелектуально-мнестичної недостатності, що характерно саме для «епілептиформного генезу» ЕЕ [15].

Стрес — реакція організму на стимули середовища, зовнішнього (вибухи, спостереження активного чи пасивного насильства, зруйнованих об'єктів інфраструктури, воєнних дій) чи внутрішнього (голод, спрага, біль, недостатність сну), що в умовах воєнного стану стало хронічним станом багатьох сімей, у тому числі тих, що виховують дітей з розладами нейророзвитку, РАС та епілептичними енцефалопатіями [16].

Стійкість до стресорних ушкоджень значною мірою визначається співвідношенням активності стрес-провокуючих і стрес-лімітуючих систем (ГАМКергічної, серотонінергічної та ін.) [17]. Оскільки активність протистресових факторів у дітей з епілептичними енцефалопатіями і так працює на межі виснаження через постійну дію патогенетичних факторів, обумовлених впливом генетичної мутації, їх виснаження настає значно раніше, ніж у нормотипових дітей. Відповідно в пацієнтів даної групи стрес швидше спричиняє реакції виснаження з розвитком стресових субсиндромів і розладів.

Виділяють такі субсиндроми, що виникають у вигляді реакції організму на стрес:

а) вегетативний — проявляється активацією серцево-судинної системи, ендокринних залоз, потовиділення;

б) емоційно-поведінковий — може проявлятися мінімальними змінами в поведінці чи вираженими емоційними зрушеннями — істерика, крики, плач чи апатія;

в) когнітивний — проявляється в зміні пізнавальних процесів (сприйняття, увага, мислення, пам'ять тощо);

г) соціально-психологічний — у вигляді як соціально-позитивних тенденцій, так і соціально-негативних форм спілкування [18].

У дітей з розладами нейророзвитку та ЕЕ можуть розвиватися такі форми стресових розладів:

а) непсихотичні розлади — гострі реакції, адаптаційні реакції, невротичні (тривоги, істеричний, депресивний, іпохондричний, невротичні фобії, неврастенія);

б) психотичні розлади, реактивні психози (психогенна й істерична депресія, параноїдальний психоз, параноїдально-галюцинаторний синдром, синдром Ганзера, синдром пуерилізму);

в) посттравматичний стресовий розлад;

г) загострення основної патології через дію травмуючого фактора або неможливість підтримання адекватної медикаментозної та корекційної терапії [19].

З метою корекції синдрому стрес-індукованих розладів у дітей з порушеннями нейророзвитку співробітники нашого відділення широко застосовують дієтичні добавки з групи нейроадаптогенів — Сілента і Когівіс, які мають збалансований склад і містять необхідні вітаміни, мікроелементи й амінокислоти для підтримки стрес-лімітуючих систем. Завдяки застосуванню цих препаратів відбувається швидка нормалізація балансу збуджувальних і гальмівних нейромедіаторів, що позитивно впливає на емоційну, поведінкову й когнітивну сферу дитини [20, 21].

При синдромі стрес-індукованих розладів, що характеризується тривогою, підвищеною збудливістю, порушеннями засинання та сну, наявністю парасомній, емоційної лабільності, вегетативних розладів, гіперактивності, показане застосування сиропу Сілента. До його складу входить 50 мг амінокислоти L-триптофан, 30 мг магнію, 80 мг екстракту квітів ромашки, 50 мг екстракту листків меліси і 20 мг екстракту суцвіть липи широколистої.

L-триптофан являє собою амінокислоту, що виступає в ролі попередника нейрого르몬у серотоніну, який бере участь у регуляції настрою, циркадних ритмів і поведінки. Завдяки вмісту L-триптофану, магнію і трав'яних екстрактів Сілента має виражену седативну, анксиолітичну й нормотимічну дію, знижує м'язове напруження і частоту серцевих скорочень, усуває прояви гіперактивності й психомоторного збудження [22].

У дітей зі стрес-індукованими розладами, які проявляються астеноневротичним синдромом, слабкістю, підвищеною стомлюваністю, примхливістю, порушенням здатності до навчання і засвоєння нової інформації, складністю запам'ятовування, супроводжуються затримкою розвитку мовлення, когнітивними порушеннями, затримкою розумового і фізичного розвитку, при вегетативній дисфункції (ваготонія) доцільне призначення дієтичної добавки Когівіс [23].

До складу нейроадаптогену Когівіс входить 35 мг аспарагіну, 32,5 мг глутаміну, 35 мг DL-фосфосерину і 0,75 мг вітаміну B<sub>6</sub>. Амінокислота аспарагін допомагає захистити центральну нервову систему, перешкоджаючи надмірному збудженню й гальмуванню і тим самим стабілізуючи нервові процеси в організмі; також відіграє важливу роль в обміні аміаку. Глутамін — заміна амінокислота, є попередником багатьох мозкових нейротрансмітерів, поліпшує діяльність головного мозку. DL-фосфосерин є компонентом, що міститься в мембранах усіх клітин організму, найбільше — в головному мозку, здійснює нейропротекторну й енерготропну дію. Вітамін B<sub>6</sub>, як кофермент, бере участь у значній кількості метаболічних процесів, а також необхідний для нормального функціонування центральної й периферичної нервової системи. У сукупності всі компоненти дієтичної добавки Когівіс чинять м'яку стимулюючу й тонізуючу дію на нервову систему, підвищують розумову й фізичну працездатність, сприяють відновленню процесів збудження.

**Мета роботи:** визначити частоту клінічних проявів стрес-індукованих розладів у дітей з порушеннями нейророзвитку в період воєнного часу й оцінити ефективність їх корекції за допомогою нейроадаптогенів Сілента і Когівіс.

## Матеріали та методи

Під час дослідження були обстежені 78 дітей з розладами нейророзвитку, серед яких 58 — з епілептичними енцефалопатіями і 20 дітей — з РАС і епілептиформною активністю на ЕЕГ, віком від 2 до 6 років (середній вік становив  $45,30 \pm 5,33$  міс.). Усі перебували на обстеженні й лікуванні у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» протягом 2022–2023 рр.

Дослідження проводилося згідно з принципами біоетики й деонтології й було узгоджене з локальною етичною комісією.

Усім дітям було проведено комплексне обстеження, яке включало збір анамнезу з уточненням особливостей перебігу пре- і перинатального періоду, клініко-неврологічне обстеження, оцінку за шкалою Autism Treatment Evaluation Checklist (АТЕС), інструментальні методи: електроенцефалографію, відео-ЕЕГ-моніторинг (у тому числі під час нічного сну), магнітно-резонансну томографію головного мозку.

Усім обстеженим дітям призначалася сироп нейроадаптогенної дії Когівіс у дозі 2,5 мл 2 рази на день (вранці та вдень) і Сілента по 5 мл 2 рази на день (вранці та ввечері) протягом 30 днів.

Результати до і після завершення курсу лікування оцінювалися за допомогою шкали АТЕС і клінічного інтерв'ю.

## Результати та обговорення

За даними наших спостережень та опитувань батьків, основними факторами, що сприяли погіршенню перебігу захворювання в дітей з розладами нейророзвитку, були такі:

а) підвищення рівня загального стресу і дисфункціональність стрес-провокуючих і стрес-лімітуючих систем, що через дисбаланс їх складових провокує повторні епілептичні напади і дестабілізує загальний стан;

б) неможливість адекватного відпочинку, зокрема сну, особливо різка його депривація, що при окремих формах епілепсії виступає тригером судомних нападів;

в) відсутність доступу до протиепілептичних препаратів в адекватних дозах чи повному обсязі, що провокувало заміни в терапії;

г) неможливість проведення адекватного обстеження, у тому числі ЕЕГ-моніторингу, для своєчасного моніторингу стану й заміни терапії за потреби;

д) стрес у батьків, що спричиняє порушення контролю прийому терапії в дітей.

Відсутність доступу до протиепілептичних препаратів стала серйозною проблемою, зокрема, 73,1 % дітей

стикнулось із цією проблемою, а саме: 43 дитини 1-ї групи (74 %) і 14 дітей 2-ї групи (70 %).

У багатьох випадках негативна динаміка стосувалась не лише епілептичних нападів, але й загального стану (77,6 % дітей з ЕЕ і 70 % дітей з РАС). Оскільки діти з ЕЕ часто мають симптомокомплекс, який нагадує РАС різного ступеня вираженості, нами були простежені зміни загального когнітивного та поведінкового стану, сенсорної обробки та сну в період воєнного стану до і після завершення курсу лікування.

Серед важливих причин прогресування порушень вищої нервової діяльності в дітей з ЕЕ була відсутність можливості проводити дітям:

а) поведінкову терапію (АВА, флортайм) і нейрокорекцію, що є золотим стандартом у навчанні дітей з РАС;

б) сенсорну інтеграцію з наростання чутливості до сенсорних стимулів;

в) логопедичну й дефектологічну корекцію, відсутність якої погіршує комунікативні можливості дитини.

Але найгірше, що доступу дітей з розладами нейророзвитку до адекватної терапії немає в багатьох регіонах України і досі, що і далі прогнозовано негативно впливатиме на стан пацієнтів. Вирішення цього питання є найбільш невідкладним заходом, оскільки адекватна протисудомна терапія відіграє найважливішу роль у збереженні когнітивної сфери цих дітей.

Основними поведінковими й когнітивними змінами, що виникали в дітей з розладами нейророзвитку, у даний період були такі (табл. 1):

а) наростання агресії та автоагресії;

б) регрес набутих навичок;

в) наростання симптомів сенсорних порушень (надмірна чутливість до тактильних, слухових, зорових чи смакових стимулів або, навпаки, зниження їх сприйняття);

г) гіперактивна поведінка;

д) збільшення нав'язливих рухів і самостимуляцій.

Різноманітні симптоми сенсорних порушень можна розподілити таким чином (табл. 2):

а) вестибулярна система (стрибки з висоти, біг замість спокійної ходи, кружіння навколо себе, боязнь гойдалок чи інтенсивні розкачування на них);

б) слухова система (відсутність реакції на звернене мовлення та ім'я, боязнь голосних звуків із закриванням вух, видавання різних неприродних звуків, ехолалії);

в) смакова система (бажання їсти неістівні речі, вибірковість у їжі, відмова від нових продуктів);

г) нюхова система (обнюкування різних предметів, сильна реакція на запахи);

д) зорова система (відсутність зорового контакту, боязнь яскравого світла, спостереження повторювальних рухів);

е) тактильна система (гіперчутливість до дотиків чи, навпаки, чинення сильного тиску на предмети й людей, небажання одягатись чи торкатись певних структур).

Порушення сну в дітей з розладами нейророзвитку в умовах хронічного стресу під час воєнних дій залишається однією з ключових скарг батьків. Враховуючи те, що аналіз порушення сну був проведений раніше, ми порівняли частоту даних проблем зі сном до курсу лікування і після його завершення (табл. 3).

**Таблиця 1. Поведінкові порушення в дітей з розладами нейророзвитку до і після лікування, n (%)**

Види розладів	Діти з епілептичними енцефалопатіями (n = 58)		Діти з РАС (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Наростання агресії та автоагресії	13 (22,4)	8 (13,8)	6 (30)	3 (15)
Регрес набутих навичок	8 (13,8)	5 (8,6)	3 (15)	2 (10)
Сенсорні порушення	12 (20,7)	10 (17,2)	4 (20)	2 (10)
Гіперактивна поведінка	11 (18,9)	7 (12)	3 (15)	1 (5)
Збільшення нав'язливих рухів і самостимуляцій	14 (24)	11 (19)	4 (20)	3 (15)

**Таблиця 2. Сенсорні порушення у дітей з розладами нейророзвитку до і після лікування, n (%)**

Система, що піддалась сенсорному порушенню	Діти з епілептичними енцефалопатіями (n = 58)		Діти з РАС (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Вестибулярна	6 (10,3)	4 (6,9)	4 (20)	2 (10)
Слухова	8 (13,8)	7 (12)	3 (15)	2 (10)
Смакова	12 (20,7)	9 (15,5)	3 (15)	2 (10)
Нюхова	11 (18,9)	6 (10,3)	3 (15)	1 (5)
Зорова	14 (24)	11 (18,9)	4 (20)	3 (15)
Тактильна	7 (12)	4 (6,9)	3 (15)	1 (5)



Таблиця 3. Порівняльна частота окремих розладів сну серед обстежених дітей до та після початку воєнних дій

Розлади сну	Діти з епілептичними енцефалопатіями (n = 58)				Діти з РАС (n = 20)			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Труднощі з вкладанням	23	39,7	8	13,8	14	70	6	30
Тривале засинання	19	32,7	5	8,6	13	65	5	25
Часті пробудження	35	60	13	22,4	12	60	5	25
Денна сонливість	20	34,5	5	8,6	5	25	1	5
Раптові засинання вдень	11	19	2	3,4	1	5	–	–
Ранні пробудження	24	41	6	10,3	6	30	2	10
Важко прокинутися вранці	23	39,6	11	18,9	9	45	4	20
Сплутані пробудження	31	53,4	12	20,8	5	25	3	15
Яктації	8	13,8	1	1,7	4	20	–	–
Енурез	19	32,7	4	6,9	8	40	3	15
Міоклонії сну	35	60,3	15	25,9	7	35	2	10
Неспокійні ноги	19	32,7	7	12	6	30	2	10
Без порушень	4	6,9	32	55	3	15	12	60

## Висновки

Отже, у складний воєнний час наше відділення не припиняло надавати якісну медичну допомогу дітям з різноплановою неврологічною патологією. Відкрита воєнна агресія не лише становить пряму загрозу для життя і здоров'я дітей, але й вводить їх та сім'ї в умови хронічного стресу.

Поведінкові й сенсорні порушення, проблеми із засинанням і підтриманням сну в дітей з розладами нейророзвитку залишаються однією з найскладніших проблем сучасної нейропедіатрії. Значна поширеність хронічного стресу в дітей у воєнний час призводить до зростання частоти цих порушень у дітей, що обумовлює необхідність пошуку ефективних і безпечних засобів для їх корекції.

Призначення сиропів нейроадаптогенної дії Сілента і Когівіс у дітей з порушеннями нейророзвитку, які мають прояви стрес-індукованих розладів, сприяє поліпшенню якості життя завдяки швидкій нормалізації емоційної та поведінкової сфери. Дітям з переважанням у симптомокомплексі тривоги, дратівливості, гіперактивності, стереотипної поведінки, порушень нічного сну рекомендоване застосування сиропу Сілента. У дітей цієї групи відзначається виражене зменшення тривоги, дратівливості, емоційної лабільності, гіперактивності та стереотипної поведінки, нормалізація засинання та нічного сну після 30 днів прийому дієтичної добавки Сілента. Дітям, які мають прояви підвищеної втомлюваності, зниження концентрації уваги та запам'ятовування, затримку розвитку мовлення та когнітивних функцій, астеноневротичний синдром, показано застосування дієтичної добавки Когівіс. Терапія з включенням сиропу Когівіс протягом 30 днів сприяє

поліпшенню життєвого тону, збільшенню інтересу до занять, поліпшенню пам'яті та концентрації уваги, мовленнєвих і когнітивних функцій.

## Список літератури

1. Alzaghoul A.F., McKinlay A.R., Archer M. Post-traumatic stress disorder interventions for children and adolescents affected by war in low- and middle-income countries in the Middle East: systematic review. *BJPsych Open*. 2022. 8(5). e153. <https://doi.org/10.1192/bjo.2022.552>.
2. Slone M., Lavi I., Ozer E.J., Pollak A. The Israeli-Palestinian conflict: meta-analysis of exposure and outcome relations for children of the region. *Child Youth Serv. Rev*. 2017. 74. 50-61.
3. Purgato M., Gastaldon C., Papola D., Van Ommeren M., Barbui C., Wa T. Psychological therapies for the treatment of mental disorders in low- and middle-income countries affected by humanitarian crises (review). *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018. 7. CD011849.
4. Klin A., Wetherby A.M., Woods J., Saulnier C., Stapel-Wax J., Klaiman C. et al. Toward innovative, cost-effective, and systemic solutions to improve outcomes and well-being of military families affected by autism spectrum disorder. *The Yale journal of biology and medicine*. 2015. 88(1). 73-79.
5. Murthy R.S., Lakshminarayana R. Mental health consequences of war: a brief review of research findings. *World psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2006. 5(1). 25-30.
6. Prasad A.N. War Affected Children in Afghanistan. *Medical Journal, Armed Forces India*. 2008. 64(1). 65-66. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(08\)80152-9](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(08)80152-9).
7. Sabariego-Navarro M., Fernández-Blanco A., Sierra C., Di-erssen M. Neurodevelopmental disorders: 2022 update. *Free Neuropathology*. 2022. 3. 8. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2022-3801>.

8. Morris-Rosendahl D.J., Crocq M.A. Neurodevelopmental disorders — the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2020. 22(1). 65-72. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq>.

9. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Эпилептические энцефалопатии у детей с расстройствами аутистического спектра: от молекулярно-генетической диагностики до таргетной терапии. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2021. № 12(2). С. 249-259.

10. <https://www.unicef.org/ukraine/press-releases/more-half-ukraines-children-displaced-after-one-month-war>.

11. Francés L., Quintero J., Fernández A., Ruiz A., Caules J., Fillon G., Hervás A., Soler C.V. Current state of knowledge on the prevalence of neurodevelopmental disorders in childhood according to the DSM-5: a systematic review in accordance with the PRISMA criteria. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2022. 16(1). 27. <https://doi.org/10.1186/s13034-022-00462-1>.

12. <https://www.middleeasteye.net/discover/syria-war-autistic-children-idlib>.

13. Colvin G.T., Scheehan M.R. "The Nature of Meltdowns". *Managing the Cycle of Meltdowns for Students with Autism Spectrum Disorder*. Corwin. 2012. P. 14-26.

14. <https://ukranews.com/ua/news/878843-z-pochatku-vijny-v-ukrayini-poshkodzheno-927-medzakladiv-moz>.

15. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мирошников О.О., Юзва О.О. Проблема розладів аутистичного спектру в дітей з позиції дитячого невролога: безперервний процес пізнання складної дитини. *Журн. Нац. акад. мед. наук України*. 2019. Т. 25. № 2. С. 188-195. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu\\_2019\\_25\\_2\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2019_25_2_10).

16. Chu B., Marwaha K., Sanvictores T. et al. *Physiology, Stress Reaction*. [Updated 2022 Sep 12]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure*

*Island (FL): StatPearls Publishing*. 2023 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120>.

17. Oken B.S., Chamine I., Wakeland W. A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. *Behavioural Brain Research*. 2015. 282. 144-154. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.047>.

18. Schneiderman N., Ironson G., Siegel S.D. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annual review of clinical psychology*. 2005. 1. 607-628. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141>.

19. Holtzman C.W., Trotman H.D., Goulding S.M., Ryan A.T., Macdonald A.N., Shapiro D.I., Brasfield J.L., Walker E.F. Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of psychosis. *Neuroscience*. 2013. 249. 172-191. <https://doi.org/10.1016/j.neurosci.2012.12.017>.

20. Кирилова Л.Г., Мирошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В. Тризовжно-невротичні розлади в дитячому віці: класифікація, діагностика й можливості терапії. *Здоров'я дитини*. 2021. Т. 16. № 2. С. 21-26.

21. Кирилова Л.Г., Мирошников О.О., Юзва О.О. Найбільш поширені розлади сну у дітей та підходи до їх фармакологічної та нефармакологічної корекції. *Здоров'я дитини*. 2021. Т. 16. № 1. С. 23-31.

22. Кирилова Л.Г., Мирошников О.О. Рання дитяча нервовість, або невротія: сучасні підходи до діагностики й лікування. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. Т. 16. № 5. С. 89-96.

23. Кирилова Л.Г., Мирошников О.О. Диференціальна діагностика синдрому ранньої дитячої нервовості у практиці педіатра. *Здоров'я дитини*. 2020. Т. 15. № 5. С. 24-32.

Отримано/Received 19.07.2023

Рецензовано/Revised 10.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 13.08.2023 ■

#### Information about authors

Yu. G. Antipkin, MD, PhD, Professor, Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Head of State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net, phone: + 380(67)4036485; <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>

L.G. Kirilova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>

O.O. Miroshnikov, PhD, Learned Secretary, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: + 380(63)8980224; <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

O.O. Yuzva, PhD, Research Fellow at the Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: urabondarenko151@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>

O.V. Beregela, neurologist at the Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: urabondarenko151@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3040-698X>

**Conflicts of interests.** Not declared.

Yu.G. Antipkin, L.G. Kyrylova, O.O. Miroshnikov, O.O. Yuzva, O.V. Beregela

State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Stress-induced disorders in children with neurodevelopmental disorders during wartime and approaches to their correction

**Abstract. Background.** The article presents modern views on stress as a body's reaction to environmental stimuli, both external and internal. In the conditions of martial law, stress has become a chronic condition of many families, including those raising children with neurodevelopmental disorders, autism spectrum disorders and epileptic encephalopathies. Resistance to stress injuries is largely determined by the ratio of the activity of stress-provoking and stress-limiting systems. To correct the syndrome of stress-induced disor-

ders in children with neurodevelopmental disorders, we used dietary supplements from the group of neuroadaptogens — Silenta and Cogivis. The purpose of the work: to determine the frequency of clinical manifestations of stress-induced disorders in children with neurodevelopmental disorders during wartime, and to evaluate the effectiveness of their correction using Silenta and Cogivis neuroadaptogens. **Materials and methods.** During the study, 78 children with neurodevelopmental disorders were examined, including 58 with epileptic

encephalopathies and 20 children with autism spectrum disorders and epileptiform activity on EEG, aged 2 to 6 years (average age was  $45.30 \pm 5.33$  months). All were examined and treated in the psychoneurology department for children with perinatal pathology and orphan diseases of the State Institution “Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine” in 2022–2023 under the influence of external stress-induced factors (war, passive violence, etc.). **Results.** The main factors that contributed to the deterioration of the disease course in children with neurodevelopmental disorders were as follows: a) an increase in the level of general stress and dysfunction of stress-provoking and stress-limiting systems; b) impossibility of adequate rest; c) lack of access to anti-epileptic drugs in adequate doses or in full. After the addition of dietary supplements from the group of neuroadaptogens — Silenta and Cogivis, well-being and sleep improved in 2/3 of the children with neurodevelopmental disorders who have manifestations of stress-induced disorders, and in children who took anticonvulsants, there

was an improvement in treatment response. **Conclusions.** Thus, in the difficult time of war, when children are exposed to stress-induced environmental factors, it is appropriate to use neuroadaptogens in comprehensive therapy. The administration of Silenta and Cogivis, dietary supplements with neuroadaptogenic action, in children with neurodevelopmental disorders, who have manifestations of stress-induced disorders, contributes to an improvement in the quality of life due to a rapid normalization of the emotional and behavioral sphere. The use of Silenta is recommended for children with a predominance of anxiety, irritability, hyperactivity, stereotypic behavior, night sleep disturbances. Children who have symptoms of increased fatigue, decreased concentration and memory, delayed speech and cognitive development, asthenoneurotic syndrome, are advised to use Cogivis dietary supplement.

**Keywords:** stress, children; war; epileptic encephalopathy; neurodevelopmental disorders; autism spectrum disorders; neuroadaptogens; Cogivis; Silenta



# Лінійка нейроадаптогенів\* для гармонізації діяльності нервової системи



[www.cogivis.com.ua](http://www.cogivis.com.ua)

[www.silenta.com.ua](http://www.silenta.com.ua)

- ✓ Сприяє нормалізації нервово-психічної діяльності;
- ✓ Сприяє підвищенню розумової та фізичної працездатності;
- ✓ Сприяє поліпшенню пам'яті та здатності до навчання.
- ✓ Сприяє зменшенню емоційного збудження;
- ✓ Сприяє зниженню тривожності і нервово-м'язової збудливості;
- ✓ Сприяє покращенню засинання і нормалізації сну.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. **Cogivis**. Склад: 5 мл сиропу містить: активні речовини: аспарагіну моногідрат - 35 мг (мг); DL-фосфосерин - 35 мг (мг); N-ацетил-L-глутамін - 32,5 мг (мг); вітамін B6 - 0,75 мг (мг), допоміжні речовини: сахароза; загущувач: ксантанова камедь; консервант: калію сорбат; натуральний ароматизатор: «банани»; антиоксиданти: аскорбінова кислота, лимонна кислота; вода очищена. Упаковка: сироп, 100 мл ± 5 %. Показання: компоненти, які входять до складу **Cogivis**, сприяють легкій адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень, під час якої можуть виникати такі стани, як: астеноневротичний синдром, синдром дефіциту уваги і гіперактивності, когнітивні порушення, затримка розвитку мови, затримка розумового та фізичного розвитку. Протипоказання: підвищена чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Спосіб застосування та дози: діти віком від 3 до 6 років: по 2,5 мл 2 рази на добу, діти віком від 6 до 12 років: по 5 мл 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі: по 5 мл 2-3 рази на добу. Рекомендований термін споживання 10 днів. **Silenta**. Склад: 5 мл сиропу містить: активні речовини: цитрат магнію - 278,2 мг (мг) [в тому числі магнію - 30 мг (мг)]; сухий екстракт квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla* L.) - 80 мг (мг); сухий екстракт гліцерин; емульгатор: складні ефіри сахарози та жирних кислот; загущувач: ксантанова камедь; консерванти: натрію бензоат, калію сорбат; натуральний ароматизатор: «вишня»; вода питна очищена. Упаковка: сироп, 150 мл ± 5 %. Показання: компоненти, які входять до складу **Silenta**, сприяють легкій адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень, під час якої можуть виникати такі прояви, як: невротизм і невротоподібні стани, психомоторне збудження, вегетативні невротизми різноманітного походження, вегетосудинна дистонія, порушення сну та безсоння (в тому числі нічні страхи та порушення засинання). Протипоказання: підвищена чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Спосіб застосування та дози: діти віком від 3 до 6 років: по 5 мл 2-3 рази на добу, діти віком від 6 до 12 років: по 10 мл 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі: по 15 мл 2 рази на добу. Рекомендований термін споживання 14 днів. Курс прийому можна повторити через два тижні. Науково-експертна оцінка (**Silenta**) № 52 від 24.05.2018. Не є лікарськими засобами. Дієтичні добавки. Без ГМО. Більш детальна інформація вказана у листку-вкладці до сиропу. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Найменування та місцезнаходження і номер телефону імпортера і прийняття претензій: **Фармацевтні С.р.Л., Корсо Сан Лоренцо 1, 37026, Пескантіна, Верона (VR), Італія / Ferrery Farmaceutici S.r.l. Corso San Lorenzo 1 - 37026 Pescantina (VR), Italia; tel.: +390 4523785724. Найменування та місцезнаходження і номер телефону імпортера і прийняття претензій: **ТОВ «ЗДРАВО»**, Україна, 04114, вул. Автозаводська, 54/19, літ. А, офіс, тел. (044) 503-78-68 \*Бухановська Т.М., Кухта Н.М. Вплив нейроадаптогенів на процес відновлення функцій нервової системи дитини // Здоров'я дитини. - 2018 - Т. 13, № 5.**

**Здраво**



# Прокинься з ПК-МЕРЦ!



## ПК-МЕРЦ® амантадину сульфат

- ◆ Рекомендований при черепно-мозкових травмах, розладах свідомості та акінетичних станах<sup>1-4</sup>
- ◆ Єдиний в Україні амантадин у формі розчину для інфузій<sup>5</sup>

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПК-Мерц. Склад: діюча речовина: амантадину сульфат; 1 флакон (500 мл) містить амантадину сульфату 200 мг. Лікарська форма. Розчин для інфузій. Фармакотерапевтична група. Протипаркінсонічні препарати. Код АТХ N04B B01. Фармакологічні властивості. Амантадин має різні фармакологічні властивості. Він має пряму властивість агоніста стріарного допамінового рецептора. Дослідження на тваринах показали, що амантадин збільшує позаклітинну концентрацію допаміну як шляхом збільшення вивільнення допаміну, так і шляхом блокади зворотного захоплення у пресинаптичних нервових клітинах. У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, і в такий спосіб може чинити антихолінергічну дію. Амантадин має ефект синергічної дії з L-допою. Показання. Інтенсивна терапія та початкове лікування акінетичного кризу при різких загостреннях симптомів паркінсонізму. Для підвищення здатності зосереджувати увагу (вігільності) у посткоматозних станах різної етіології в лікарняних умовах. Протипоказання. Підвищена чутливість до амантадину або до будь-яких інших компонентів препарату; декомпенсована серцева недостатність (стадія NYHAIV); кардіоміопатія та міокардит; атріовентрикулярна блокада II або III ступеня; брадикардія (менше 55 ударів/хв); прорлонгований інтервал QT (Bazett QTc >420 мс), або з помітними U-хвилями, або з уродженням QT-синдромом у сімейному анамнезі; тяжка шлуночкова аритмія, включаючи хаотичну поліморфну шлуночкову тахікардію; одночасне лікування будипіном або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT; знижений рівень калію або магнію в крові; епілепсія та інші судомні напади; тяжка ниркова недостатність; виразкова хвороба. Побічні реакції. Запаморочення, рухові порушення, порушення сну і психічна агітація, затримка сечі у пацієнтів із гіпертрофією простати, нетримання сечі, зміна лібідю, «мармурова шкіра», що супроводжується набряками нижньої частини гомілки і геміловостопного суглоба, ортостатична дисрегуляція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Мерц Фарма ГмбХ і Ко. KGaA/Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. Наказ МОЗ України 05.01.2017 № 7. Р. п. № UA/9031/02/01. ЗМІНИ. Наказ МОЗ України 04.10.2018 № 1809. Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Wojciech Danysz, Andrzej Dekundy, Astrid Scheschonka & Peter Riederer. J Neural Transm 2021 Feb;128(2):127-169. 2. Butterworth RF. Amantadine for the treatment of traumatic brain injury and its associated cognitive and neuro-behavioural complications. J Pharmacol Pharm Res. Volume 3(1): 1-5, 2020. 3. Giacino JT et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation. Neurology. 2018 Sep 4;91(10):450-460. 4. Butterworth RF. Amantadine for the treatment of Parkinson's Disease and its associated dyskinesias. J Parkinsons Dis Alzheimer Dis. 2020;7(1):7. 5. <http://www.drz.com.ua>.



УДК 616.8-009.831

Волосовець А.О.

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

## Застосування амантадину як нейростимулятора після ком травматичного та ішемічного генезу

**Резюме.** В оптимізації когнітивного і функціонального відновлення, зниженні вираженості інвалідизації після ком травматичного і ішемічного генезу важлива роль відводиться ранній реабілітації пацієнтів. Однак зусилля щодо забезпечення ранньої реабілітації після черепно-мозкової травми (ЧМТ) і гострого інсульту можуть бути скомпрометовані порушенням свідомості, а також різними станами, включно з апатією та гіперсомнією. Новою стратегією, яка дозволяє обійти ці порушення і розширити участь пацієнтів у ранній реабілітації, є призначення нейростимуляторів. Серед них найбільшою ефективністю й безпекою відзначається амантадину сульфат. Амантадин стимулює виділення дофаміну з нейрональних депо, зменшує зворотне захоплення дофаміну, збільшує щільність і змінює конфігурацію постсинаптичних дофамінергічних рецепторів, що, у свою чергу, забезпечує відновлення свідомості й функціональної активності пацієнтів з інсультом і ЧМТ. За рахунок антагонізму до NMDA-рецепторів амантадин призводить до пригнічення викиду глутамату і глутаматної ексайтотоксичності, тим самим захищає мозок від вторинного ішемічного пошкодження як при ЧМТ, так і при інсульті. Це поліпшує прогноз захворювання і збільшує реабілітаційний потенціал. Результати клінічних досліджень демонструють, що призначення амантадину пацієнтам після ЧМТ та інсульту забезпечує відновлення свідомості, поліпшення когнітивних і моторних функцій, що знижує тяжкість захворювання і збільшує реабілітаційний потенціал.

**Ключові слова:** кома; черепно-мозкова травма; інсульт; нейростимулятор; амантадину сульфат

Кома — це найбільш значний ступінь патологічного гальмування центральної нервової системи, що характеризується глибокою втратою свідомості, відсутністю рефлексів на зовнішні подразники і розладом регуляції життєво важливих функцій організму [1]. Найчастіше причинами коми є гострі порушення мозкового кровообігу і травматичні ураження головного мозку.

Пошкодження мозку травматичного і нетравматичного (судинного) походження мають високі показники смертності та інвалідизації, перш за все серед осіб працездатного віку, що обумовлює актуальність цієї проблеми. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, поширеність інсультів у світі становить від 150 до 200 на 100 тис. населення, причому останніми

роками зазначений показник має тенденцію до зростання [2, 3]. Така ж невтішна ситуація і в нашій країні: щорічно в Україні реєструють близько 100–110 тис. інсультів [4]. Після інсульту більше ніж половина пацієнтів залишаються фізично залежними [5], приблизно дві третини мають залишковий неврологічний дефіцит, 22 % — когнітивні порушення через п'ять років після судинної катастрофи [6, 7].

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) також є найпоширенішою причиною смерті та інвалідності в усьому світі, з великими прямими й непрямими витратами на лікування. У США від ЧМТ страждають приблизно 3,3–5,3 млн осіб на рік, а щорічні прямі витрати оцінюються в 9,2 млрд доларів. Ще 51,2 млрд доларів втрачені через пропущену роботу і зниження працездатності [9–11].



При тяжкій ЧМТ летальність дорослого населення становить 45 %, серед тих, хто вижив, неврологічні наслідки спостерігаються у 60–90 % хворих протягом 1 року [8].

Враховуючи це, Національний інститут неврологічних розладів та інсульту США нещодавно визначив раннє відновлення після інсульту як пріоритетний напрямок, який дозволить поліпшити прогноз захворювання [12]. Однак зусилля щодо забезпечення ранньої реабілітації після гострого інсульту можуть бути скомпрометовані різними станами, включно з апатією та гіперсомнією, які можуть виникнути в 35 і 18 % пацієнтів відповідно [13, 14]. Порушення свідомості після інсульту виникають унаслідок пошкодження багатьох різних структур, включно з двостороннім ураженням кори головного мозку, покришки мосту, середнього мозку, базальних відділів переднього мозку, гіпоталамуса, центрального таламуса, лушпини, хвостатого ядра і палідуму [15]. Щоб обійти ці порушення і розширити участь пацієнтів у ранній реабілітації, необхідні нові медикаментозні стратегії.

Ці дані значною мірою можуть бути екстрапольовані на пацієнтів із черепно-мозковою травмою [16]. В оновлених рекомендаціях Фонду мозкових травм [17] також робиться акцент на необхідності відновлення свідомості хворих із ЧМТ, що поліпшує період ранньої реабілітації пацієнтів. Крім того, рекомендується використання нових терапевтичних засобів, які здатні запобігти вторинному пошкодженню мозку і поліпшити результати після ЧМТ.

На сьогодні з цією метою застосовується амантадин (АМТ), який є нейростимулятором, здатним поліпшувати або прискорювати когнітивне і функціональне відновлення після інсульту та ЧМТ [16, 17].

## Патогенетичні ланки нейронального пошкодження при інсульті та ЧМТ

Після первинного пошкодження головного мозку внаслідок ЧМТ або інсульту виникають патофізіологічні зміни, які призводять до вторинних (відстрочених) пошкоджень. При цьому численними дослідженнями доведено, що загальні клітинні і тканинні реакції головного мозку при травмі й інсульті виглядають ідентично з точки зору патогенетичних механізмів [18].

У відповідь на ішемічне пошкодження мозку розвивається нейронально-гліальна деструкція, яка перебігає за законами гострого запалення і має адапційно-приспосувальний характер. При цьому важливу роль відіграє нейротрансмітерний дисбаланс [19]. У відповідь на травматичне або судинне пошкодження підвищується активність глутаматергічних нейронів, збільшується вивільнення збудливої амінокислоти глутамату і, як наслідок, посилюється її шкідлива дія на клітину. У міру виснаження адапційних можливостей розвиваються ацидоз, іонний дисбаланс, зростає концентрація збуджуючих амінокислот (у тому числі глутамату), утворюються вільні радикали. Окиснювальні радикали сприяють вивільненню цитокінів, а також вивільненню пресинаптичними

нервовими закінченнями надлишкової кількості глутамату, який чинить цитотоксичну дію (феномен глутаматної ексайтотоксичності). Агресивні метаболіти кисню і продукти перекисного окиснення ліпідів потенціюють нейротоксичний ефект глутамату. Отже, нейрони і глія стають об'єктом впливу каскаду нейродеструктивних процесів, що викликають порушення їх структурно-функціональної цілісності. Ключову роль у каскаді клітинного пошкодження відіграє внутрішньоклітинне підвищення вмісту іонів кальцію і натрію [19, 20].

Збудлива дія глутамату опосередковується через рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA-рецептори). Інтенсивне пошкодження клітин, яке спостерігається при ЧМТ та інсульті, призводить до набухання нейронів і їх лізису (некрозу) внаслідок масивної стимуляції NMDA-рецепторів [21]. У пошкодженні нейронів, обумовленому NMDA-рецепторами, виділяють два компоненти: швидкий натрійзалежний компонент, що приводить до негайного набряку клітини, і повільний кальційзалежний компонент, що обумовлює відстрочену деструкцію клітини. В умовах низької інтенсивності активації NMDA-рецепторів кальційзалежний компонент превалює [22, 23].

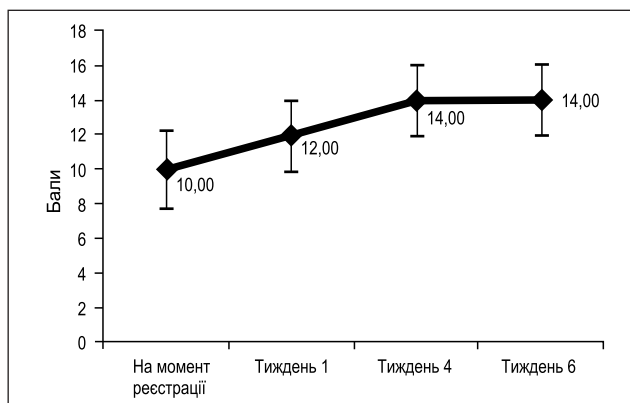
Надмірне накопичення кальцію всередині клітини в ішемізованих нейронах за рахунок зв'язування з внутрішньоклітинним рецептором кальмодуліном викликає активацію клітинних ферментів (протеїнкіназ, ліпаз, нуклеаз), що обумовлюють утворення NO, вільних радикалів, руйнування внутрішньоклітинних білків, фосфоліпідів, нуклеїнових кислот. Комбінація цих патобіохімічних процесів призводить до загибелі нейронів шляхом як некрозу, так і апоптозу (запрограмована загибель) [20].

Також важливу роль, серед безлічі патофізіологічних наслідків ЧМТ і інсульту, відіграють зміни в ендогенному рівні катехоламінів, і передусім у виснаженні резервів дофаміну [24, 25], що клінічно проявляється пригніченням свідомості, брадикінезією, тремором, підвищенням тонузу за пластичним типом. Подальше відновлення свідомості й рухової активності залежить від темпу відновлення концентрації дофаміну.

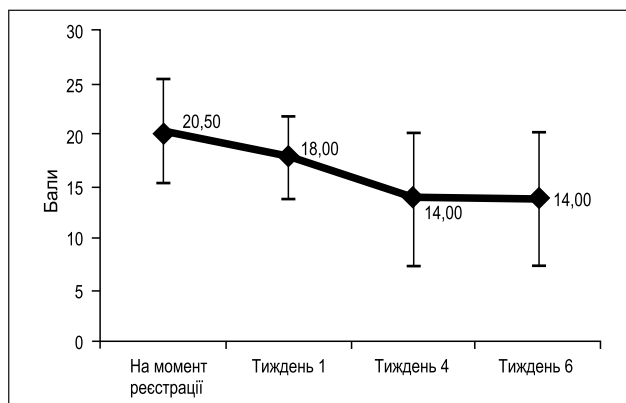
Усе це пояснює необхідність призначення препаратів, які при травматичному і судинному пошкодженні мозку мають багатопрофільний вплив: чинять нейростимулюючу дію, що призводить до підвищення рівня неспання, впливають на патогенетичні ланки розвитку оксидативного стресу, передусім глутаматну ексайтотоксичність, підвищують рівень дофаміну і мають нейропротективні властивості.

Амантадину сульфат активно стимулює виділення дофаміну з нейрональних депо, зменшує зворотне захоплення дофаміну і збільшує щільність, а також змінює конфігурацію постсинаптичних дофамінергічних рецепторів. Це, у свою чергу, забезпечує відновлення свідомості і функціональної активності пацієнтів з інсульту і ЧМТ [16, 26, 27].

Амантадин також є блокатором NMDA-глутаматних рецепторів, завдяки чому він перериває наростання викиду глутамату і пригнічує глутаматну ексайтотоксич-



**Рисунок 1. Динаміка за шкалою FOUR протягом 6-тижневого періоду дослідження (від 0 до 16 балів). Цей показник швидко поліпшувався до 4-тижневого інтервалу лікування і не знижувався під час періоду вимивання препарату (тиждень 4–6)**



**Рисунок 2. Динаміка за шкалою інвалідності протягом 6-тижневого періоду дослідження. Шкала інвалідності знаходиться в діапазоні від 0 до 29. Показник швидко поліпшувався до 4-тижневого інтервалу лікування і не знижувався в період вимивання препарату (тиждень 4–6)**

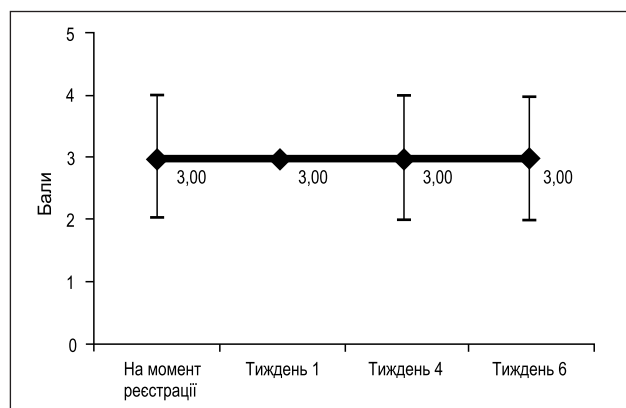
ність, тим самим захищає мозок від вторинного ішемічного пошкодження як при ЧМТ, так і при інсульті. Це поліпшує прогноз захворювання і збільшує реабілітаційний потенціал [28, 29].

Амантадин підвищує рівень глутатіону — потужного антиоксиданту, який захищає нейрони від шкідливого впливу токсичних агентів і вільних радикалів [30]. Він здатний зменшувати активацію мікроглії, індукує експресію гліального нейротрофічного фактора в мікроглії та астроглії, що сприяє виживанню і диференціюванню нейронів [33], інгібує запальну активацію мікроглії шляхом зменшення вироблення запальних цитокінів (інтерферон  $\gamma$  і фактор некрозу пухлини  $\alpha$ ), що забезпечує захист нейронів від пошкодження [31, 32].

### Амантадину сульфат як нейростимулятор у лікуванні пацієнтів із черепно-мозковою травмою та інсультом

У проспективному дослідженні P.S. Ghate [34] взяли участь 50 пацієнтів з підтвердженою статичною або зниженою когнітивною функцією, що виникла через 2 місяці після тяжкої ЧМТ. Усі хворі протягом 4 тижнів отримували амантадин у дозі 200 мг/добу. Оцінку результатів дослідження проводили за допомогою шкали детальної оцінки стану ареактивних пацієнтів (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR), зосередженої на визначенні реакції очей, рухової реакції, стовбурових рефлексів і дихального патерну, шкали інвалідності (DRS) і шкали наслідків Глазго (GOS).

Під час дослідження було встановлено, що когнітивні функції пацієнтів з ЧМТ протягом 4-тижневого періоду лікування поступово поліпшувалися, про що свідчила позитивна динаміка за шкалою FOUR, DRS і GOS. Через 2 тижні після відміни терапії амантадином досягнуті результати зберігалися, однак швидкість одужання значно сповільнилася (рис. 1–3).



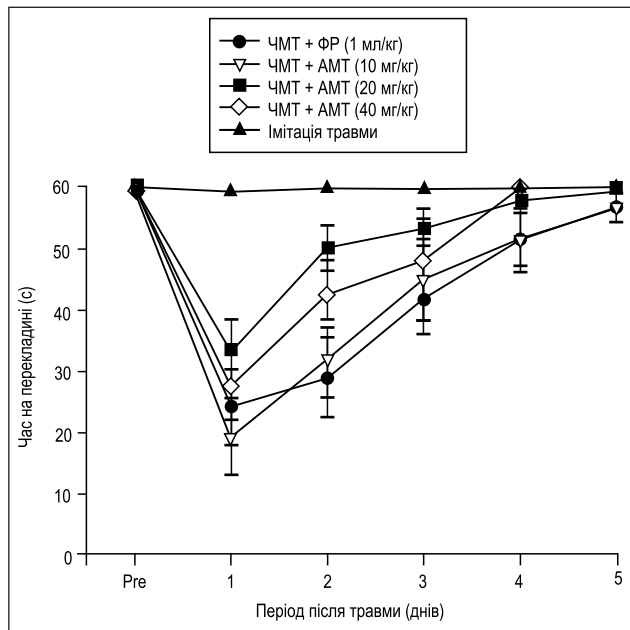
**Рисунок 3. Динаміка за шкалою наслідків Глазго протягом 6-тижневого періоду спостереження (від 1 до 5 балів). Показник швидко поліпшувався до 4-тижневого інтервалу лікування і не знижувався в період вимивання препарату (тиждень 4–6)**

Лікування добре переносилося, тільки у 8 з 50 учасників дослідження були зафіксовані судоми як побічний ефект прийому амантадину; п'ятьом пацієнтам була потрібна відміна препарату з подальшим лікуванням судом.

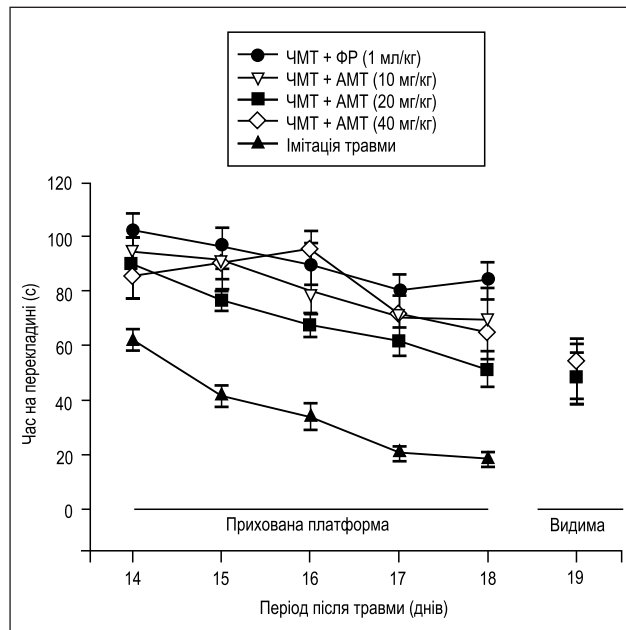
Отже, результати дослідження вказують на безпеку й ефективність амантадину у відновленні свідомості, зменшенні інвалідності й усуненні симптомів когнітивної дисфункції в дорослих пацієнтів з тяжкою ЧМТ.

В одноцентровому ретроспективному когортному дослідженні R.M. Nadgu et al. [35], проведеному на базі Університетського медичного центру Нового Орлеана (УМЦНО), вивчався вплив амантадину на пильність пацієнтів із ЧМТ. У дослідження були включені 79 пацієнтів, які в період з серпня 2012 р. по лютий 2018 р. проходили лікування в УМЦНО з первинним діагнозом ЧМТ і отримали хоча б одну дозу амантадину.

Первинною кінцевою точкою була зміна середнього бала за шкалою коми Глазго (ШКГ) через 72 години



**Рисунок 4. Динаміка моторних і когнітивних функцій щурів через 1–5 днів лікування**



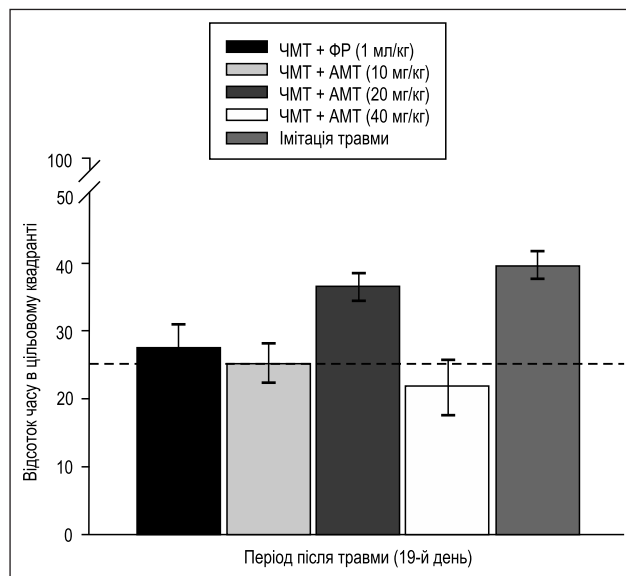
**Рисунок 5. Динаміка моторних і когнітивних функцій щурів через 14–19 днів лікування**

після застосування амантадину. Вторинною кінцевою точкою — зміна середнього бала за ШКГ при одночасному призначенні амантадину і базисної терапії (протисудомних препаратів, бензодіазепінів/анксиолітиків, седативних засобів, нейролептиків), а також кореляція між зміною середнього бала за ШКГ при лікуванні амантадином і призначенні амантадину і базисної терапії та відсотком участі пацієнтів у сеансах фізіотерапії (ФТ) і трудотерапії (ТТ).

Через 72 години після використання амантадину зміна середнього бала за ШКГ порівняно з вихідним рівнем становила +0,75 (95% ДІ = 0,09–1,42),  $P = 0,027$ , при призначенні амантадину і базисної терапії — +2,29 (95% ДІ = 1,68–2,90),  $P < 0,001$ . Не було суттєвої кореляції між збільшенням балів за ШКГ і відсотком участі в сеансах ФТ/ТТ через 72 години і під час базисної терапії —  $r = -0,15$  ( $P = 0,24$ ) і  $r = -0,02$  ( $P = 0,74$ ) відповідно. Відсоток учасників у сеансі ФТ/ТТ через 72 години після початку прийому амантадину становив 61,3 % порівняно з 65,9 % під час комплексного лікування (амантадин + базисна терапія).

Отже, спостерігалось статистично значуще збільшення зміни середнього бала за ШКГ через 72 години і при використанні амантадину і базисної терапії, однак вони не корелювали з відсотком участі пацієнтів у ФТ/ТТ.

В експериментальному дослідженні А.А. Okigbo et al. [36] оцінювали ефективність різних доз амантадину при лікуванні ЧМТ. Дорослі щури-самці під анестезією піддавалися кортикальному впливу середнього ступеня тяжкості або стимульованому пошкодженню. Через 24 години після травми всі вони випадковим чином були розподілені для отримання

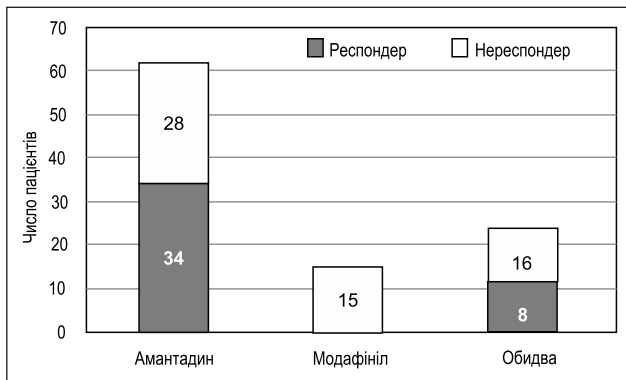


**Рисунок 6. Результати відновлення когнітивних і моторних функцій на 19-й день спостереження в різних групах щурів**

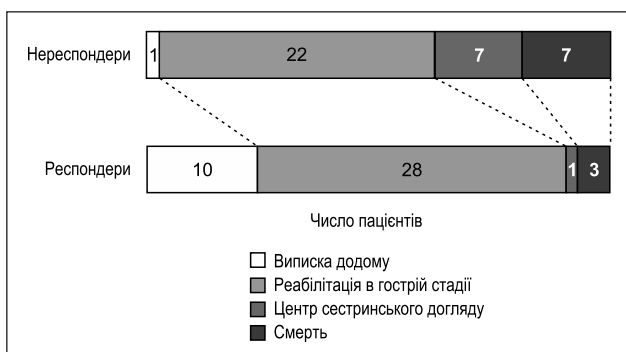
внутрішньочеревних ін'єкцій амантадину (10, 20 або 40 мг/кг 1 раз/день) або фізіологічного розчину (ФР) (1 мл/кг) протягом 19 днів. Моторну і когнітивну функції оцінювали на 1–5-й і 14–19-й дні після ЧМТ.

Було виявлено, що найкращий ефект у відновленні моторної і когнітивної функції забезпечує амантадин у дозі 20 мг/кг, значно перевершуючи як групу контролю, так і групи амантадину в дозі 10 і 40 мг/кг. Це свідчить про те, що при оцінці ефектів фармакотерапії після ЧМТ слід ретельно зважувати дозування, щоб не упустити потенційні переваги препарату (рис. 4–6).





**Рисунок 7. Статус респондера/нереспондера залежно від введеного нейростимулятора. Із 42 пацієнтів, які відповіли на лікування, 34 (81 %) отримували монотерапію амантадином, 8 (19 %) — одночасно амантадин і модафініл ( $p < 0,001$ ). Пацієнти, які отримували монотерапію модафінілом, не класифікувалися як респондери**



**Рисунок 8. Звіт про виписку для респондерів порівняно з нереспондерами. Респондерів частіше виписували додому або в реабілітаційний центр порівняно з нереспондерами ( $p = 0,006$ )**

У комплексному огляді літератури J.T. Giacino et al. [38] стосовно діагностики, перебігу, прогнозу й лікування розладів свідомості після тяжкої ЧМТ було виявлено, що амантадин прискорює відновлення свідомості в пацієнтів зі станом мінімальної свідомості (МС), вегетативним станом (ВС) або несприйнятливим неспанням (ННС). Ці результати привели до оновлення практичних рекомендацій Американської академії неврології (AAN).

Згідно з рекомендаціями AAN, пацієнтам з травматичним станом МС, ВС/ННС протягом 4–16 тижнів після травми слід призначати амантадин по 100–200 мг два рази на день для прискорення функціонального відновлення і зниження ступеня інвалідності на ранніх стадіях ЧМТ за умови відсутності медичних протипоказань або інших специфічних ризиків використання (рівень В). Швидше одужання зменшує витрати на охорону здоров'я і мінімізує психосоціальні стресори як у пацієнтів, так і в опікунів.

Міністерство охорони здоров'я Канади щодо фармакологічного лікування порушень, пов'язаних з ЧМТ, рекомендує амантадин як засіб для підвищення про-

будження й свідомості, прискорення темпів функціонального відновлення в осіб у стані негативної або мінімальної реакції після ЧМТ [39]. У бразильських рекомендаціях пацієнтам з персистуючим ВС або МС також рекомендується призначення амантадину в перші 4–16 тижнів після ЧМТ для прискорення швидкості функціонального відновлення [40].

Рекомендації щодо клінічної діагностики й нейровідновлювального лікування хронічних порушень свідомості (Китай, 2021) свідчать, що амантадин має церебральну нейрогенну протизапальну, антиексайтотоксичну дію та активує селективний неврологічний дофамінергічний шлях [41]. Великі дослідження показали позитивні поведінкові ефекти амантадину в пацієнтів з тривалими порушеннями свідомості, тому він рекомендується як традиційний лікарський засіб у дозі 200 мг двічі на день [41].

У Національному клінічному керівництві Британської асоціації неврологів [42] відзначається, що при тривалих порушеннях свідомості внаслідок ЧМТ єдиний доказ 1-го рівня користі медичного втручання має застосування амантадину. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні амантадину (100–200 мг на добу), який призначався протягом 4 тижнів пацієнтам, у яких після травми минуло від 4 до 16 тижнів, група лікування показала більш швидке одужання за шкалою оцінки інвалідності. Однак його довгострокові наслідки й переваги поза цим періодом раннього втручання потребують подальшого вивчення.

Ефективність нейростимуляторів амантадину і/або модафінілу в постінсультних пацієнтів вивчалася в ретроспективному когортному дослідженні, проведеному A.M. Leclerc et al. у період з грудня 2012 року по липень 2016 року [16]. Критеріями включення були: вік  $\geq 18$  років; надходження у відділення інтенсивної терапії з гострим внутрішньомозковим крововиливом (ВМК), ішемічним інсультом (ІІ) або субарахноїдальним крововиливом (САК); отримання протягом 72 год амантадину, модафінілу або обох препаратів. 72-годинне вікно було обрано на підставі спостереження, що пацієнти в цей період часу добре реагують на терапію, а більш короткі інтервали для лікування можуть бути недостатніми для оцінки відповіді.

Пацієнтів вважали такими, які відповіли на лікування, якщо вони протягом 9 днів після призначення нейростимуляторів відповідали хоча б двом з трьох критеріїв: збільшення бала за шкалою коми Глазго на  $\geq 3$  порівняно з вихідним рівнем, поліпшення неспання, задокументоване особами, які здійснювали догляд, клінічне поліпшення, зафіксоване при проведенні фізіотерапії або трудотерапії. Якщо пацієнтам додавали або замінювали нейростимулятор, час цієї зміни враховувався при інтерпретації результатів: на який препарат пацієнт відповів чи не відповів.

Також оцінювалися фактори, які потенційно впливали на ефективність лікування, і небажані явища, пов'язані з отриманням препаратів.

У дослідження було включено 87 пацієнтів, з яких 41 (47 %) мав ВМК, 29 (33 %) — П та 17 (20 %) — САК. Амантадин застосовували в 71 (82 %) пацієнта, модафініл — у 13 (15 %), амантадин/модафініл — у 3 (3 %). Нейростимулятори призначалися в середньому через 7 днів після інсульту (діапазон 1–27 днів) при таких симптомах, як сонливість (77 %), невиконання команд (32 %), невідкривання очей (28 %), і низьких балах за ШКГ (17 %). Початкова доза амантадину і модафінілу в більшості випадків була 100 мг 2 р/день, при призначенні двох препаратів — амантадин 50 мг 2 р/день і модафініл 100 мг 2 р/день.

Серед 79 пацієнтів, включених в аналіз клінічної ефективності, 42 пацієнти відповіли на лікування, з них 34 отримували монотерапію амантадином і 8 отримували амантадин і модафініл. Жоден пацієнт, який отримував монотерапію модафінілом, не реагував на лікування (рис. 7).

Середній час від початку прийому нейростимуляторів до відповіді на лікування становив 3 дні (діапазон 1–9 днів). Респондери частіше виписувалися додому або для проходження реабілітації порівняно з нереспондерами (90 % проти 62 %,  $p = 0,006$ ; рис. 8). Із 72 (83 %) пацієнтів, які підлягали виписці з лікарні, прийом нейростимуляторів був припинений у 9 (12 %) пацієнтів до виписки, а 63 (86 %) було рекомендовано продовжити лікування нейростимуляторами.

Під час дослідження було встановлено, що потенційними факторами, які впливають на оцінку клінічної ефективності, є гідроцефалія, підвищення внутрішньочерепного тиску, судоми, церебральний вазоспазм та ішемія, трепанація черепа для евакуації гематоми, прийом супутнього психоактивного препарату (включно із седатцією для ШВЛ).

Найбільш частим небажаним ефектом амантадину було порушення сну (16 %), що вимагало зміни режиму його введення або призначення снодійного препарату.

Отже, участь у реабілітаційних заходах під час лікування гострого інсульту в спеціалізованих реабілітаційних закладах є важливим компонентом відновлення після інсульту і є пріоритетною у керівництві щодо інсульту [16]. У даному дослідженні, що включало найбільшу когорту пацієнтів з інсультом, які отримували нейростимулятори під час госпіталізації, було встановлено, що застосування амантадину в перший тиждень після інсульту поліпшує неспання більше ніж у половини хворих. Респондери, які відповіли на лікування, продемонстрували багатообіцяючу тенденцію з більш частотою випискою додому або в реабілітаційний центр порівняно з нереспондерами.

Поява гострого респіраторного коронавірусу SARS-CoV-2 спонукала до пошуку нових протівірусних агентів і перепрофілювання вже наявних протівірусних засобів. Амантадин добре зарекомендував себе при лікуванні нейродегенеративних захворювань, включно з хворобою Паркінсона (ХП), хворобою Альцгеймера, втому при розсіяному склерозі, неврологічними ускладненнями після інсульту і ЧМТ.

У дослідженні R.F. Butterworth [37], проведеному *in vitro* та *in vivo*, було показано, що амантадин, будучи антагоністом рецепторів NMDA, може інгібувати SARS-CoV-2 через пригнічення протеаз клітини-хазяїна, що призводить до порушення вивільнення вірусного геному в клітину. Це, у свою чергу, запобігає розвитку гострого пошкодження легенів і респіраторного дистресу, що характерні для COVID-19.

Випадки, що вказують на профілактичну роль амантадину при COVID-19, були зареєстровані в пацієнтів із хворобою Паркінсона, розсіяним склерозом або тяжкими когнітивними порушеннями, які протягом декількох місяців отримували препарат з приводу основного захворювання, а згодом були інфіковані SARS-CoV-2, підтвердженим полімеразною ланцюговою реакцією.

## Висновки

— Найчастіше причинами коми є гострі порушення мозкового кровообігу і травматичні ураження головного мозку, які мають високі показники смертності та інвалідації пацієнтів.

— Раннє відновлення після інсульту та ЧМТ рекомендоване Національним інститутом неврологічних розладів та інсульту США, а також Фондом мозкових травм. Це пріоритетний напрямок, який дозволяє поліпшити прогноз захворювання. Однак зусилля щодо забезпечення ранньої реабілітації після гострого інсульту і ЧМТ можуть бути скомпрометовані різними станами, включно з порушенням свідомості, апатією, гіперсомнією. Новою стратегією, яка дозволяє розширити участь пацієнтів у ранній реабілітації, є призначення нейростимуляторів. Серед них найбільшу ефективність і безпеку має амантадину сульфат.

— Амантадину сульфат активно стимулює виділення дофаміну з нейрональних депо, зменшує зворотне захоплення дофаміну і збільшує щільність, змінює конфігурацію постсинаптичних дофамінергічних рецепторів. Це, у свою чергу, забезпечує відновлення свідомості й функціональної активності пацієнтів з інсультом і ЧМТ.

— Амантадин також є блокатором NMDA-глутаматних рецепторів, завдяки чому перериває наростання викиду глутамату та пригнічує глутаматну ексайтотоксичність, тим самим захищає мозок від вторинного ішемічного пошкодження як при ЧМТ, так і при інсульті. Це поліпшує прогноз захворювання і збільшує реабілітаційний потенціал.

— У рандомізованих клінічних дослідженнях було доведено, що призначення амантадину пацієнтам з тяжкою ЧМТ та ішемічним інсультом поліпшує показники за шкалою наслідків Глазго, шкалою FOUR і шкалою інвалідності. Використання амантадину приводило до відновлення свідомості, поліпшення когнітивних і моторних функцій і сприяло більш ранній виписці зі стаціонару і початку реабілітації.

— Амантадин може інгібувати SARS-CoV-2 через пригнічення протеаз клітини-хазяїна, що призводить до порушення вивільнення вірусного геному в клітині, що, у свою чергу, запобігає розвитку гострого пошкодження легенів і респіраторного дистресу, характерних для COVID-19.

## Список літератури

1. Котуза А.С., Дубиніна В.Г. Кома. Енциклопедія сучасної України. 2014.
2. Зозуля І.С., Цимбалюк В.І., Зозуля А.І. Інсульт: стратегія і тактика надання медичної допомоги. Український медичний часопис. 2012. № 5(91). IX-X.
3. Корнацький В.М., Ревенько І.Л. Соціальні та медичні проблеми цереброваскулярної патології. Укр. кардіол. журн. 2008. 2. 12-18.
4. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА: Адаптована клінічна настанова. 2012.
5. Royal College of Physicians. National Sentinel Stroke Clinical Audit 2010. Dublin, Ireland: Intercollegiate Stroke Working Party, 2011.
6. Feigin V.L., Barker-Collo S., Parag V., Senior H., Lawes C.M., Ratnasabapathy Y. et al. Auckland Stroke Outcomes Study. Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years post-stroke. *Neurology*. 2010. 75(18). 1597-607.
7. Douiri A., Rudd A.G., Wolfe C.D. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke*. 2013. 44(1). 138-45.
8. Maas A.I.R., Stocchetti N., Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008. 7. 8. 728-741. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70164-9).
9. Coronado V.G., Xu L., Basavaraju S.V. et al. Surveillance for traumatic brain injury-related deaths United States, 1997–2007. *MMWR Surveill Summ*. 2011. 60. 1-32.
10. Faul M., Xu L., Wald M.M. et al. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2010.
11. Hyder A.A., Wunderlich C.A., Puvanachandra P., Gururaj G., Kobusingye O.C. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *Neurorehabilitation*. 2007. 22. 341-353.
12. Winstein C.J., Stein J., Arena R., Bates B., Cherner L.R., Cramer S.C., American Heart Association Stroke Council. Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Council on Clinical Cardiology. Council on Quality of Care and Outcomes Research et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016. 47. e98-e169.
13. van Dalen J.W., Moll van Charante E.P., Nederkoorn P.J., van Gool W.A., Richard E. Poststroke apathy. *Stroke*. 2013. 44. 851-860.
14. Harris A.L., Elder J., Schiff N.D., Victor J.D., Goldfine A.M. Post-stroke apathy and hypersomnia lead to worse outcomes from acute rehabilitation. *Transl. Stroke Res*. 2014. 5. 292-300.
15. Rohaut B., Doyle K.W., Reynolds A.S., Igwe K., Couch C., Matory A. et al. Deep structural brain lesions associated with consciousness impairment early after hemorrhagic stroke. *Sci. Rep*. 2019. 12. 4174.
16. Leclerc A.M., Riker R.R., Brown C.S., May T., Nocella K., Cote J., Eldridge A., Seder D.J. Amantadine and Modafinil as Neurostimulants Following Acute Stroke: A Retrospective Study of Intensive Care Unit Patients. *Neurocrit. Care*. 2021. 34(1). 102-111.
17. Farrell D., Bendo A.A. Perioperative Management of Severe Traumatic Brain Injury: What Is New? *Curr. Anesthesiol. Rep*. 2018. 8(3). 279-289.
18. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Роль антагонистов глутаматных рецепторов (ПК-Мерц) в лечении поврежденных мозга (обзор литературы). *Медицина неотложных состояний*. 2012. № 5(44).
19. Whyte J. et al. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2005. Vol. 86(3). P. 453-462.
20. Saver J.L. Time is brain — quantified. *Stroke*. 2006. Vol. 37. P. 263-266.
21. Lees K.R. Management of acute stroke. *Lancet Neurology*. 2002. Vol. 1. P. 41-50.
22. Педаченко Є.Г., Шлапак І.П., Гук А.П., Пилипенко М.М. Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги. Київ, 2007. 312 с.
23. Blanpied T.A., Clarke R.J., Johnson J.W. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J. Neurosci*. 2005. 25(13). 3312-3322.
24. Giacino J.T., Ashwal S. et al. The minimally conscious state. Definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002. 58. 349-335.
25. Patrick P.D. et al. The use of dopamine enhancing medications with children in low response states following brain injury. *Brain INJ*. 2003. 17. 6. 497-506.
26. Meythaler J.M., Brunner R.C., Johnson A., Novack T.A. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J. Head Trauma Rehabil*. 2002. 17(4). 300-313.
27. Steube D., Gortelmeyer R. The influence of amantadine sulfate on disturbances of arousal after severe traumatic brain injury. *Neurologie und Rehabilitation*. 2000. 6(6). 307-312.
28. Giacino J.T., Whyte J., Bagiella E., Kalmar K., Childs N., Khademi A. et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med*. 2012. 66(9). 819-826.
29. Culmsee C., Junker V., Kremers W., Thal S., Plesnila N., Kriegelstein J. Combination Therapy in Ischemic Stroke: Synergistic Neuroprotective Effects of Memantine and Clenbuterol. *Stroke*. 2004. 35(5). 1197-1202.
30. Nakano T., Hasegawa T., Suzuki D., Motomura E., Okada M. Amantadine combines astroglial system Xc<sup>-</sup> activation with glutamate/NMDA Recept. *Inhib. Biomol*. <https://doi.org/10.3390/biom9050191>.
31. Kubera M. et al. Inhibitory effects of amantadine on the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated in vitro human blood. *Pharmacol. Rep*. 2009. PR 61. 1105-1112.
32. Kim J.H. et al. Microglia-inhibiting activity of Parkinson's disease drug amantadine. *Neurobiol. Aging*. 2012. 33. 2145-2159.
33. Ossola B., Schendzielorz N., Chen S.H., Bird G.S., Tuominen R.K., Mannisto P.T., Hong J.S. Amantadine protects dopamine neurons by a dual action: reducing activation of microglia and inducing expression of GDNF in astroglia. *Neuropharmacology*. 2011. 61. 574-582.
34. Ghate P.S., Bhanage A., Sarkar H., Katkar A. Efficacy of Amantadine in Improving Cognitive Dysfunction in Adults with Severe Traumatic Brain Injury in Indian Population: A Pilot Study. *Asian J. Neurosurg*. 2018 Jul-Sep. 13(3). 647-650.
35. Hadgu R.M., Borghol A., Gillard C., Wilson C., Elqess Mossa S., McKay M., Jastram C. Jr, Onor I.O. Evaluation of Outcomes in Patients Receiving Amantadine to Improve Alertness After Traumatic Brain Injury. *Hosp. Pharm*. 2021 Oct. 56(5). 486-494.
36. Okigbo A.A., Helkowski M.S., Royes B.J., Bleimeister I.H., Lam T.R., Bao G.C. et al. Dose-dependent neurorestorative effects of amantadine after cortical impact injury. *Neurosci Lett*. 2019 Feb 16. 694. 69-73.



37. Butterworth R.F. Adamantanes for the treatment of neurodegenerative diseases in the presence of SARS-CoV-2. *Front. Neurosci.* 2023 Mar 3. 17. 1128157.

38. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D., Ashman E.J., Ashwal S. et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology.* 2018. 91. 450-460.

39. Ontario Neurotrauma Foundation. *Clinical Practice Guideline for the rehabilitation of adults with moderate to severe TBI 2017.*

40. Anghinah R., Amorim R.L.O., Paiva W.S., Schmidt M.T., Ianof J.N. Traumatic brain injury pharmacological treatment: recommendations. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2018. 76. 100-103.

41. Li Yusheng, He Jianghong, Yang Bing, Zhang Hui, Yang Zhonghua, Fu Jianhui et al. Clinical diagnosis guidelines and neurorestorative treatment for chronic disorders of consciousness (2021 China version). *Journal of Neurorestoratology.* 2021. Vol. 9. P. 50-59.

43. Prolonged disorders of consciousness following sudden onset brain injury: National clinical guidelines. *Royal College of Physicians.* 2020.

UA-PKMZ-PUB-092023-024 ■

#### Information about author

A.O. Volosovets, MD, PhD, Head of the Department of Emergency Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: healermaster@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5225-1480>; Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57200612076>; ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IV-9923-2019>.

**Conflicts of interests.** Not declared.

A.O. Volosovets

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Use of amantadine as a neurostimulant after traumatic and ischemic coma

**Abstract.** Early rehabilitation of patients plays an important role in optimizing cognitive and functional recovery, reducing the severity of disability after a traumatic and ischemic coma. However, efforts to provide early rehabilitation after traumatic brain injury (TBI) and acute stroke can be compromised by impaired consciousness and various conditions, including apathy and hypersomnia. A novel strategy that allows you to overcome these violations and expand the participation of patients in early rehabilitation is the administration of neurostimulants. Among them, amantadine sulfate is characterized by the greatest effectiveness and safety. Amantadine stimulates dopamine release from neuronal depots, reduces dopamine reuptake, increases the density and changes the configuration of postsynaptic dopaminergic recep-

tors. This, in turn, promotes the restoration of consciousness and functional activity in patients with stroke and TBI. Due to the antagonism to NMDA receptors, amantadine leads to inhibition of glutamate release and glutamate excitotoxicity, thereby protecting the brain from secondary ischemic damage both in TBI and stroke. This improves the prognosis of the disease and increases the rehabilitation potential. The results of clinical studies demonstrate that prescribing amantadine to patients after TBI and stroke provides recovery of consciousness, improvement of cognitive and motor functions, which reduces the severity of the disease and increases the rehabilitation potential.

**Keywords:** coma; traumatic brain injury; stroke; neurostimulant; amantadine sulfate

УДК 612.8-007:358

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.5.2023.1013>

Трінус К.Ф.

Київський міжнародний університет, м. Київ, Україна

## Присінкові (вестибулярні) порушення при вибухових ураженнях. Роль соматотропного гормону

**Резюме.** Дані про присінкові розлади внаслідок вибухової травми суперечливі. Це дослідження було проведено для розкриття проблеми вестибулярного розладу внаслідок дії вибухової хвилі. Всього обстежено 110 хворих, серед яких учасників антитерористичної операції (АТО) з легким травматичним ушкодженням мозку (ЛТУМ) — 65, не-АТО без ЛТУМ — 44, наведено опис випадку одного хворого з акромегалією, якого обстежили методом постурографії. Опитувальник «Види запаморочень» використовували згідно з «Міжнародним клінічним протоколом з присінкових порушень (запаморочень)». Скарги на запаморочення (порушення сприйняття простору, руху та часу) виявлено в 70,77 % (46) учасників АТО та 43,18 % (19) хворих не-АТО; F-тест = 0,51, T-тест = 0,004, що свідчить про те, що ця скарга не є специфічною для ЛТУМ. Об'єктивне головокружіння (відчуття руху предметів навколо хворого) зустрічали в 26,15 % (17) учасників АТО та 11,56 % (5) хворих не-АТО; F-тест = 0,027, T-тест = 0,046. Таким чином, ми маємо дві різні якісні групи. Отже, ці скарги характерні для пацієнтів, які пережили вибухову травму. Скарги на суб'єктивні головокружіння та псевдоголовокружіння також характерні для цієї категорії хворих. Для АТО-групи скарги на порушення координації, напади падіння в цілому не характерні. Скарги на кінетози характерні для хворих, які пережили вибухову травму. Ортостатика (дискомфортні відчуття, що виникають після різкого вставання) виявлена в 76,92 % (50) хворих — учасників АТО та 47,73 % (21) хворих не-АТО, ця скарга не є специфічною для ЛТУМ. Присінок організує тетраду просторової орієнтації: вестибулярну, соматосенсорну, зорову та слухову інформацію для сприйняття, орієнтації та взаємодії з довкіллям. Акро-, нікто- та асцендофобія виявилися неважливими. Агорафобія виявлена в 33,85 % (22) учасників АТО та 15,91 % (7) хворих не-АТО; ця скарга не є специфічною для ЛТУМ. Клаустрофобія (дискомфорт, що виникає в невеликих, закритих просторах) зустрічали в 20 % (13) учасників АТО та 9,09 % (4) хворих не-АТО; F-тест = 0,024, T-тест = 0,10. Таким чином, ми маємо дві різні якісні групи. Це також цікавий випадок, коли ми виявляємо якісну різницю без кількісної. Це є аргументом на користь застосування F-тесту в нашому дослідженні. Отже, скарги на клаустрофобію характерні для хворих, які пережили вибухову травму. Така ж ситуація з десцендофобією (дискомфорт під час ходьби з гори чи спуску сходами, хворі відзначають необхідність зорового контролю). Результати обговорені з точки зору присінкового порушення внаслідок вибухової травми. Високий зріст корелює з нападами падіння (R29.6 згідно з МКХ-10, в українському перекладі нозологія відсутня), висунуте припущення, що гормон росту може викликати коливання присінкового стану. **Висновки.** 1. В учасників АТО виявили виражені присінкові вестибулярні порушення. 2. Хворі з ЛТУМ (учасники АТО) пережили сильний стрес. 3. Ознаки порушення присінкового стану: скарги на об'єктивне та суб'єктивне головокружіння, кінетози — відрізнялись кількісно та якісно, тобто притаманні учасникам АТО. 4. Псевдоголовокружіння, клаустрофобія, десцендофобія відрізнялись тільки якісно. 5. Запаморочення, втрата свідомості, ортостатика, агорафобія вірогідно відрізнялись тільки кількісно. 6. Високий зріст хворих із ЛТУМ корелював зі скаргами на напади падіння кількісно й якісно. 7. У статистичних дослідженнях важливо використовувати матричний критерій Фішера.

**Ключові слова:** вибухова хвиля; присінок; головокружіння; кінетози; напади падіння

## Вступ

Синдром вибухового пошкодження, T70.8 за МКХ-10 (СВП, Blast injury syndrome; російськомовний термін «мінно-вибухова травма» дуже невдалий, тому що тоді потрібно вводити поняття «гранато-вибухова», «бомбо-вибухова» тощо) — це поєднана травма, що виникає внаслідок імпульсної дії комплексу уражувальних факторів вибуху боєприпасу, яку характеризує взаємопов'язаний і взаємообтяжуючий вплив як глибоких і значних пошкоджень тканин, так і розвитку загального контузійно-комоційного синдрому [2].

Спостерігають зростання кількості випадків СВП протягом останнього сторіччя [9, 16]. Первинний СВП виникає внаслідок дії вибухової хвилі, що проходить через тіло. Вибухова хвиля найдужче пошкоджує органи, що заповнені повітрям. Так, вибух уражає легені, слухові органи, око, мозок і травний канал.

Вибухи викликають значну кількість легких травматичних ушкоджень мозку (лТУМ; mild traumatic brain injuries, mTBI; у російськомовній літературі ЧМТ — черепно-мозкова травма, термін громіздкий і невдалий, бо не буває травми мозку без травми черепа та шкірних покривів, більше того, вибухова хвиля не вражає кісток голови, тому автор пропонує користуватися англomовним терміном). Встановили, що приблизно 300 000, близько 20 % із 1,6 мільона військовослужбовців, які перебували в Іраку та Афганістані, отримали лТУМ [12]. За словами І.В. Мальцева, голови комісії з ліквідації Державної служби України у справах ветеранів війни та учасників антитерористичної операції (відповідь № 2493/02/04.2\_19 від 03.07.19 Потаповій Надії), на 01.07.19 року в Єдиному реєстрі учасників АТО зареєстрована 369 451 особа [<https://dostup.pravda.com.ua/request/51141/response/122459/attach/2/2493%2002%2004.2%2019.pdf>]. Це означає, що серед них щонайменше 74 000 осіб із лТУМ. Але серед них не враховані майже шість мільонів цивільних, які проживали в цей час на теренах Донецької та Луганської областей, ймовірно, 1 200 000 осіб із СВП. Також не враховані військові добровольці та учасники Майдану, що може дати загальну кількість потерпілих до 1,5 мільона осіб, або до 4 % населення України. Статистику 2023 року важко собі уявити.

Щодо присінкових вестибулярних порушень при вибуховій травмі дані суперечливі. Одні автори серед уражень вуха звертають увагу на скарги на суб'єктивну втрату слуху (57,14 % обстежених), вушні шуми (80,36 %), закладеність у вусі (80,36 %), гіперакузію (32,14 %) та головокружіння (3,57 %) [10]. У доповіді Департаменту в справах ветеранів США в лютому 2016 року Н. Геер та співавт. визнали, що в літературі дуже обмежена інформація про справжню поширеність СВП серед військового персоналу США та пов'язаних із нею наслідків. Клінічно значимою була втрата слуху, тоді як присінкові (вестибулярні) ураження були «незначними» [9]. Це виглядає досить дивним, з огляду на те, що саме присінок є датчиком руху, він мав би реагувати найбільше.

З іншого боку, близько 20 % хворих скаржились на запаморочення та/або головокружіння, що можуть бути

виражені від легкого до середнього ступеня. Більшість хворих скаржились на періодичні вушні шуми, високочастотні за природою. Причому часто хворі скаржились на вушні шуми за відсутності втрати слуху [20]. Інші автори наводять дані про 15–40 % хворих зі скаргами на запаморочення, головокружіння чи діпловію [16]. А дехто називає запаморочення, головокружіння, нестабільність, порушення постави та порушення орієнтації в просторі найчастішими ознаками вибухової травми [5].

Серед невеликої кількості праць, присвячених присінковим порушенням при вибуховій травмі, переважають постурографічні та оптокінетичні дослідження [14], тоді як навіть детального вивчення скарг ми не знайшли. А саме вони являють собою основу інформації про ураження присінкових ядер в ЦНС та їх стан: збудження чи гальмування.

З метою уточнення питання про присінкове ураження при СВП була проведена ця робота.

## Матеріали та методи

Всього обстежено 110 хворих, серед яких учасників антитерористичної операції (АТО) з лТУМ — 65, не-АТО без лТУМ — 44, наведено опис випадку одного хворого з акромегалією, якого обстежили методом постурографії. Групи були відповідними за віком, статтю, зростом, вагою, практично без хронічних захворювань.

Для уточнення скарг використали опитувальник «Типи запаморочень» відповідно до «Міжнародного клінічного протоколу з присінкових порушень (запаморочень)» [19]. Хворому з акромегалією провели постурографічне обстеження за допомогою постурографічної платформи Micromedical Technologies, Inc. (USA), зокрема провели тест сенсорної організації (SOT). Статистика: використали стандартний набір Excel для Windows. Для отримання кількісної різниці досліджено несиметричний двобічний критерій Стюдента (Т-критерій), для якісної — матричний критерій Фішера (F-критерій).

## Результати

*Втрату свідомості* відзначали в 58,46 % (38) хворих — учасників АТО та 25,00 % (11) хворих не-АТО. F-тест = 0,38, T-тест = 0,0003; таким чином, показано, що цей параметр відрізняється кількісно, але ці дві групи не належать до різних якісних груп.

Скарги на пережитий сильний стрес зустрічали в 97,00 % (63) хворих — учасників АТО та 27,27 % (12) хворих не-АТО. F-тест = 5,47E-8 (5,47 × 10<sup>-8</sup>), T-тест = 4,88E-13; таким чином, цей параметр відрізняється кількісно і якісно, тому ми маємо дві різні якісні групи. Отже, скарги на сильний стрес характерні саме для хворих, які пережили вибухову травму.

Скарги на запаморочення (порушення сприйняття простору, руху та часу) виявлено в 70,77 % (46) учасників АТО та 43,18 % (19) хворих не-АТО. F-тест = 0,51, T-тест = 0,004; отже, ця скарга не є специфічною для лТУМ.



Об'єктивне головокружіння (відчуття руху предметів навколо пацієнта) зустрічали в 26,15 % (17) хворих — учасників АТО та 11,56 % (5) хворих не-АТО. F-тест = 0,027, T-тест = 0,046; таким чином, ми маємо дві різні якісні та кількісні групи. Отже, скарги на об'єктивне головокружіння характерні для хворих, які перенесли вибухову травму.

Суб'єктивне головокружіння (відчуття руху самого пацієнта) відзначали в 29,23 % (19) хворих — учасників АТО та 11,56 % (5) хворих не-АТО. F-тест = 0,015, T-тест = 0,018; таким чином, ми маємо дві різні якісні групи. Отже, скарги на суб'єктивне головокружіння характерні для хворих, які пережили вибухову травму.

*Псевдоголовозування* (дуже інтенсивне, хворі часто кажуть, що ніби щось обертається всередині голови) зустрічали в 18,46 % (17) хворих — учасників АТО та 6,82 % (3) хворих не-АТО. F-тест = 0,0036, T-тест = 0,06; таким чином, ми маємо дві різні якісні групи. Це дуже цікавий випадок, коли ми виявляємо якісну різницю без кількісної. Це є вагомим аргументом на користь застосування F-тесту в нашому дослідженні. Отже, саме скарги на різні види головокружіння характерні для хворих, які пережили вибухову травму.

*Порушення координації та напади падіння* не характерні для хворих — учасників АТО в цілому.

*Оростатика* (дискомфортні відчуття, що виникають після різкого вставання; часто супроводжуються нудотою та затьмаренням) виявлена у 76,92 % (50) хворих — учасників АТО та 47,73 % (21) хворих не-АТО. F-тест = 0,20, T-тест = 0,002; таким чином, ця скарга відрізняється кількісно, але не є специфічною для ЛТУМ.

Багато учасників АТО скаржилися на погану переносимість транспорту після вибухової травми. Так, *кінетози* (порушення, спричинене повторними кутовими та лінійними прискореннями та уповільненнями при русі транспортних засобів, їх характеризує головним чином нудота та блювання) зустрічали в 44,62 % (29) хворих — учасників АТО та 15,91 % (7) хворих не-АТО. F-тест = 0,037, T-тест = 0,0008; таким чином, ми маємо дві різні якісні групи. Отже, скарги на кінетози характерні для хворих, які пережили вибухову травму.

Присінок організує **тетраду** (чотири органи чуття) **просторової орієнтації**: вестибулярну, соматосенсорну, зорову та слухову інформацію для сприйняття, орієнтації та взаємодії з довкіллям [18]. Тому ми вивчали цю проблему в наших пацієнтів.

Акро-, нікто-, асцендофобія не були притаманні хворим — учасникам АТО.

*Акрофобія* (висотне головокружіння, не належить до справжнього головокружіння) — дискомфорт, що виникає на висоті. Має позитивну кореляцію з порушенням координації рухів. *Ніктофобія* — дискомфорт, непевність у темряві та сутінках. *Асцендофобія* — дискомфорт при підніманні сходами, хворі відзначають необхідність зорового контролю.

*Агорафобія* (від грец. *αγορα* — «базар»; також супермаркет-синдром, дискомфорт у відкритих, громадських місцях чи скупченнях людей) виявлена в 33,85 %

(22) учасників АТО та 15,91 % (7) хворих не-АТО. F-тест = 0,08, T-тест = 0,029; таким чином, ця скарга не є специфічною для ЛТУМ.

*Клаустрофобія* (дискомфорт, що виникає в невеликих закритих приміщеннях) зустрічали в 20,00 % (13) учасників АТО та 9,09 % (4) хворих не-АТО. F-тест = 0,024, T-тест = 0,10; таким чином, ми маємо дві різні якісні групи. Це також цікавий випадок, коли ми виявляємо якісну різницю без кількісної. Це ще один аргумент на користь застосування F-тесту в нашому дослідженні. Отже, скарги на клаустрофобію характерні для пацієнтів, які пережили вибухову травму.

*Десцендофобія* (дискомфорт під час ходьби з гори чи спуску сходами, хворі відзначають необхідність зорового контролю). Показано, що серед інших ознак існує позитивна кореляція з віком, порушенням рівноваги, асцендофобією та задишкою [19]; відзначали в 24,62 % (16) хворих — учасників АТО та 11,36 % (5) хворих не-АТО. F-тест = 0,038, T-тест = 0,07; таким чином, ми маємо дві різні якісні групи. Ще один цікавий випадок, коли ми виявляємо якісну різницю без кількісної. Ще один аргумент на користь застосування F-тесту в нашому дослідженні. Отже, скарги на десцендофобію характерні для пацієнтів, які пережили вибухову травму.

Наші дані підтверджують твердження F.W. Akin, O.D. Murnane, що вестибулярний компонент має важливе значення в клінічній картині наслідків вибухової травми [5]. Аргументом для цього є той факт, що всі досліджувані симптоми пов'язані з вестибулярним апаратом [19].

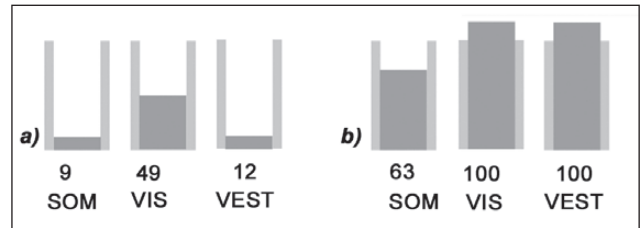
Різниця з даними N. Greer et al. [9] видається досить неоднозначною, тому що вестибулярний аналізатор є просто датчиком руху й він повинен виробляти найбільш значиму реакцію. Можливе пояснення може бути в наявності періоду уявного благополуччя, коли ураження присінка не має клінічних проявів, до того ж у клінічній картині віддалених наслідків вестибулярні симптоми масковані порушеннями інших систем — серцево-судинної, ендокринної, імунної [19].

**Кореляції.** Попередня спроба вивчення кореляційних залежностей показала, що високий зріст корелював із вагою ( $r = 0,52$ ) та нападами падіння ( $r = 0,399$ ), хоча скарги на напади падіння в групі АТО не відрізнялись статистично вірогідно від контрольної групи. Напади падіння, drop attacks, в МКХ-10 закодовані як R29.6, а в українському перекладі нозологія відсутня. Беручи до уваги, що середній зріст чоловіків України 180,98 см [6], ми розділили наших хворих на дві групи: 181 см і вище та до 180 см. У першій групі середній зріст становив  $185,07 \pm 2,99$  см ( $n = 28$ ), а в другій —  $174,68 \pm 4,70$  см ( $n = 37$ ), вірогідність різниці: F-тест = 0,017, T-тест = 6,53E-16, тобто різниця в зрості *вірогідна як кількісно, так і якісно, ми маємо справу з якісно різними групами.*

Скарги на напади падіння у групі 181 см і вище виявили в 10 осіб (35,71 %), до 180 см — в 1 особи (2,70 %), F-тест = 7,03E-9, T-тест = 0,002. Кореляції 181 і вище ( $r = 0,24$ ) до 180 ( $r = -0,02$ ), отже, якісно різні групи за зростом після вибухового ушкодження мозку вірогідно відрізнялись за частотою нападів падіння.

За останні 30 років кілька дослідників виявили негативну кореляцію між більшим зростом і тривалістю життя на основі однорідних вибірок померлого населення. Висновки, засновані на мільйонах смертей, свідчать про те, що низькі люди мають нижчий рівень смертності та менше пов'язані з дієтою хронічних захворювань, особливо після середнього віку. Середня тривалість життя нижчих людей також довша. Чоловіки в середньому приблизно на 8,0 % вищі за жінок і мають на 7,9 % нижчу тривалість життя. Досліди на тваринах також показують, що менші тварини одного виду живуть довше. Останніми роками зв'язок між зростом і здоров'ям привертає більше уваги, оскільки швидкий розвиток генної інженерії надасть батькам можливість збільшити зріст їхніх дітей у найближчому майбутньому. Автори стверджують, що ми не повинні бути занесені в новий світ дедалі вищих поколінь без ретельного розгляду впливу всесвітньої популяції вищих і важчих людей [15]. Останнє твердження може викликати здивування, чому батьки зацікавлені в збільшенні зросту дітей. Відповідь дає дослідження Марка Траверса, опубліковане у «Форбс» 16 квітня 2020 року [17], у якому автор показує, що високі люди більш успішні та мають вищі прибутки.

Велике генетичне дослідження, проведене Програмою для мільйонів ветеранів (MVP) Департаменту в справах ветеранів США, виявило, що зріст людини може впливати на ризик розвитку кількох типових захворювань у дорослому віці. Важливі висновки включають зв'язок між зростом і меншим ризиком ішемічної хвороби серця, а також зв'язок між зростом і вищим ризиком периферичної невропатії та порушень кровообігу [11]. Та повернемося до нападів падіння. Серед англомовних літературних джерел наявні численні дані про більше поширення тих чи інших хвороб у високих та низьких людей. У цих дослідженнях немає даних про присінок і вплив зросту на його функцію. Загальновідомо, що зріст людини залежить від кількості виділеного соматотропного гормону (СГ), не виключено, що саме через нього реалізують свій вплив гени високого зросту. При його надмірній кількості в дитинстві розвивається гігантизм, а в дорослому віці (майже завжди пухлини гіпофіза) — акромегалія. Діти з гігантизмом можуть вести нормальний спосіб життя. Однак у таких дітей можуть бути такі симптоми, як м'язова слабкість, а також психологічні проблеми [3]. Акромегалія — це захворювання, що призводить до надмірного росту певних частин тіла людини. Це викликано надлишком гормону росту після закриття зон росту. Початковим симптомом зазвичай є збільшення кінцівок. Також може бути збільшення чола, щелепи та носа. Інші симптоми можуть включати біль у суглобах, потовщення шкіри, огрубіння голосу, болі голови та проблеми із зором. Ускладнення захворювання можуть включати діабет 2-го типу, апное уві сні та високий кров'яний тиск [4]. Близько 98 % випадків акромегалії викликані надмірним виробленням



**Рисунок 1. Результати постурографічного дослідження хворого чоловіка 39 років. Столпчики показують стан класичних аналізаторів, що забезпечують функцію координації рухів: а) контрольний огляд; б) після 50 кроків із ритмічним диханням. Скорочення: SOM — соматосенсорний, VIS — зоровий, VEST — вестибулярний. Числа вказують на відсоток від ідеальної функції аналізатора**

гормону росту доброякісною пухлиною гіпофіза, що називається аденомою [13]. Ці пухлини виробляють надмірну кількість гормону росту та стискають навколишні тканини мозку, коли збільшуються. У деяких випадках вони можуть здавлювати зорові нерви. Уперше акромегалія описана в Біблії. Біблійний велетень Голіаф має ідентифіковане генеалогічне дерево, що свідчить про автосомно-домінантне успадкування. Ми припускаємо, що у нього було спадкове захворювання гіпофіза, можливо, через ген AIP, що спричинило ранній початок і сімейну акромегалію чи гігантизм. Ми коментуємо свідчення в Писаннях щодо інших його родичів, включно з родичем з шістьма пальцями руки. Визнання спадкового розладу гіпофіза в біблійного Голіафа та його родини дає додаткову інформацію про битви його та інших членів родини з Давидом та його родичами [8]. Як Давид переміг Голіафа? Згідно з Біблією, це сталося тому, що Бог був на його боці. Але, за словами Малькольма Гладвела, головним чином це було тому, що у Голіафа був розлад, відомий як акромегалія, пухлина гіпофіза. Цей розлад, виявлений наприкінці XIX століття, проявляється як непропорційний гігантизм і може вплинути на зір. Гладвелл викладає свою справу в своїй новій книзі «Давид і Голіаф» [1]. Акромегалія може пояснити незвичайний розмір Голіафа, пише він, і проблеми із зором, які вона спричиняє, розтлумачують низку деталей у Біблії: повільні рухи Голіафа; його страшний низький голос, прохання, щоб Давид підійшов до нього, а не навпаки; його потреба в зброєносці, що йшов із ним на поле бою; навіть той факт, що Голіаф глузує з Давида, кажучи: «Ти йдеш проти мене з палицями?» в множині, коли, насправді Давид ніс лише одну палицю. Цей аналіз не оригінальний для Гладвелла. Словники стародавнього юдаїзму, біблійні коментарі та медичні довідники використовують Голіафа як цікавий і добре відомий приклад цього унікального стану [7].

### Опис клінічного випадку

Для вивчення присінкової функції ми розглянемо випадок хворого з акромегалією. Хворий Б.Г., чоловічої статі, віком 39 років, звернувся зі скаргами на непевність при ходьбі на вулиці: потребує чи ціпка, чи руки

дружини. У приміщенні такої проблеми не існує. Регулярно тренується, вважає себе фізично сильним. Візуально: зріст близько 1,90 м, кінцівки дещо подовжені, кисті масивні, масивна нижня щелепа. МРТ: у проекції шишкоподібної залози спостерігається кіста діаметром 13 мм. Результати постурографічного обстеження подані на рис. 1.

Із даних, наведених на рисунку, маємо щонайменше два висновки: 1) у цього хворого нестабільні функції досліджених аналізаторів; 2) функція соматосенсорного аналізатора знижена. Виникає питання про те, наскільки така патологія поширена серед хворих із акромегалією та гігантизмом. Але якщо це буде підтверджено, то періодичне погіршення присінкового стану може пояснити механізм формування нападів падіння; звичайно, пусковим механізмом у цього контингенту є наслідок дії ударної хвилі вибуху.

## Обговорення

В учасників АТО значно вираженими виявились скарги на присінкові порушення. Це може бути пояснено виявленою в досліді на тваринах значною втраченою стереоцилією у центральних зонах всіх рецепторних органів (волоскові клітини I типу), тоді як периферичні зони рецепторів (волоскові клітини II типу) залишались непошкодженими. Після поодинокого вибуху кількість стереоцилій у центральних зонах рецепторів зменшувалась удвічі порівняно з нормою. Спостерігали повну втрату цилій на всіх уражених волоскових клітинах. Втрату цилій спостерігали і на 28-й день після вибуху, що вказує на відсутність їх відновлення у віддаленому періоді. У початковому періоді автори спостерігали підвищення горизонтальних вестибулоокулярних рефлексів (hypermetric response), гіперреактивну реакцію через 1 день після вибуху. У наступні дні рефлекс зазнавали пригнічення, зокрема вираженого на 28-й день дослідження [14]. Привертає увагу відсутність опису присінкових порушень у багатьох авторів. Пояснення може бути у факті періоду уявного благополуччя, коли присінкове пошкодження не проявляється патологічними симптомами [19].

Факт кореляції вищого зросту та скарг на напади падіння ставить більше запитань, ніж надає відповідей. Ми спробували деякі такі питання озвучити для подальших досліджень.

## Висновки

1. В учасників АТО виявили виражені присінкові вестибулярні порушення.
2. Хворі з лТУМ (учасники АТО) пережили сильний стрес.
3. Ознаки порушення присінкового стану: скарги на об'єктивне та суб'єктивне головокружіння, кінетози, відрізнялись кількісно та якісно, тобто притаманні учасникам АТО.
4. Псевдоголовокружіння, клаустрофобія, десцендофобія відрізнялись тільки якісно.
5. Запаморочення, втрата свідомості, ортостатика, агорафобія вірогідно відрізнялись тільки кількісно.

6. Високий зріст хворих із лТУМ корелював зі скаргами на напади падіння, кількісно й якісно.

7. У статистичних дослідженнях важливо використовувати матричний критерій Фішера.

**Конфлікт інтересів.** Стаття виконана на волонтерських засадах, конфлікту інтересів не містить.

**Інформація про фінансування.** Автор виконав всі дії з підготовки статті самостійно.

## Список літератури

1. Gladwell M., David I., Goliath. *Autсайдеру, невдахи і мистецтво перемогати гігантів*. <https://book-ye.com.ua/catalog/biznes-psykholohiya/davyd-i-goliath-atsajdery-nevdakhy-i-mystetstvo-peremahaty-hihantiv/>.
2. Трихліб В.І., Дуда О.К., Майданюк В.П., Ткачук С.І. Структура бойової травми залежно від характеру уражувальних факторів під час деяких локальних війн, військових конфліктів (огляд літератури). *Семейная медицина*. 2015. № 4 (60).
3. Що таке гігантизм? <https://www.healthdirect.gov.au/gigantism>.
4. Acromegaly. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/acromegaly>.
5. Akin F.W., Murnane O.D. Head injury and blast exposure: vestibular consequences. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2011. 44(2). 323. 34.10.1016/j.otc.2011.01.005. DOI: 10.3389/fneur.2015.00132. PMID: 26136722. PMCID: PMC4470265.
6. Average height of Ukrainian men. [https://www.google.com/search?q=average+height+of+ukrainian+man&rlz=1C1CHZN\\_ruUA1014UA1014&oq=average+height+ukraine&aqs=chrome..69i57j0i22i30j0i390i650l4.24635j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=average+height+of+ukrainian+man&rlz=1C1CHZN_ruUA1014UA1014&oq=average+height+ukraine&aqs=chrome..69i57j0i22i30j0i390i650l4.24635j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8).
7. Baden J.S., Moss C. Slaying a biblically bad idea. 2013 Oct. 31. 12 AM PT. <https://www.latimes.com/opinion/la-xpm-2013-oct-31-la-oe-badenmoss-gladwell-goliath-20131031-story.html>.
8. Donnelly D.E., Morrison P.J. Hereditary Gigantism—the biblical giant Goliath and his brothers. *Ulster. Med. J.* 2014 May. 83(2). 86-88. PMID: PMC4113151. PMID: 25075136.
9. Greer N., Sayer N., Kramer M., et al. Prevalence and Epidemiology of Combat Blast Injuries from the Military Cohort 2001-2014 [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2016 Feb. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447477/>
10. Haesendonck G. Van, Van Rompaey V., Gilles A., Topsakal V., Van de Heyning P. Otolologic Outcomes After Blast Injury: The Brussels Bombing Experience. *Otol. Neurotol.* 2018 Dec. 39(10). 1250-1255. doi: 10.1097/MAO.0000000000002012.
11. Height may be risk factor for multiple health conditions. *Veterans Affairs Research Communications June 2, 2022. Science News from research organizations*. <https://www.sciencedaily.com/releases/2022/06/220602140801.htm>.
12. Hoge C.W., Goldberg H.M., Castro C.A. Care of war veterans with mild traumatic brain injury—flawed perspectives. *N. Engl. J. Med.* 2009. 360. 1588-1591. PMID: 19369664. DOI: 10.1056/NEJMp0810606.
13. Kasper D., Fauci A., Hauser S., Longo D., Jameson J., Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine (19th ed.)*. McGraw Hill, 2015. P. 2269-2271.
14. Lien S., Dickman J.D. Vestibular Injury After Low-Intensity Blast Exposure. *Front. Neurol.* 2018. 9. 297. Published online 2018



May 14. doi: 10.3389/fneur.2018.00297. PMID: 29867715. PMID: 29867715.

15. Samaras T.T., Elrick H., Storms L.H. Is height related to longevity? *Life Sci.* 2003 Mar 7. 72(16). 1781-802. PMID: 12586217. doi: 10.1016/s0024-3205(02)02503-1.

16. Scherer M.R., Schubert M.C. Traumatic brain injury and vestibular pathology as a comorbidity after blast exposure. *Phys. Ther.* 2009. 89(9). 1-13. PMID: 19628578. DOI: 10.2522/ptj.20080353. Epub 2009 Jul 23.

17. Travers M. Your Height Has A Big Impact On Your Salary. *New Research Seeks To Understand Why?* 2020 Apr 16. <https://www.forbes.com/sites/traversmark/2020/04/16/your-height-has-a-big-impact-on-your-salary-new-research-seeks-to-understand-why/?sh=6484547d1071>.

18. Trinus K. Concept of the vestibular analyzer. *Neurology neuropsychiatry Psychosomatics.* 2011 June. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-150. [https://www.researchgate.net/publication/274471456\\_Concept\\_of\\_the\\_vestibular\\_analyzer](https://www.researchgate.net/publication/274471456_Concept_of_the_vestibular_analyzer).

19. Trinus K.F., Claussen C.-F. International Clinical Protocol on Vestibular Disorders (Dizziness). *Neurootology Newsletter.* 2016. Vol. 10. № 1. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/cenj\\_2015\\_4\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/cenj_2015_4_3).

20. Tun C., Hogan A., Fitzharris K. Hearing and vestibular dysfunction caused by-blast injuries and traumatic brain injuries. *The Hearing Journal.* 2009 Nov. 62. Issue 11. 24-26. doi: 10.1097/01.HJ.0000364272.60094.e6.

Отримано/Received 23.07.2023

Рецензовано/Revised 09.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 16.08.2023 ■

#### Information about author

Konstantin Trinus, Kyiv International University, Kyiv, Ukraine; e-mail: trinus.konstantin@gmail.com

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

**Information about funding.** The work is carried out for the author's proper costs.

K. Trinus

Kyiv International University, Kyiv, Ukraine

### Vestibular disorders in blast injuries. The role of growth hormone

**Abstract.** The data about vestibular disorders resulting from blast injury are contradictory. To disclose the problem of vestibular disorder as a consequence of a blast injury, we have done present investigation. One hundred and ten patients were examined: 65 Anti-Terrorist Operation (ATO) participants with mild traumatic brain injury (mTBI), 44 non-ATO plus one patient with acromegaly was examined using posturography. Questionnaire "Types of Dizziness" has been used according to the International Clinical Protocol on Vestibular Disorders (Dizziness). Complaints of dizziness (distortion of perception of space, movement and time) have been revealed in 70.77 % (46) ATO and 43.18 % (19) non-ATO patients: F-test = 0.51, T-test = 0.004, showing that this complaint is not specific to mTBI. Objective vertigo (sensation of the subjects moving around the patient) was detected in 26.15 % (17) ATO and 11.56 % (5) non-ATO patients: F-test = 0.027, T-test = 0.046. Thus, we have two different qualitative groups. So, these complaints are specific to the patients, who survived blast injury. Complaints of subjective vertigo are also typical for those with blast injury. Complaints of pseudovertigo are specific to the patients, who survived blast injury. Imbalance and drop attacks are not typical for ATO patients. Complaints of kinetosis are specific to the people with blast injury. Orthostatics (discomfort sensations that appear after sudden standing up) have been revealed in 76.92 % (50) ATO and 47.73 % (21) non-ATO patients, this complaint is not typical for mTBI. Vestibular system organizes space orientation tetrad: vestibular, somatosensory, visual and hearing information to percept, orient and interact with environment. Acro-, nycto- and ascendophobia have appeared to be of no importance. Agoraphobia (Greek ἀγορα —

market, supermarket syndrome, discomfort in open, public places or crowds) has been revealed in 33.85 % (22) ATO and 15.91 % (7) non-ATO patients; this complaint is not specific to mTBI. Claustrophobia (discomfort appearing in small, closed spaces) is detected in 20 % (13) ATO and 9.09 % (4) non-ATO patients: F-test = 0.024, T-test = 0.10. Thus, we have two different qualitative groups. It is also an interesting case, when we reveal qualitative difference without quantitative one. This is the argument to use F-test in our study. So, complaints of claustrophobia are specific to the patients, who survived blast injury. The same situation is with descendophobia (discomfort during walking down the hill or descending the staircase, patients note the necessity of visual control). The results are discussed from the point of view of a severe vestibular disorder due to the blast injury. The tallness correlated with drop attacks (R29.6 according to ICD-10, the nosology is missing in the Ukrainian translation), it is suggested that growth hormone might cause the fluctuation of vestibular function. **Conclusions.** 1. ATO participants have pronounced vestibular disorders. 2. Patients with mTBI (ATO participants) experienced severe stress. 3. Signs of vestibular dysfunction such as complaints of objective and subjective vertigo, kinetosis differed quantitatively and qualitatively, therefore, being specific to the ATO participants. 4. Pseudovertigo, claustrophobia, descendophobia differed only qualitatively. 5. Dizziness, loss of consciousness, orthostatics, agoraphobia differed only quantitatively. 6. The tallness of patients with mTBI correlated with complaints of drop attacks, both quantitatively and qualitatively. 7. In statistical studies, it is important to use Fisher's matrix test.

**Keywords:** blast wave; vestibule; vertigo; kinetosis; drop attacks

## Терапія, заснована на доказах, для всіх пацієнтів з інсультом — досягнення і рекомендації (звіт про симпозиум ESOC 24 травня 2023 року, Мюнхен, Німеччина)

Для EVER Pharma сателітний симпозиум «Терапія, заснована на доказах, для всіх пацієнтів з інсультом — досягнення та рекомендації» став дуже важливою подією на Європейській конференції з інсульту 2023 року в Мюнхені. Вперше після ESOC 2019 у нас була можливість подати на міжнародній конференції нові докази, концепції лікування та рекомендації, відображені в настановах.

За період між 2019 і 2023 роками набули значення багато нових концепцій лікування інсуль-

ту, особливо тромбектомія. Також на перший план вийшли дискусії про фармакологічні засоби для реканалізації судин і нейрореабілітації після інсульту.

За цей період Церебролізін перетворився з визначеного препарату для відновлення рухової активності на загальноприйнятий стандарт терапії для ВСІХ пацієнтів з інсультом. Причини цього переконливо пояснили троє спікерів.

Ales Tomek

Neurologist at Motol University Hospital at Prague, Czech Republic

### Вступ

Професор Ales Tomek із Праги розповів про глобальний епідеміологічний тягар інсульту (рис. 1), акцентувавши увагу на втраті років життя з причин інвалідності в країнах з низьким і середнім рівнем доходу,

що сприяє подальшому зростанню соціально-економічного тягара.

У своїй лекції професор Tomek підкреслив, що були розроблені всесвітньо визнані алгоритми стосовно

**Стандартизована за віком кількість років життя за умов наявності інвалідності (DALY) при неврологічних розладах**  
Інсульт — 1-ше місце в Центральній і Східній Європі, 2-ге місце в Західній Європі

	Global	East Asia	Southeast Asia	Oceania	Central Asia	Central Europe	Eastern Europe	High-income Asia Pacific	Australasia	Western Europe	Southern Latin America	High-income North America	Caribbean	Andean Latin America	Central Latin America	Tropical Latin America	North Africa and Middle East	South Asia	Central sub-Saharan Africa	Eastern sub-Saharan Africa	Southern sub-Saharan Africa	Western sub-Saharan Africa	
Stroke	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Migraine	2	3	3	3	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	3	2	2	4	3	3	3	3
Alzheimer's disease and other dementias	3	2	2	2	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	4	3	4	4	4	4
Meningitis	4	11	5	4	9	12	10	14	13	13	11	13	4	9	10	8	5	3	2	2	5	2	2
Epilepsy	5	5	4	5	3	7	8	6	7	6	5	6	5	4	4	4	4	6	5	5	2	5	5
Spinal cord injury	6	7	8	9	7	6	5	4	4	4	4	4	9	8	9	6	9	6	7	7	10	9	9
Traumatic brain injury	7	6	6	7	5	4	4	7	8	8	9	8	7	7	6	7	9	7	6	7	8	6	7
Brain and other CNS cancer	8	4	9	10	6	5	6	8	5	5	6	5	8	6	7	5	8	10	9	11	9	10	10
Tension-type headache	9	8	10	8	10	8	7	5	6	7	7	7	6	5	5	6	7	8	8	9	7	6	6
Encephalitis	10	9	7	6	8	13	11	11	14	14	12	14	11	10	11	12	10	5	10	10	11	8	8
Parkinson's disease	11	10	11	12	12	9	9	10	9	10	8	9	12	11	12	11	12	13	13	13	12	13	13
Other neurological disorders	12	12	12	11	11	10	12	9	10	9	10	10	10	10	12	8	10	12	12	12	8	12	12
Tetanus	13	15	13	14	15	15	15	15	15	15	15	15	13	15	15	15	14	11	11	6	15	11	11
Multiple sclerosis	14	14	15	15	13	11	13	13	12	11	13	11	15	14	14	14	13	14	14	14	13	15	15
Motor neuron diseases	15	13	14	13	14	14	14	12	11	12	14	12	14	13	13	13	15	15	15	15	14	14	14

Рисунок 1

майже всіх аспектів лікування інсульту, і це призвело до поліпшення стандартів лікування. Але при цьому у сфері реабілітації ситуація інша — такі алгоритми або ще не розроблені й не впроваджені, або ще дуже неоднорідні.

Доктор Tomek навів інформацію про заходи, які існують стосовно визначення якості лікування, але вони не стандартизовані в нейрореабілітації в такий спосіб, як при гострому інсульті.

Професор Ales Tomek виділив такі вимоги:

- реабілітація має бути організована більш централизовано й однаково в різних центрах;
- у реабілітаційному періоді мають використовуватися індикатори для моніторингу якості медичної допомоги з регулярним порівняльним аналізом;
- реабілітація після інсульту потребує детальних і практичних рекомендацій для кожного типу лікування, включно з фармакологічною підтримкою.

Насамкінець професор Tomek навів рекомендації EAN & EFNR 2021 року щодо фармакологічної підтримки в ранній реабілітації моторних функцій як приклад останньої вимоги, про яку він згадав вище (рис. 2). ■

**Рекомендації EAN & EFNR 2021 року щодо фармакологічної підтримки в ранній реабілітації моторних функцій після гострого ішемічного інсульту**

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

Рисунок 2

Steven R. Zeiler

Associate Professor, Director Vascular Neurology Fellowship Johns Hopkins, Vice Chair of Clinical Informatics and Technology, Neurology Johns Hopkins, Johns Hopkins Institute

### Рекомендації щодо відновлення моторики після інсульту

Інсульт залишається основною причиною інвалідності серед дорослих, і попит на заходи з відновлення й реабілітації після інсульту зростає. Відновлення рухових функцій після інсульту здебільшого відбувається в перший місяць і в основному завершується в період до 3 місяців. Дані, отримані в дослідженнях на людях, свідчать про те, що воно відбувається незалежно від реабілітаційних заходів, які переважно спрямовані на від-

новлення функції через компенсаторні стратегії. Отже, можна і потрібно досягти значних успіхів у відновленні й реабілітації після інсульту, щоб задовольнити зростаючий попит і поліпшити результати пацієнтів.

У доповіді розглядалися рекомендації щодо стандартів реабілітаційної допомоги після інсульту, недоліки цих рекомендацій, а також були запропоновані шляхи вдосконалення, які включають рухи

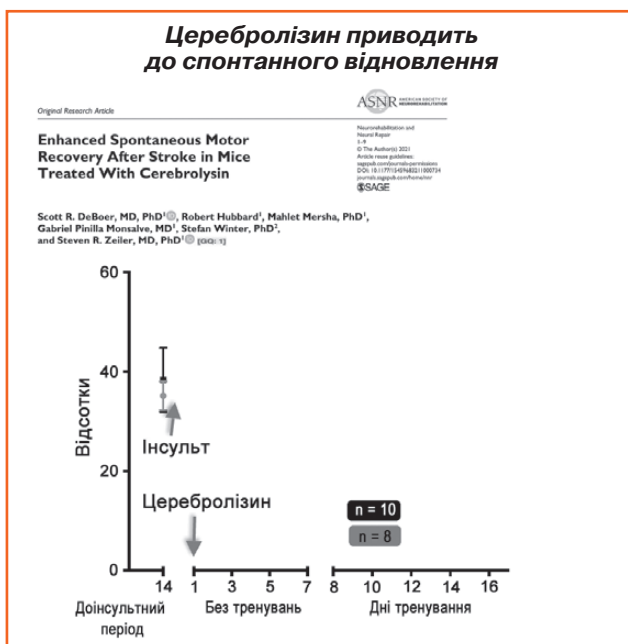


Рисунок 3



Рисунок 4



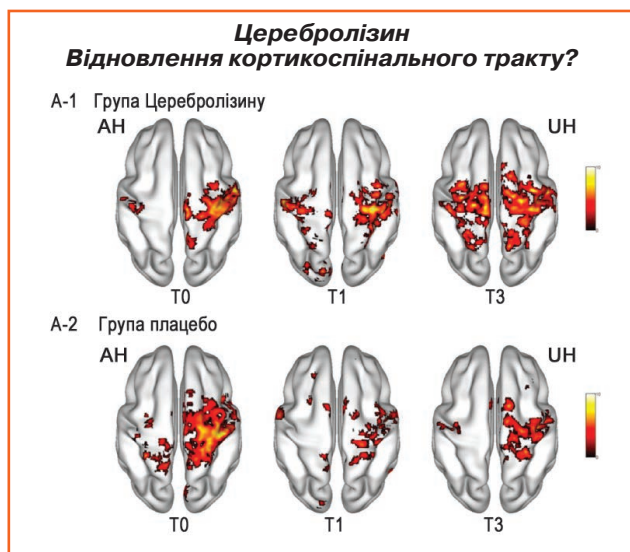


Рисунок 5

### Досягнення та зміни в реабілітації після інсульту

- 14 з 15 клінічних досліджень мали негативні результати (2016–2019)
  - Усі дослідження технологій — нейтральний результат
  - Усі дослідження використання фізичної терапії/окупаціональної терапії — нейтральний результат
  - Фармакологічні дослідження (Церебролізін) — позитивний результат

Рисунок 6

високої інтенсивності та складності, підлаштоване оточуюче середовище і використання фармакологічних засобів.

Професор Steven R. Zeiler детально досліджував механізм дії Церебролізіну в нейрореабілітації. Він зі своїми колегами вивчав Церебролізін за кілька років

Jacek Staszewski, MD, PhD

Military Institute of Medicine — National Research Institute

### Ефективна церебропротекція в еру реперфузії після інсульту: навіщо вона потрібна?

Нещодавні дослідження встановили нову парадигму лікування гострого ішемічного інсульту, показавши, що механічна тромбектомія (МТ) вірогідно знижує рівень смертності й поліпшує клінічні результати. Незважаючи на ці досягнення, даний метод лікування інсульту залишається дуже сильно залежним від часу і потребує наявності спеціалізованих центрів, тому практичне його використання можливе лише для меншості пацієнтів. Крім того, показники відмінних результатів або функціональної незалежності після МТ, виконаної як у ранні, так і в пізні терміни, отримані в клінічних дослідженнях або в клінічній практиці, далекі від задовільних, порівняно з дуже високими показниками успішної реканалізації, і це означає необхідність подальшого вдосконалення відновлення пацієнтів.

до того, як він став загально визнаним терапевтичним засобом, ефективність якого підтверджена доказовою медициною, тобто таким, яким він є сьогодні. Професор Zeiler та інші міжнародні експерти з відновлення рухових функцій відіграли важливу роль у визнанні й прийнятті Церебролізіну.

Одним із ключових висновків був той факт, що Церебролізін викликає спонтанне відновлення після інсульту навіть в осіб, у яких попередньо не вживали реабілітаційних заходів (рис. 3). Особи, які отримували Церебролізін без додаткових реабілітаційних заходів, показали такі ж результати, як і ті, у кого такі заходи використовувалися, спостерігалось майже 100% відновлення функцій до доінсультного рівня в відміну від результатів інших втручань, таких як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (рис. 4). Ці дані також свідчать про ефективність Церебролізіну при застосуванні як монотерапії.

Крім того, ґрунтуючись на результатах дослідження E-Compass, у якому «пластичність у дії» було видно за допомогою передових методів візуалізації, можна припустити, що Церебролізін здатний відновлювати кортико-спинномозковий тракт (рис. 5).

У заключній частині своєї презентації професор Zeiler повторив, що три різні набори даних привели до його включення в настанови в різних країнах, підкресливши, зокрема, включення до канадського EBRSR, який надає інформацію про передову практику. У цій настанові Церебролізін був включений з рекомендацією рівня 1A!

Нарешті, як співавтор огляду на тему «Досягнення та проблеми реабілітації після інсульту», надрукованого в Lancet, професор Zeiler підкреслив, що лише Церебролізін може продемонструвати позитивні результати порівняно з дослідженнями в інших сферах нейрореабілітації, наприклад у фізіотерапії чи використанні технологій, таких як робототехніка (рис. 6). ■

Невдала реканалізація після МТ потребує досліджень для визначення прогностичних факторів, відбору пацієнтів, а також запровадження нових допоміжних методів лікування для поліпшення клінічної ефективності. До того, як настала ера реперфузії, спроби розробити ефективну церебропротекцію були безуспішними, але зараз цей підхід слід переглянути. Реканалізаційна терапія є новою можливістю для мультимодальних цитопротекторних агентів завдяки тому, що вона збільшує шанс досягти ішемічної напівтіні й захистити нейрони від пошкодження і смерті після ішемії-реперфузії.

Церебролізін — нейротрофічний пептидергічний препарат із широкими цитопротекторними властивостями, рекомендований Європейською академією

неврології та Європейською федерацією нейрореабілітаційних товариств для реабілітації як після гострого інсульту, так і в більш віддалений постінсультний період. Ми припустили, що додавання Церебролізину у відібраних пацієнтів на основі клінічних і радіологічних критеріїв може підвищити ефективність МТ шляхом ініціювання цитопротекторних ефектів і запобігання реперфузійному пошкодженню.

У заключній лекції сателітного симпозиуму EVER «Ефективна церебропротекція в еру реперфузії інсульту: навіщо вона нам потрібна» професор Jacek Staszewski навів дуже переконливі аргументи на користь церебропротекції.

Професор Staszewski продемонстрував аудиторії наявні докази того, як ендovasкулярна терапія (ЕВТ)

змінює результати інсульту, зосереджуючись на поліпшенні процесів, які забезпечують швидку реканалізацію протягом 3–6 годин. Однак навіть якщо це досягнуто, у великого відсотка пацієнтів залишаються порушення, що є підставою для ефективної додаткової терапії в поєднанні з ЕВТ, особливо при більш тяжких інсультах з балом < 6 за Aspects (рис. 7).

Він продовжував наводити аргументи на користь використання церебропротекторних агентів, показавши зв'язок між безсимптомним внутрішньомозковим крововиливом (БВМК) і 90-денним результатом, вимірним за допомогою mRS, NIHSS та індексу Бартел, а також вищими показниками смертності (рис. 8).

У другій частині професор Staszewski зосередився на тому, чому ЕВТ є чудовою моделлю для вивчення

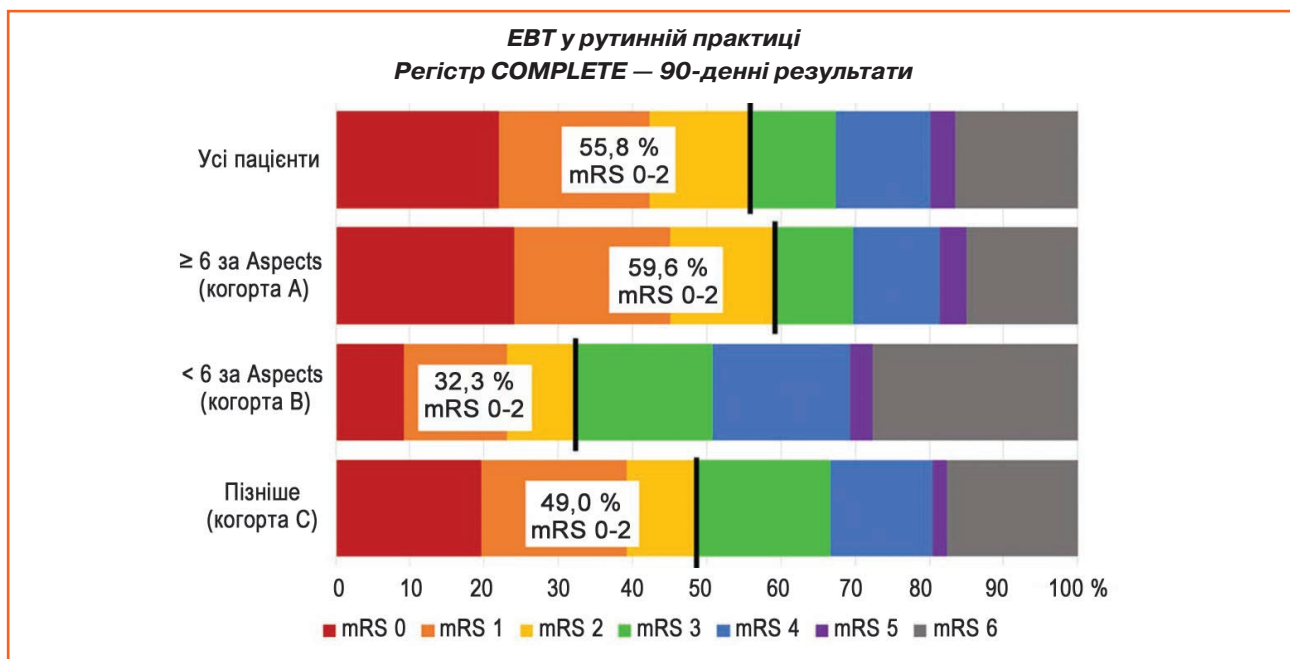


Рисунок 7

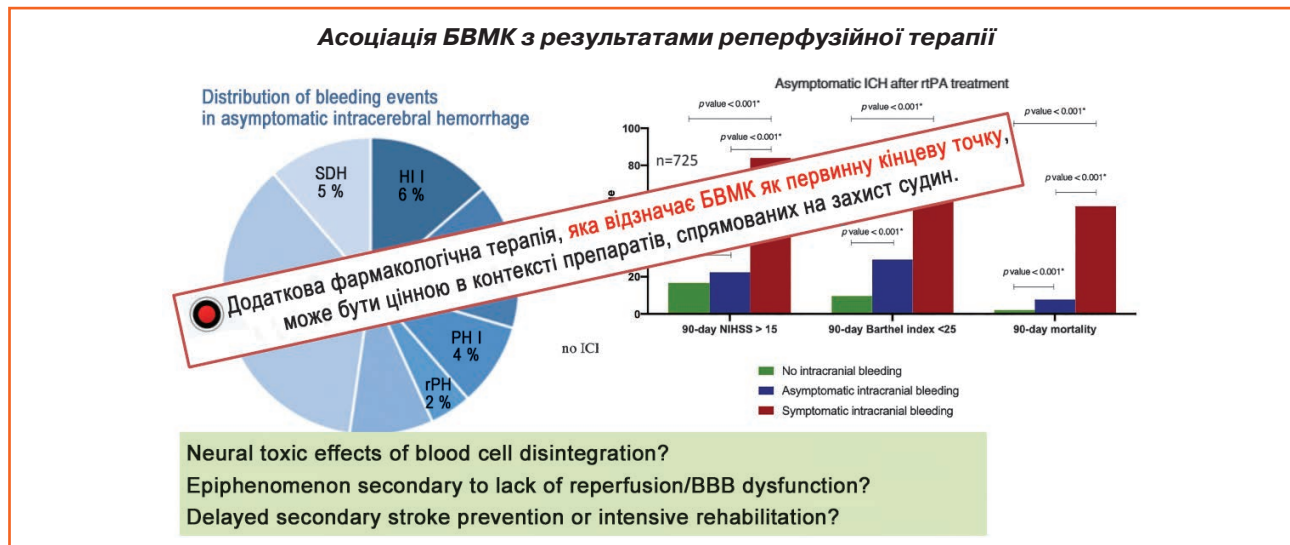


Рисунок 8

церебропротекції (рис. 9) і чому цей мультимодальний підхід до лікування може поліпшити довгостроковий результат. Усі наведені вище аргументи створили основу для впровадження поточного клінічного дослідження, яке проводиться під його керівництвом (рис. 10 і 11). Повні відомості про дослідження також доступні в опублікованому методологічному документі (<https://www.frontier-sin.org/articles/10.3389/fneur.2022.910697/full>), який наведений у Frontiers in Neurology.

Професор Staszewski поділився результатами проміжного аналізу дослідження, оскільки повна когорта ще не проаналізована. Дані демонструють дуже обнадійливий результат щодо первинної кінцевої точки (рис. 12), але також, і це вперше, чудові дані

Оцінити ефективність і безпеку лікування Церебролізином як доповнення до механічної тромбектомії в пацієнтів з гострим ішемічним інсультом на ранній стадії відновлення (90 днів) і у віддаленому періоді спостереження (12 місяців).

Одноцентрове проспективне відкрите дослідження з однією групою за участі 50 пацієнтів, яким виконували механічну тромбектомію та додатково призначали Церебролізин, а також 50 осіб контрольної групи, яким виконували тільки механічну тромбектомію і які були відібрані за допомогою клінічних та радіологічних критеріїв. Відомості з історії хвороби були отримані за допомогою ретроспективного аналізу даних пацієнтів, госпіталізованих в період з 2018 до січня 2022 року, які відповідали однаковим клінічним і радіологічним критеріям включення і період спостереження яких становив 12 місяців (з оцінкою за шкалами mRS, NIHSS, BI та EQ-5D-5L).

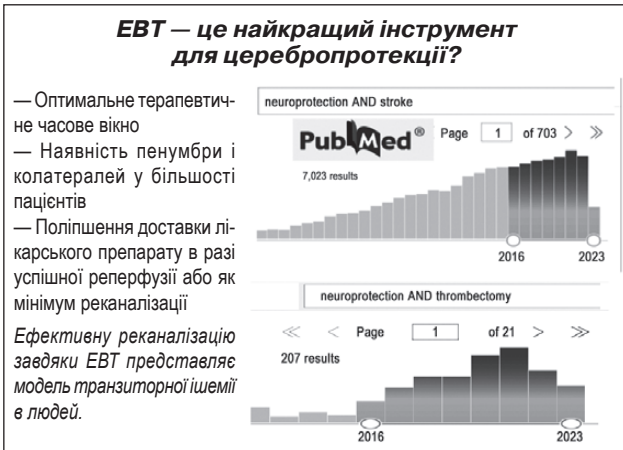


Рисунок 9

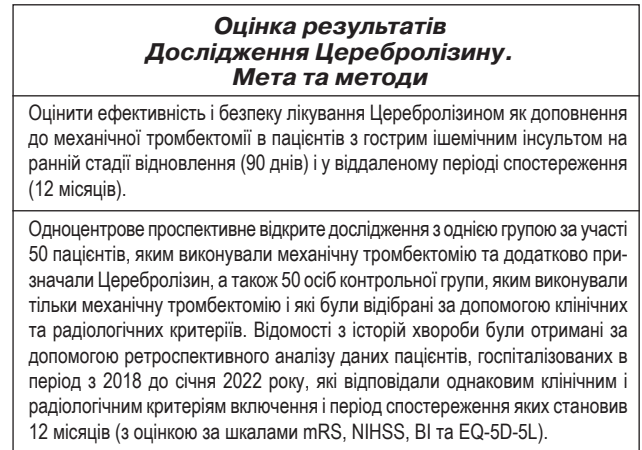


Рисунок 10

Оцінка результатів	
<b>Первинні</b>	— загальна частка пацієнтів, які мали сприятливий функціональний результат (mRS 0–2) через 90 днів
<b>Вторинні</b>	— mRS через 30, 70, 90 днів і 12 місяців після інсульту - сприятливий результат — mRS 0–2, прекрасний результат — mRS 0–1 - заміна однієї або кількох категорій, щоб зменшити функціональну залежність — NIHSS (7, 30, 70, 90 днів після інсульту) - частка пацієнтів з добрим неврологічним результатом (NIHSS 0-2) — рівень смертності (90 днів, 12 місяців) — відсоток симптомної/асимптомної геморагічної трансформації (критерії ECASS III) — BI та EQ-5D-5L (30, 90 днів, 12 місяців після інсульту)
<b>Кінцеві точки щодо даних нейровізуалізації (тільки група Церебролізину)</b>	— кінцевий об'єм інсультного вогнища, пенумбри, збільшення зони інфаркту — зміни в навичках мовлення між 30-м і 90-м днями (за 15-бальним Boston Naming Test), навіпросторовому нехтуванні (за тестом бісекційної лінії), глобальній когнітивній функції (за Montreal Cognitive Assessment) і депресії (Hamilton Depression Rating Scale)

Рисунок 11

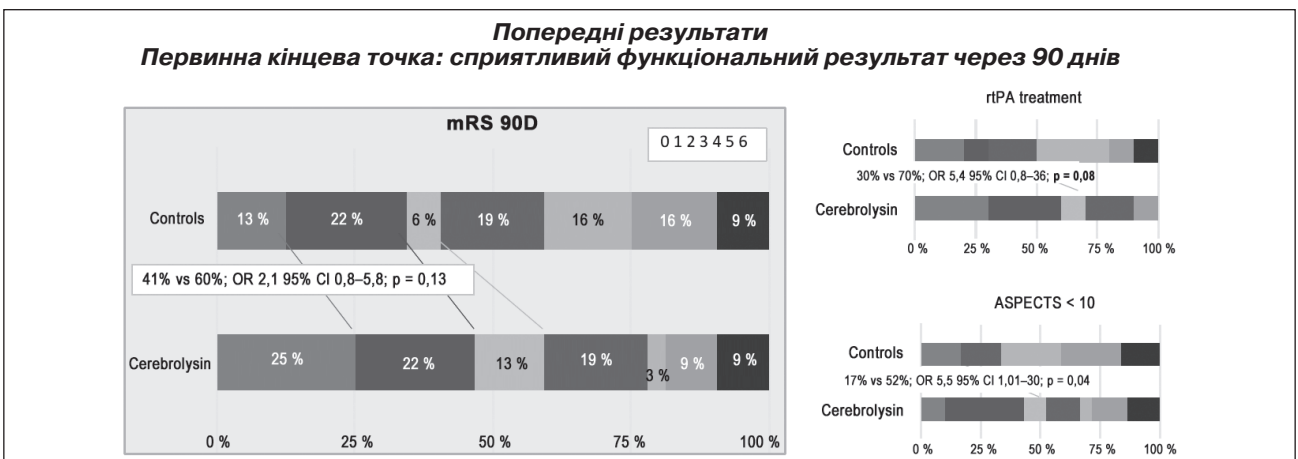
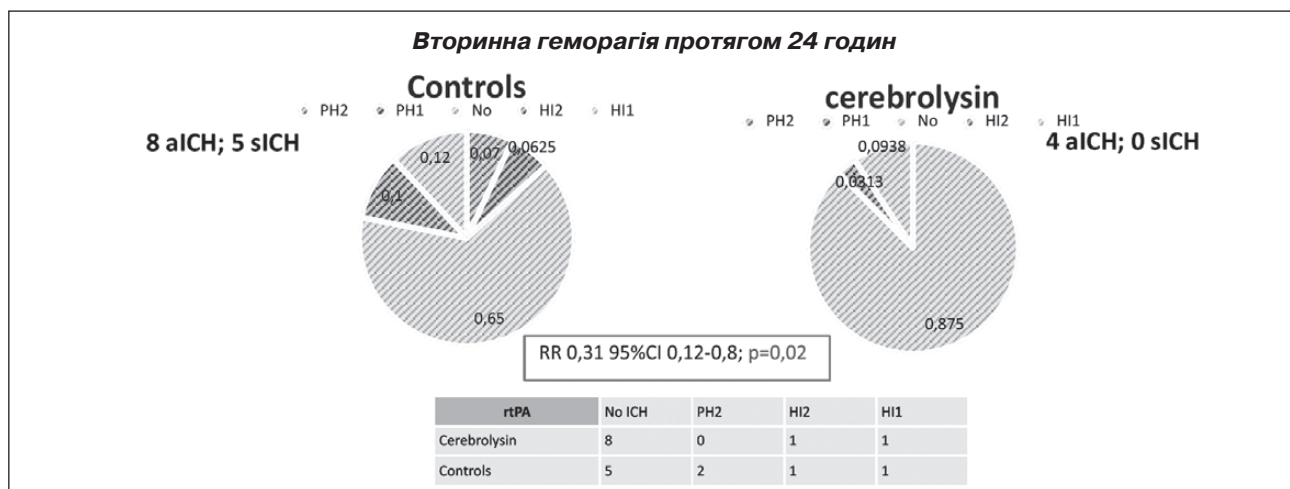
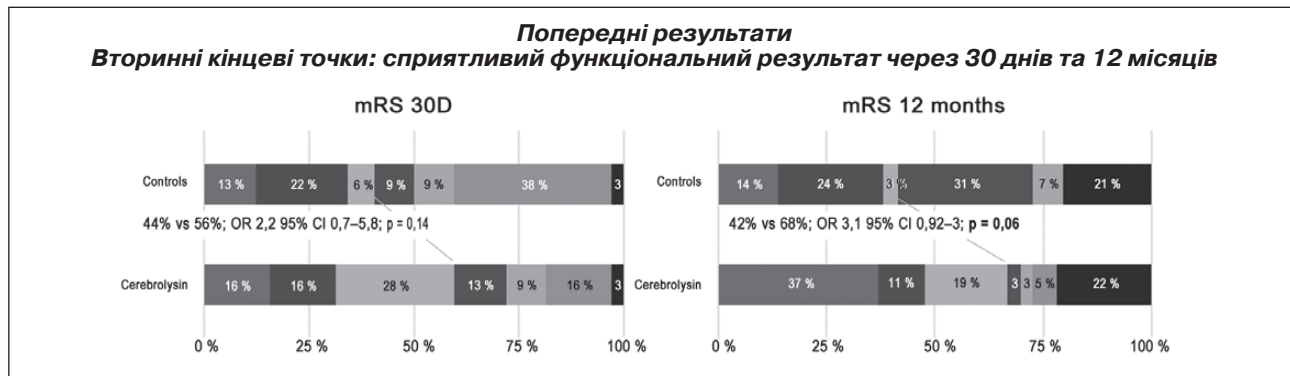


Рисунок 12





**Основні меседжі**

- Для мінімізації ризиків геморагічної трансформації та поліпшення клінічного результату необхідна додаткова медикаментозна терапія, за допомогою якої значно простіше досягти реканалізації після ЕВТ.
- Клінічні дані чітко демонструють, що Церебролізін запобігає геморагічним ускладненням реперфузії при гострому інсульті.
- Церебропротекторна активність Церебролізіну може посилити позитивний ефект реперфузійної терапії та реабілітації.
- Стратегія комбінованої мультимодальної терапії з ЕВТ є можливою і може мати додатковий, якщо не синергічний, ефект.

**Рисунок 15**

за 12 місяців (рис. 13). Згідно з опублікованими раніше дослідженнями, було досягнуто вірогідне зниження геморагічної трансформації (рис. 14).

Професор Staszewski закінчив свою презентацію дуже оптимістичними повідомленнями: він навіть дуже вагомими аргументами на користь необхідності додаткової терапії після ЕВТ, а також запропонував потенційне рішення (рис. 15).

### Висновки

Церебролізін не тільки досяг статусу препарату з галузі доказової медицини, який використовується в постінсультній реабілітації рухових функцій, він також є потужним терапевтичним засобом для всіх пацієнтів з інсультом у медицині гострого інсульту, спрямованим на поліпшення безпеки лікування і довгострокових результатів. ■

УДК 616.832-004.2-073.756.8-053.2(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.5.2023.1014>

Паламарчук Ю.О.

Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Сучасні нейровізуалізаційні критерії діагностики розсіяного склерозу у дітей

**Резюме.** У статті наведено клінічний випадок пацієнтки 10 років з розсіяним склерозом (РС), використання у діагностиці РС однієї з передових методик магнітно-резонансної томографії (МРТ), а саме протонної магнітно-резонансної спектроскопії (ПМРС). МРТ є невід'ємною частиною діагностичного алгоритму у хворих із розсіяним склерозом згідно з критеріями McDonald, останній перегляд яких відбувся у 2017 році. Крім того, МРТ дозволяє оцінити перебіг захворювання, слугуючи критерієм підтвердження загострення патологічного процесу. Хоча критерії McDonald стосуються дорослих, вони також використовуються для діагностики РС у дітей, водночас РС у дітей має свої особливості. Критерії McDonald включають традиційні (звичайні) МРТ-послідовності: T2-зважені зображення, T1-зважені зображення, постконтрастні T1-зважені зображення. Із стрімким розвитком МРТ з'явилися передові (просунуті) її методики, які дозволяють краще зрозуміти зміни у мозковій речовині при РС: волюметрія головного мозку, зображення із перенесенням намагніченості, зображення для візуалізації кори, дифузно-тензорні зображення, протонна МР-спектроскопія; зображення, зважені за чутливістю. Зокрема, ПМРС дозволяє оцінити ступінь цілісності білої речовини шляхом виявлення підвищеного резонансу метаболітів розпаду мієліну. Проведені дослідження показали, що зміни при РС мають свою специфічність, однак консенсусу у цьому питанні немає. На сьогодні не існує погоджених рекомендацій, які включали б передові методики МРТ, проте саме вони, на нашу думку, дозволять краще зрозуміти перебіг РС та прогнозувати розвиток захворювання. Такий підхід дозволить поліпшити менеджмент РС як у дорослих, так і у дітей та поліпшити якість їхнього життя.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, діти, нейровізуалізація

### Вступ

Розсіяний склероз (РС) — захворювання, що викликає необоротні нейродегенеративні зміни в тканинах центральної нервової системи, яке переважно уражає дорослих осіб молодого працездатного віку. Однак сьогодні дедалі частіше початок захворювання виявляють у дитячому та підлітковому віці. Саме проблемі розвитку РС у дітей вперше була повністю присвячена сесія на 22-му конгресі Європейського комітету з питань лікування та досліджень РС (ECTRIMS) (27–30 вересня 2006 р.; Мадрид, Іспанія). Для поліпшення узгодженості термінології, уникнення неправильної класифікації

було запропоновано такі клінічні визначення: запальні демієлінізуючі захворювання центральної нервової системи (ЦНС), зокрема гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ), оптиконеуромієліт і РС [1]. У 2017 р. переглянуто критерії діагностики РС McDonald, що дозволяє тільки умовно застосовувати їх у підлітків.

**Актуальність проблеми** розсіяного склерозу у дітей зумовлена зростаючою поширеністю патології та недостатньою увагою до її висвітлення у сучасній літературі. Збільшення кількості випадків РС у дітей, за даними багатьох авторів, особливо у віці до 10 років, пов'язано, зокрема, з поліпшенням методів діагностики, а саме

з використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ). Згідно з літературними джерелами сьогодні уже перші клінічні прояви виявляють у дитячому віці у 3–10 % пацієнтів із розсіяним склерозом [1, 3].

Станом на 2021 рік у світі зареєстровано 27 000 дітей та підлітків до 18 років, у яких діагностовано РС. За даними німецьких дослідників, випадки РС у дітей віком до 10–15 років становлять 0,64 та 2,64 % на 100 тис. населення відповідно (Reinhardt K., 2014) [15]. Крім того, у дітей з РС частота рецидивів вища, ніж у дорослих, а час від перших проявів до встановлення діагнозу становить близько 1,7 року.

За даними Т.І. Негрич, М.С. Шоробури [6], в Україні дитячий РС практично не вивчався, за винятком досліджень під керівництвом професора С.К. Євтушенка [5]. Авторки вважають, що відомості про частоту, вік початку захворювання, особливості його перебігу і прогноз РС у дітей сьогодні є мало вивченими та потребують подальших досліджень. Саме тому, запевняють вчені [1], маємо високий, статистично доведений відсоток хворих дітей в Україні та наявність ендемічних територій щодо поширеності цього захворювання.

Слід зазначити, що диференційна діагностика РС у дітей є досить складним і тривалим процесом. Діагноз рідко встановлюють при первинному зверненні пацієнта. Як правило, це процес, у якому слід враховувати всю сукупність клінічних і параклінічних симптомів, не поспішати та остерігатися передчасного встановлення діагнозу рідкісних захворювань аж до виключення більш поширених форм неврологічної патології.

Отже, питання ранньої діагностики РС серед дитячого населення, пошук та впровадження надійних критеріїв для її проведення може стати підґрунтям для оптимізації лікувальної тактики та оцінки прогнозу цієї хвороби, що й обумовлює актуальність проведених досліджень.

## Діагностика РС у дітей

Враховуючи, що помилковий клінічний діагноз РС, за статистикою, становить 9–12 %, діагностика РС сьогодні додатково включає низку параклінічних тестів (магнітно-резонансну томографію (МРТ), аналіз цереброспінальної рідини).

Основним параклінічним методом, що допомагає в діагностиці РС та може виключити інші тяжкі захворювання, є МРТ. Чутливість МРТ при цьому захворюванні досягає 95 %. Завдяки МРТ стала можливою чітка візуалізація всіх анатомічних структур ЦНС, висока диференціація об'ємних процесів із визначенням їхньої локалізації, справжніх розмірів, зони перифокального набряку і т.д. [8]. Саме тому діагностика демієлінізуючих захворювань головного мозку, як-от розсіяний склероз, сьогодні не є настільки складною, також істотний внесок в оцінювання стадії РС, його прогресування зроблено завдяки МРТ. Застосування парамагнітних контрастних засобів на основі гадолінію дозволяє підвищити точність інформації при об'ємних ураженнях головного і спинного мозку.

Виникає чимало дискусійних аспектів у діагностиці РС. Так, нерозв'язаними залишаються проблеми

стосовно атрофії головного мозку. Немає єдиної думки щодо розвитку атрофічних процесів у підкіркових структурах головного мозку у хворих на РС. У них, поряд із загальною атрофією головного мозку, виявляються локальні атрофічні зміни підкіркових структур. Невідомими також є послідовність та механізми розвитку атрофії різних структур ЦНС [11–13]. Немає чіткої відповіді на питання, чи втягується в патологічний процес первинно біла чи сіра речовина мозкової паренхіми і як атрофія впливає на ступінь ушкодження окремих функціональних систем мозку. За даними окремих дослідників, має місце лише вірогідне зниження об'єму таламуса у хворих на РС порівняно з контролем [4]. Водночас із розвитком доброякісної МРТ-картини РС у дітей в окремих випадках трапляється злоякісний варіант перебігу з наростанням атрофічних змін у мозку, збільшенням кількості вогнищ демієлінізації та відсутністю відповіді на препарати превентивної терапії [8]. Інші дослідження [5–7] підтверджують дані, що інколи МРТ-картина не відображає ступеня тяжкості процесу у хворих на РС. Отже, прогнозування тяжкості клінічних проявів при РС залежатиме від ступеня структурних змін мозку.

## Традиційні (стандартні) МРТ-методики в діагностиці РС у дітей

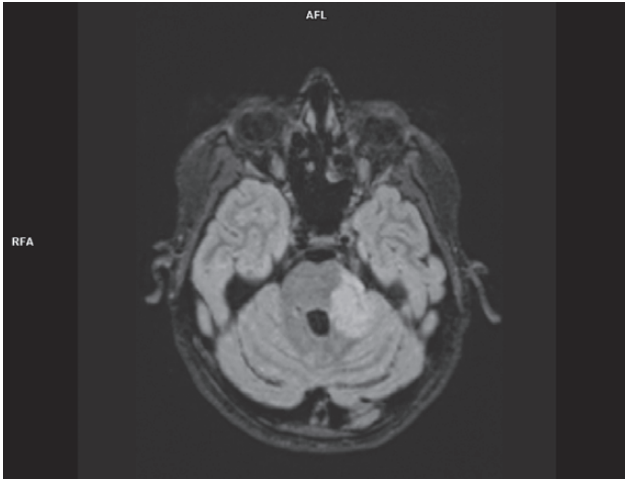
МРТ-зображення, ймовірно, є єдиним найважливішим технічним інструментом для ранньої діагностики РС як у дітей, так і у дорослих. Діагностика розсіяного склерозу за допомогою МРТ відбувається за тими ж принципами, що і при встановленні інших діагнозів: шляхом інтерпретації даних, отриманих при дії магнітного поля на атоми водню, які знаходяться в організмі людини. Мієліновий шар (жировий шар) при захворюванні на РС є пошкодженим і проявляється наявністю концентрації води, яка є вищою, ніж має бути в нормі.

До стандартних режимів сканування при МРТ відносять послідовності протонної щільності (proton density weight image, PD WI), T2-зважені зображення (T2-weighted image, T2 WI), зображення в режимі інверсії-відновлення з пригніченням сигналу від рідини (FLAIR), зображення в режимі інверсії-відновлення з пригніченням сигналу від жиру (STIR) та T1-зважені зображення з контрастним підсиленням та без нього.

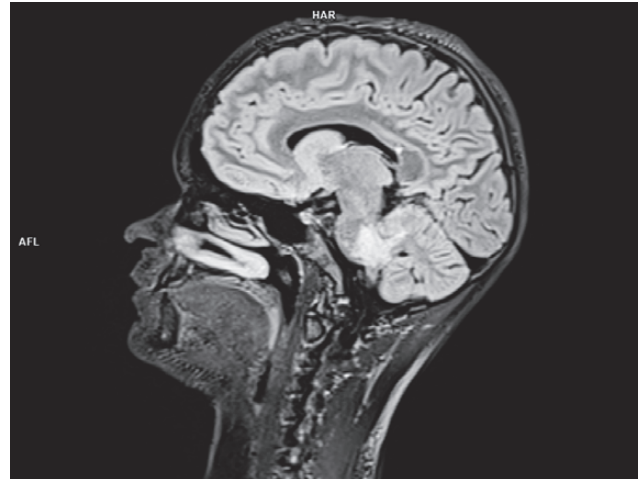
T2-зважені зображення є основною технікою для виявлення вогнищ демієлінізації білої речовини як супра-, так й інфратенторіального розташування, визначення активності захворювання та зміни вогнищ у часі [17]. Однак T2 WI є значно менш чутливими у виявленні кортикальних вогнищ демієлінізації та змін сірої речовини при РС [18]. Також T2 WI в поєднанні з PD WI або STIR є найкращим способом виявити ураження спинного мозку.

T2-FLAIR imaging (Fluid Attenuated Inversion Recovery, режимі інверсії-відновлення з пригніченням сигналу від рідини) є значно чутливішим до виявлення кортикальних, юстакортикальних та перивентрикулярних вогнищ демієлінізації [17], однак має обмежені можливості для ідентифікації вогнищ у





**Рисунок 1. Вогнище в лівій гемісфері мозочка, аксіальна проєкція, послідовність T2 space dark fluid, MPR**



**Рисунок 2. Вогнище в мозолистому тілі та лівій гемісфері мозочка, сагітальна проєкція, послідовність T2 space dark fluid, MPR**

мозочку, мозочкових ніжках, стовбурі мозку та спинному мозку [19].

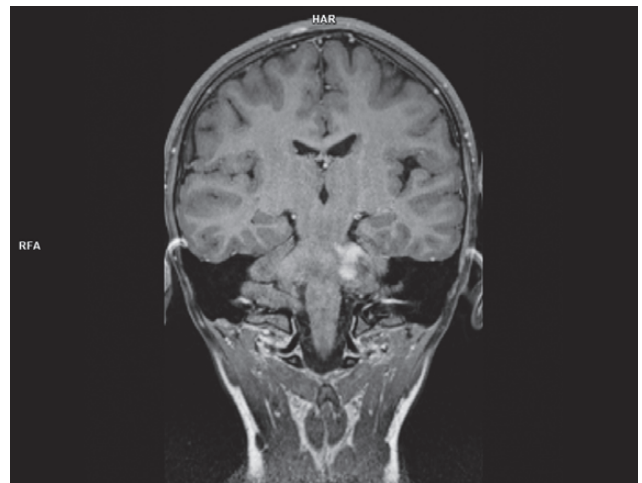
Зображення, зважені за протонною щільністю (proton density-weighted imaging), мають кращу контрастність між вогнищем та незміненою тканиною, особливо для кращого виявлення перивентрикулярних вогнищ. Цю послідовність варто використовувати у дітей до 2 років, які мають незавершену мієлінізацію білої речовини мозку.

STIR (Short-TI Inversion Recovery, режим інверсії-відновлення з пригніченням сигналу від жиру) зазвичай використовується для ідентифікації уражень спинного мозку, та, завдяки пригніченню сигналу від жиру, зорових нервів [18].

T1-зважені зображення (T1-weighted image) із контрастним підсиленням демонструють різні схеми накопичення контрастуючої речовини внаслідок підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра при гострому демієлінізуючому запаленні [19].

### **Передові (просунуті) МРТ-методици в діагностиці РС у дітей**

Передові методици МРТ розроблені для кількісної оцінки пошкодження нормально виглядаючої білої речовини (НВБР) та нормально виглядаючої сірої речовини. Такі методици недоступні для клінічного використання, оскільки вони вимагають стандартизованого збору даних, ретельного аналізу зображень, моніторингу якості МРТ-сканера та контролю референтних даних. Однак це дозволяє отримувати кількісні патологічні субстрати клінічної інвалідації, які неможливо отримати при використанні традиційних методик МРТ. До передових методик МРТ-діагностики відносять: волюметрію головного мозку (brain volumetry), зображення із перенесенням намагніченості (magnetization transfer imaging), зображення для візуалізації кори (cortical imaging techniques), дифузно-тензорні зображення (diffusion tensor imaging), протонну МР-спектроскопію (proton MR spectroscopy, <sup>1</sup>H-MRS), зображення, зважені



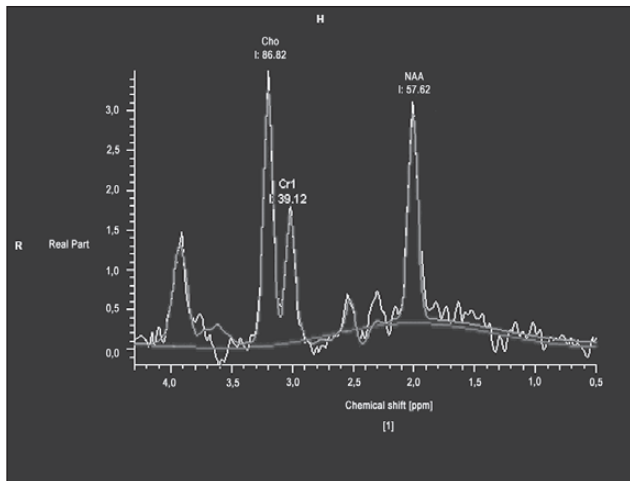
**Рисунок 3. Коронарна проєкція, послідовність T1 space fs, MPR, після проведення контрастування (12-та хвилина), демонструє паренхіматозне контрастування вогнища у мозочку**

за чутливістю (susceptibility-weighted imaging) [2]. Застосування деяких із цих передових методів у педіатричних пацієнтів із РС дало нову інформацію про структурну цілісність тканин мозку. Розглянемо лише декілька з них, які ми вважаємо перспективними для впровадження в клінічну практику на рівні регіональних центрів розсіяного склерозу.

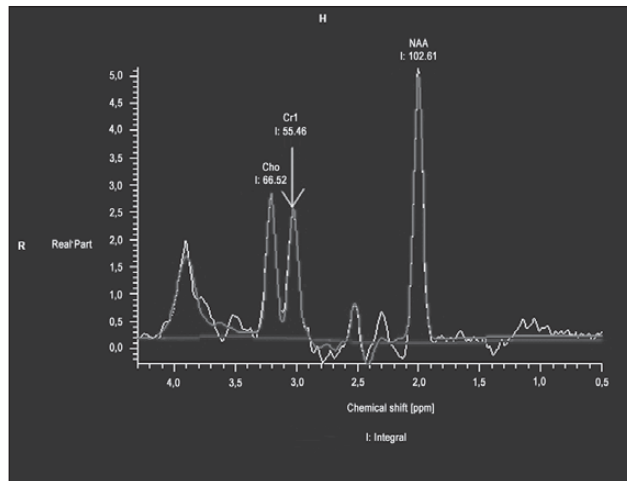
### **Волюметрія головного мозку**

Декілька перехресних досліджень проводили для того, щоб оцінити зміни об'єму мозку у дітей з РС, порівнюючи ці результати зі здоровими особами відповідного віку та статі.

Одне з них продемонструвало просторовий розподіл церебральної атрофії у дітей з РС за допомогою нового підходу: регіонарні об'єми в кожній певній точці мозку обчислювалися та порівнювалися з базою даних контрольної популяції відповідного віку [20].



**Рисунок 4. Результати одновоксельної спектроскопії вогнища у лівій гемісфері мозочка. Співвідношення NAA/Cr1 становить 1,47 (3,83 %), Cho/Cr1 – 2,22 (3,48 %)**



**Рисунок 5. Результати одновоксельної спектроскопії незміненої мозкової речовини у дитини 11 років. Співвідношення NAA/Cr1 становить 1,85 (1,92 %), Cho/Cr1 – 1,2 (2,19 %)**

В іншому дослідженні виявили зменшення об'єму глибокої сірої речовини, зокрема атрофію таламуса, у дітей з РС порівняно з контрольною групою за допомогою воксельної морфометрії для оцінки моделі втрати сірої речовини. Слід зазначити, що не було виявлено відмінностей у нормалізованому об'ємі головного мозку та корі сірої речовини [21].

У дослідженні об'єму мозку з фокусуванням на зоні інтересу було виявлено значне зменшення загального об'єму мозку й таламуса у дітей і підлітків із РС порівняно зі здоровими особами із групи контролю, на додаток до зменшення розмірів голови [22].

На основі довготривалого дослідження автори запропонували такі механізми для пояснення зменшення об'єму мозку у дітей з РС: неспроможність очікуваного для віку росту мозку і подальше прогресуюче зменшення встановленого його об'єму [23].

**Протонна МР-спектроскопія (proton MR spectroscopy, <sup>1</sup>H-MRS)**

<sup>1</sup>H-MRS отримує інформацію від водневих ядер молекул або метаболітів, які наявні у тканинах, і ця інформація про метаболізм має патологічну специфічність. МР-спектри ідентифікуються за їхньою резонансною частотою та виражаються як зсув частоти в частках на мільйон (ppm) відносно еталонного стандарту [24].

Виявлено чотири основні резонанси метаболітів у головному мозку при тривалому time echo (TE):

1. Метильний резонанс тетраметиламінів, особливо холінумісних фосфоліпідів (Cho) при 3,2 ppm.
2. Метильний резонанс креатину (Cr) і фосфокреатину при 3,0 ppm.
3. Метильний резонанс N-ацетилумісних сполук, особливо N-ацетиласпартату (NAA) при 2,0 ppm.
4. Метильний резонанс лактату (Lac) у вигляді дублета при 1,3 ppm (не виявляється в нормальному мозку).

Зміни резонансної інтенсивності Cho можна інтерпретувати як міру мембранних фосфоліпідів, що ви-

вільняються під час активного розпаду мієліну, тоді як підвищення Lac, ймовірно, відображає метаболізм запальних клітин або мітохондріальну дисфункцію нейронів.

NAA синтезується мітохондріями нейронів і локалізується майже виключно в нейронах і нейронних відростках. Зменшення піку NAA може бути наслідком таких змін: зменшення щільності аксонів унаслідок їх втрати при атрофії; мітохондріальна дисфункція в нейронах і аксонах; розрідження NAA є вторинним щодо набряку або клітин, що не містять NAA. У пацієнтів з РС NAA є специфічним маркером цілісності аксонів [24].

Вміст Cr, який відіграє важливу роль в енергетичному обміні та підтримці гомеостазу, найвищий в астроцитах і олігодендроцитах. У дослідженні пацієнтів з РС співвідношення NAA/Cr всередині вокселів зазвичай використовується як індекс цілісності нейронів [24].

Інші метаболіти, наприклад міоїнозитол (пропонований гліальний маркер, ймовірно пов'язаний з мікрогліальною проліферацією), глутамат (утворюється та вивільняється активованими лейкоцитами, макрофагами та мікрогліальними клітинами) і цитрулін, який можна виявити лише за короткий TE, відіграють значну роль у патофізіології запального компонента та механізмах відновлення при РС, а також були запропоновані як маркери метаболічних порушень.

У наступних дослідженнях застосовували <sup>1</sup>H-MRS у дітей з РС.

Висновки, отримані під час першого дослідження із застосуванням <sup>1</sup>H-MRS у дітей з РС, були подібні до результатів, які спостерігалися при РС у дорослих: зниження резонансів NAA та Cr та посилення резонансів Cho та міоїнозитулу всередині уражень [27].

Було проведено дослідження у дітей з РС за допомогою <sup>1</sup>H-MRS з використанням спектрального звуження для ідентифікації цитрулінового резонансу [28]. Пік цитруліну було виявлено в 44 % дітей з РС порівняно з лише 13 % контрольних пацієнтів, яким проводили ней-

ровізуалізацію з приводу болю голови або синкопальних станів. Крім того, пік цитруліну спостерігався як у пошкодженій білій речовині, так і в НВБР [28]. Цитрулінування — це посттрансляційна модифікація основного білка мієліну (ОБМ), за допомогою якої аргінін перетворюється на цитрулін шляхом дезамінування. Підвищене цитрулінування ОБМ зменшує його здатність організувати ліпідні подвійні шари в компактні багаточарові, що призводить до нестабільності мієліну [24].

В іншому дослідженні дітей з гострим розсіяним енцефаломієлітом оцінювали за допомогою  $^1\text{H-MRS}$ , щоб визначити ознаки монофазного ГРЕМ, які могли б відрізнитися від результатів при РС [25]. Автори повідомили про зниження співвідношення міоїнозитол/Сг у дітей з ГРЕМ на відміну від спостережень зростання цього співвідношення всередині уражень, зареєстрованих у пацієнтів із РС. Функціонуючи як осмоліт, зниження міоїнозитулу може вказувати на зменшення регуляторного об'єму, необхідного для зменшення набухання клітин і нормалізації набряку.

У сукупності ці дослідження свідчать про те, що нейродегенеративний аспект патобіології РС має місце у дітей і підлітків із цією хворобою. Крім того, ці результати демонструють, що порушення цілісності білої речовини є поширеним і відбувається на ранніх стадіях захворювання. Декілька досліджень показали, що раннє пошкодження нейронних мереж, що розвиваються, має функціональні наслідки у дітей з РС, зокрема порушення пізнавальної здатності та академічної успішності [24–26].

На сьогодні нами досліджується можливість використання МР-волюметрії та МР-спектроскопії для обстеження дітей. Волюметрия передбачає визначення об'ємів білої та сірої речовини, цереброспінальної рідини, структур головного мозку (базальні ганглії, мозолисте тіло тощо). Об'єми структур нормалізовані до об'єму інтракраніальної поверхні та віку пацієнтів, подані у відсотках. МР-спектроскопія проводиться за методикою одновоксельної спектроскопії svf (single voxel spectroscopy), досліджуємо вміст N-ацетиласпартату, креатину та холінумісних фосфоліпідів. Вимірювання проводяться як в абсолютних величинах, так і у відсотковому співвідношенні речовин, як-от NAA/Cr1, Cho/Cr1.

Як приклад наводимо історію хвороби нашої пацієнтки.

Дівчинка, 10 років. За 2 міс. до обстеження з'явилися перші симптоми — затерпання лівої половини обличчя, парестезія лівої ноги та порушення ходи. Виявлено вогнища демієлінізації в білій речовині, юкстакортикально, перивентрикулярно в правій лобній, тім'яній, скроневій частках, в мозолистому тілі розміром до 5 мм. Найбільші вогнища візуалізуються в лівій скроневій частці та лівій середній мозочковій ніжці з поширенням на ліву гемісферу мозочка (рис. 1–3).

Спектроскопія вогнища у мозочку демонструє зниження рівня N-ацетиласпартату та креатину, підвищення рівня холінумісних фосфоліпідів — співвідношення NAA/Cr1 становить 1,47 (3,83 %), Cho/Cr1 — 2,22 (3,48 %) (рис. 4).

Зниження рівня NAA може свідчити про зменшення щільності аксонів у ділянці дослідження, підвищення рівня Cho — про руйнування мембран під час розпаду мієліну. Загалом збільшення індексу NAA/Cr1 свідчить про порушення цілісності нейронів (цей індекс є маркером їх цілісності). Спектроскопію незміненого головного мозку у дитини 11 років наведено на рис. 5.

## Висновки

Діагностика РС у дітей залишається складною неврологічною проблемою, яка значно полегшена завдяки використанню МРТ. Традиційні методики МРТ є важливими критеріями при встановленні діагнозу РС. Однак традиційні методики МРТ не дозволяють прогнозувати розвиток захворювання та можливу інвалідизацію пацієнтів з РС.

Передові методики МРТ дозволяють зрозуміти ступінь руйнування нейронів при РС завдяки дослідженню архітекτονіки білої та сірої речовини головного мозку. Стандартизування та впровадження їх у клінічну практику дозволять суттєво поліпшити лікувальні тактики ведення дітей з РС.

## Список літератури

1. Міщенко Т.С., Шульга О.Д., Бобрик Н.В., Шульга Л.А. Розсіяний склероз: глобальні перспективи. *Український медичний часопис*. 2014. 3 (101). 84–7.
2. Tenembaum S.N. Pediatric Multiple Sclerosis Distinguishing Clinical and MR Imaging Features. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2017 May. 27(2). 229–50. doi: 10.1016/j.nic.2016.12.007.
3. Бараненко А.Н., Криничная И.П., Тягло Ю.П., Бачурина И.В., Максютя А.В. Рассеянный склероз у детей. *Український медичний часопис*. 2018. 2 (1). 30–4.
4. Jakimovski D., Awan S., Eckert S.P., Farooq O., Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs*. 2022. 36. 45–59. doi: 10.1007/s40263-021-00887-w.
5. Євтушенко С.К., Москаленко М.А. Курсова терапія дітей з розсіяним склерозом з використанням внутрішньовенного імуноглобуліну (Біовен моно). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2014. 4(66). 80–7.
6. Шоробура М.С. Сучасні загальні принципи лікування розсіяного склерозу у дітей. *Львівський клінічний вісник*. 2014. 4 (8). 49–53.
7. Мальцев Д.В. Ассоциация аутоиммунных демиелинизирующих болезней нервной системы с гуморальными иммунодефицитами: новый ключ к пониманию эффективности иммуноглобулинотерапии. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2014. 2(64). 27–31.
8. Fadda G., Brown R.A., Longoni G., Castro D.A., O'Mahony J., Verhey L.H., et al. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018. 2(3). 191–204. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30026-9.
9. Baumann M., Bartels F., Finke C., Adamsbaum C., Hachen Y., Rostasy K., et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 2-Neuroimaging features of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2020. 29. 14–21. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.002.



10. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2010. 163 с.
11. Huppke B., Ellenberger D., Rosewich H., Friede T., Gärtner J., Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur. J. Neurol.* 2014 Mar. 21(3). 441-6. doi: 10.1111/ene.12327.
12. Boesen Spangsborg M., Blinkenberg F., Sellebjerg M. Onset symptoms in paediatric multiple sclerosis. *Dan. Med. J.* 2014 Apr. 61(4). A4800.
13. Meador W. Current and Emerging Therapies for Multiple Sclerosis. *Neurology Rep.* 2014. 7 (1). 24-30.
14. Río J., Comabella M., Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr. Opin. Neurol.* 2011 Jun. 24(3). 230-7. doi: 10.1097/WCO.0b013e328346bf66.
15. Reinhardt K., Weiss S., Rosenbauer J., von Krieset J.G.R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture — new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). *Eur. J. Neurol.* 2014 Apr. 21(4). 654-9. doi: 10.1111/ene.12371.
16. Parmar K., Banwell B.L., Akbar N., Bigi S. Imaging Pediatric Multiple Sclerosis—Challenges and Recent Advances. *Neuropediatrics.* 2018 Jun. 49(3). 165-72. doi: 10.1055/s-0038-1635123.
17. Barraza G., Deiva K., Husson B., Adamsbaum C. Imaging in Pediatric Multiple Sclerosis: An Iconographic Review. *Clin. Neuro-radiol.* 2021 Mar. 31(1). 61-71. doi: 10.1007/s00062-020-00929-8.
18. Lu V.M., Niazi T.N. Pediatric Spinal Cord Diseases. *Pediatr. Rev.* 2021 Sep. 42(9). 486-99. doi: 10.1542/pir.2020-000661.
19. Verhey L.H., Narayanan S., Banwell B. Standardized magnetic resonance imaging acquisition and reporting in pediatric multiple sclerosis. *Neuroimag. Clin. N. Am.* 2013. 23. 217-26.
20. Auber-Broch B., Fonov V., Ghassemi R., et al. Regional brain atrophy in children with multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2011. 58. 409-12.
21. Mesaros S., Rocca M.A., Absinta M., et al. Evidence of thalamic gray matter loss in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2008. 70. 1107-12.
22. Kerbrat A., Aubert-Broche B., Fonov V., et al. Reduced head and brain size for age and disproportionately smaller thalami in childhood onset MS. *Neurology.* 2012. 78. 194-201.
23. Aubert-Broch B., Fonov V., Narayanan S., et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology.* 2014. 83. 2140-6.
24. Verhey L.H., Sled J.G. Advanced magnetic resonance imaging in pediatric multiple sclerosis. *Neuroimag. Clin. N. Am.* 2013. 23. 337-54.
25. Till C., Deotto A., Tipu V., et al. White matter integrity and math performance in pediatric multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport.* 2011. 22. 1005-9.
26. Julian L., Serafin D., Charvet L. et al., Network of Pediatric MS Centers of Excellence. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: results from a United States network. *J. Child Neurol.* 2013. 28. 102-7.
27. Bruhn H., Frahm J., Merboldt K.D., et al. Multiple sclerosis in children: cerebral metabolic alterations monitored by localized proton magnetic resonance spectroscopy in vivo. *Ann. Neurol.* 1992. 32. 140-50.
28. Oguz K.K., Kurne A., Aksu A.O., et al. Assessment of citrullinated myelin by H-MR spectroscopy in early-onset multiple sclerosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009. 30. 716-21.

Отримано/Received 03.07.2023

Рецензовано/Revised 26.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 28.07.2023 ■

**Information about author**

Yuriy Palamarchuk, MD, MBA, head of the radiology department at Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine, Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine e-mail: yuriy.palamarchuk@paraskeva.eu; <https://orcid.org/0009-0006-2099-8172>

Y.O. Palamarchuk

St. Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Modern neuroimaging criteria for diagnosing multiple sclerosis in children**

**Abstract.** The article presents a clinical case of multiple sclerosis (MS) in a 10-year-old female patient, the use of one of the advanced magnetic resonance imaging (MRI) techniques, namely proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS), in the diagnosis of MS. MRI is an integral part of the diagnostic algorithm for patients with multiple sclerosis according to the McDonald criteria, which were last updated in 2017. In addition, MRI allows assessing the course of the disease, serving as a criterion for confirming the aggravation of the pathological process. Although the McDonald criteria are applied in adults, they are also used to diagnose MS in children, and MS in children has its own particularities. The McDonald criteria include traditional (conventional) MRI sequences: T2-weighted images, T1-weighted images, post-contrast T1-weighted images. With the rapid development of MRI, cutting-

edge (advanced) MRI techniques have emerged that allow for a better understanding of changes in the brain matter in MS: brain volumetry, magnetization transfer imaging, cortical imaging, diffusion tensor imaging, 1H-MRS, susceptibility-weighted imaging. In particular, 1H-MRS allows us to assess the degree of white matter integrity by detecting increased resonance of myelin breakdown metabolites. The studies have shown that changes in MS have their own specificity, but there is no consensus on this issue. Currently, there are no agreed guidelines that would include advanced MRI techniques, but we believe they will allow us to better understand the course of MS and to predict the development of the disease. This approach will improve the management of MS in both adults and children and quality of their life.

**Keywords:** multiple sclerosis; children; neuroimaging

УДК 616.831-005.1-053.2

Московко С.П.<sup>1</sup> від імені групи розробників «Локального протоколу — маршруту пацієнта»;  
Височанська Т.Г.<sup>2</sup>, Костенко Т.В.<sup>2</sup>, Височанський О.В.<sup>1,2</sup>, Коробчук Н.В.<sup>2</sup>, Матіюк С.І.<sup>2</sup>,  
Коломієць Т.<sup>2</sup>, Танасієнко Н.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

<sup>2</sup>КНП «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенко ВОР»,  
м. Вінниця, Україна

## Локальні протоколи — маршрути пацієнта з інсультом у нових умовах: позиція, дискусія і практичний приклад

У 2021–2023 роках практично завершено створення пакета нормативних медико-технологічних документів, що регламентують надання допомоги при гострому інсульті на всьому шляху пацієнта — від виявлення випадку, екстреної медичної допомоги (ЕМД), невідкладної діагностики у спеціалізованих відділеннях закладів охорони здоров'я, термінових заходів з лікування, організації догляду в умовах стаціонару і до заходів вторинної профілактики та реабілітації. Ці документи розроблялись за затвердженою методикою групою експертів Державного експертного центру (ДЕЦ) МОЗ України і в основі мають затверджені національні клінічні настанови з усіх питань інсульту (у цьому випадку — офіційно адаптовані Канадські рекомендації з найкращих клінічних практик при інсульті 2021–2022 років). На ґрунті цих всеохоплюючих документів, створених на засадах доказової медицини, розроблені стандарти надання допомоги при геморагічному інсульті, вторинній профілактиці, когнітивних, емоційних порушеннях і синдромі післяінсультної втоми, ішемічному інсульті та реабілітації (останні два — в процесі затвердження). Пакет доповнюється наказами МОЗ щодо стандартизації діяльності ЕМД у випадку інсульту, що максимально гармонізує зусилля всіх ланок у ланцюгу надання допомоги (всі документи доступні на офіційному сайті МОЗ України).

Стандарти надання допомоги стають обов'язковими до виконання й автоматично перетворюються на вимоги Національної служби здоров'я України (НСЗУ) до

відповідних пакетів за програмою медичних гарантій. Тобто вони містять набір індикаторів якості, критеріїв, що стають предметом контролю з боку НСЗУ, і, отже, створюють систему надання допомоги, об'єднуючи окремі заклади охорони здоров'я (ЗОЗ) у розгалужену спроможну мережу. І в цю мережу увійдуть не тільки спеціалізовані підрозділи, що можуть надати необхідну допомогу при інсульті, включно із системним тромболізисом і ендovasкулярними втручаннями, нейрохірургічними маніпуляціями, але й ЕМД, реабілітаційні підрозділи й потужності сімейної медицини, соціальних служб і паліативного догляду. Безперервність ланцюга в перспективі має надати, нарешті, вірогідно обґрунтоване розуміння ситуації з інсульту в Україні, можливість вибрати коригувальні заходи в проблемних місцях і досягнути цілей щодо зменшення тягаря інсульту, які намічені в Програмі ЄС, розробленій на період до 2030 року, до якої офіційно приєдналась Україна.

За останні 10 років зусиллями небайдужих до глобальної проблеми фахівців з інсульту проведена значна робота із залучення широкого загалу спеціалістів (лікарів, які працюють з інсультними пацієнтами, медичних сестер спеціалізованих відділень, фахівців з реабілітаційної медицини тощо) до процесу навчання, підвищення професійного рівня й розвитку навичок у наданні допомоги згідно з найкращими світовими клінічними практиками. Професійні організації, такі як ГО «Українська асоціація боротьби з інсульту» (УАБІ), ГО «Українське товариство інсультної медицини»

(УТИМ), Асоціація нейрохірургів (із секцією ендоскулярного втручання — інтервенційної нейрорадіології) докладають постійних зусиль до згуртування спільноти, імплементації нових знань і формування сучасного клінічного мислення. Неоціненний внесок зробила й міжнародна Ініціатива Angels, яка з 2016 року імплемтує в Україні нові форми донесення навчального матеріалу, досвіду провідних світових клінік і започаткувала симуляційне навчання, практичні тренінги для персоналу, що позначає перехід до нового розуміння терміна «командна робота».

Відтепер у нових умовах створення державних засад системи надання допомоги при інсульті постає питання їх втілення в діяльність кожного підрозділу, залученого до мережі, зокрема останнього кроку — генерації локальних протоколів — маршрутів пацієнта (ЛП-МП), з урахуванням місцевих особливостей, потужностей і структури конкретного закладу, матеріально-технічного забезпечення, кількості та навичок персоналу тощо. І що являє собою ЛП-МП — медичний, адміністративний, юридичний документ: просту компіляцію основних вимог зі стандартів та умов НСЗУ чи щоденне керівництво для роботи персоналу спеціалізованого підрозділу? Це керівництво, яке не лише описує всі процеси в послідовності їх виконання, у ньому також можна знайти відповіді на питання, що постійно виникають, нестандартні ситуації та шляхи їх вирішення тощо.

Останні два роки, передбачаючи зміни, що стаються, у рамках Ініціативи Angels на численних семінарах, тренінгах і вебінарах ми вже почали звертати увагу учасників на цю проблематику. Підкреслювалось, що ЛП-МП не є тільки формально необхідним документом, наявність якого задовольнила б НСЗУ та інші контролюючі органи. Постулювалися основні змістовні компоненти документа і сенси, які в них вкладаються. По-перше, ЛП-МП — це *мана*, у якій прописується фізичний маршрут пересування пацієнта від місця події до лікувального закладу з першою точкою контакту в приміщенні підрозділу нейровізуалізації, де відбувається швидка діагностика, оцінка стану пацієнта й прийняття рішення. У разі, наприклад, вірогідного підтвердження того, що пацієнт з ознаками інсульту знаходиться у межах вікна терапевтичних можливостей і на спіральній комп'ютерній томографії (СКТ) значних порушень не виявлено (оцінка за шкалою ASPECT > 6 балів), можливо на столі СКТ почати термінове лікування (системний тромболізис) за відсутності очевидних протокольних протипоказань.

У будь-якому випадку описується подальше переміщення пацієнта в межах ЗОЗ (інсультний блок, відділення інтенсивної терапії, рентген-операційна чи інше) або переведення його в інший заклад, де є розширені можливості для проведення необхідного лікування, відсутні на сьогодні в цьому закладі. Так само в документі описується подальший рух пацієнта та його умови — у реабілітаційний підрозділ, додому чи до служб паліативного догляду. Усе це вкладається у сенс «мана». І на всьому протязі маршруту акцентується необхідність комунікації: між командою ЕМД і приймаючою лікарнею

(попередження завчасно, пренотифікація), черговим персоналом і радіологами, черговим лікарем і відділеннями, консультантами за необхідності тощо. Комунікація передбачає інформування й обговорення ситуації на кожному етапі, колективне обговорення, особливо на етапі прийняття рішення (діагностичного, терапевтичного чи в разі зміни маршруту в інтересах здоров'я чи життя пацієнта).

Водночас ЛП-МП — це *зміст*: опис процедур, які мають бути проведені в кожній точці маршруту (у термінах стандартних операційних процедур), і вказівки щодо розподілу обов'язків між членами команди (хто і що робить, хто контролює виконання і відповідає за результат). От тут розроблені стандарти (державні) стають у нагоді як джерело інформації, приклад найкращої на сьогодні практики, якої слід максимально намагатись дотримуватись. З практичної точки зору ця частина ЛП-МП не має бути занадто варіабельною і відрізнятися у різних ЗОЗ (на відміну від частини «мана») — стандарт для всіх один. Інша справа — як його написати, враховуючи умовну діаграму з комірками-питаннями, які мають дихотомічне вирішення («якщо — то так», «якщо ні — то робимо так» тощо). Тобто залежно від визначеного характеру мозкової катастрофи (ішемія чи геморагія) подальші дії можуть йти різними шляхами, лікувальна стратегія може визначатись у рамках стандартів за принципом case-by-case, але є процедури, що залишаються загальними для всіх пацієнтів: догляд, контроль функції ковтання, температури і рівня цукру (FESS-протокол), гігієна, харчування і контроль водного балансу, дії у випадку делірію або повторних епілептичних нападів тощо.

Нарешті, і це особливо важливо (!), ЛП-МП — це *таймер*. Виходячи із загального принципу «мозок — це час», незалежно від характеру процесу й реальних часових обставин у пацієнта, у край необхідне максимальне прискорення всіх компонентів надання допомоги: реакції на виявлення особи з ознаками інсульту, виклику ЕМД, транспортування до закладу, діагностики і прийняття рішення щодо самого лікування, догляду і профілактики ускладнень, ранньої реабілітації та контрольованої планованої виписки з призначенням усього пакета заходів вторинної профілактики інсульту.

Це стосується всього процесу, а не обмежується тільки ситуаціями вікна терапевтичних можливостей. Певні дії, виконані вчасно, дають можливість запобігти ускладненням на етапі догляду, стаціонарного перебування, і термін і повнота їх виконання є показником якості надання допомоги.

Ніхто не є досконалим. І завжди є потреба в поліпшенні роботи, якщо ти волієш досягати кращих кінцевих результатів. Але «те, що не можна виміряти, неможливо виправити». Тому точне визначення часу і витрат часу на етапах переміщення і виконання процедур — це можливість оглянути й вимірювати весь процес у цілому і визначати показники якості надання допомоги (у тому числі персоналізовані!). Ключовий момент — саме якість надання допомоги, і в стандартах прописані обов'язкові та бажані критерії якості, а також



індикатори, за якими можна визначити ступінь і рівень якості як в окремих ЗОЗ і підрозділах, так і на окремих територіях відповідальності та в цілому по країні.

І от тепер, з урахуванням усього вищевикладеного, можна сформулювати погляд на ЛП-МП як на великий, розгалужений чек-лист, що охоплює весь процес, організований у конкретному закладі для надання допомоги при інсульті. Відмітки в ньому — що зроблено, коли, ким — відображаються практично в медичній карті стаціонарного пацієнта, яка є, власне, чек-листом, продиктованим вимогами ЛП-МП. Відповідність змісту медичної карти директивному документу має бути якомога повнішою і легко перевірятись, узагальнюватись для оцінки критеріїв якості та висвітлення проблем, що виникають.

Призначення такого інструмента, як чек-лист, — уникнення помилок. Там, де є людський фактор, значно зростають ризики припуститися помилки, пропустивши (чи забувши) якийсь елемент у процедурі. Жоден екіпаж лайнера не почне зліт, не перевіривши за чек-листом усі необхідні послідовні процедури, дії щодо кожного члена команди. Жоден хірург не почне операцію, не перевіривши всі моменти передопераційної підготовки і не проговоривши з персоналом план і тривалість операції, ризики, які, можливо, зустрінуться, і заплановані дії щодо їх усунення (навіть спільна, вголос, перевірка особи пацієнта, якого взяли в операційну, і сторони, на якій буде проводитись втручання, так само важлива, як і техніка операції).

Чек-листи, як система уникання помилок, значно поширені в різних галузях. Є чек-листи, без яких неможливо проводити окремі процедури, як-от тромболітична терапія при ішемічному інсульті: без перевірки всіх пунктів застережень і ризиків, відносних протипоказань неможливо розпочинати процедуру, бо це прямо загрожує життю пацієнта. Або чек-лист догляду за протоколом FESS: без документального підтвердження негативного тесту на ковтання (ким проведений, перевірений і коли це зроблено) введення чогось через рот (вода, їжа, ліки) — пряма загроза ускладненого перебігу й несприятливого результату. Такі чек-листи мають бути затверджені в ЛП-МП, реалізовані в паперовій формі і/або в електронних записах, якщо це прийнятно (до речі, в електронному варіанті значно легше проконтролювати час внесення відомостей до форми, запобігши формальному ставленню до процедур).

Поступово при такій стратегії роботи історія хвороби, медична картка пацієнта почнуть трансформуватись у значно більш інформативний документ, який може аналізуватись з точки зору відповідності ЛП-МП і полегшувати глобальну оцінку якості назагал. Прикладом такого механізму оцінки є європейська (тепер уже всесвітня) ініціатива RES-Q, яка збирає дані щодо практик лікування інсульту з кількох тисяч лікарень у десятках країн. Реєстр складається більш ніж із сотні позицій, які відображають усі моменти, у тому числі часові, у процесі надання допомоги, а також містить дані про кінцевий результат — оцінку функціонального стану пацієнта на 90-й день від початку захворювання

за модифікованою шкалою Rankin (mRS). Ця кінцева точка — квінтесенція оцінки якості роботи, і без неї всі розмови про якість надання допомоги, зусилля в цьому напрямку — суцільне базікання! Усе, про що йшлося вище, є тільки інструментарієм для досягнення кінцевої точки. І, щоб її досягнути, інструментарій повинен бути якісним, дієвим, а ставлення до нього — свідомим.

Є ще один момент, який зазвичай обходять сором'язливо при обговоренні подібних ініціатив, — зміни парадигми, державні стандарти, рамки вимог НСЗУ, зарегульованість державної медицини порівняно з приватним сектором надання послуг тощо. Межі дозволеного... Тонка межа, що відділяє сумлінного виконавця встановлених і прописаних правил від творчої особистості, яка незбагненим чином синтезує моделі діагностичного й лікувального процесів, що в кінцевому результаті приводять до бажаних позитивних наслідків. Це, власне, і називають мистецтвом лікування.

Жодна клінічна настанова і жоден стандарт ведення пацієнта при визначеній патології не згадує про насиченість і деталі застосування лікарських засобів, які присутні на фармацевтичному ринку та мають прописані в інструкціях прямі показання щодо відповідної патології. За невеликим винятком: у випадку ішемічного інсульту — це засіб альтеплаза, що використовується для внутрішньовенної тромболітичної терапії (сам по собі або перед ендovasкулярним втручанням чи під час нього). І в обмежених часових рамках та умовах використання. А переважна частка пацієнтів? Лише спостереження за «природним перебігом захворювання»? І певна симптоматична терапія...

Проте існують засоби, які вже довели свою ефективність, але вперто не визнаються такими, що мають право на застосування за показаннями. Причини невизнання і невключення в рекомендації, стандарти різні — немає включення їх у поточні рекомендації-протоколи провідних країн (хоча в інші клінічні рекомендації вони включені!), або доказова база відносно їх користі й ефективності отримана в країнах, які не можна брати до уваги згідно з постановою, що вийшла колись у нашій країні, або інші, суб'єктивні міркування, які не прийнято відкрито обговорювати.

Між тим, клінічний досвід лікарів, які спробували застосовувати той чи інший засіб і мають схильність його призначати, заслуговує на повагу. Так само, як і дослідження, вже проведені у нашій країні (СТІКс, CARS), з вельми позитивними результатами. І такі дослідження будуть тривати, як би це комусь не подобалось. Кожен отриманий результат може бути оскаржений тільки іншим результатом, отриманим за тією ж методологією, у відкритому змаганні!

Результатом вищезазначеного може бути теза в контексті створення ЛП-МП, що те, що не є забороненим, можна використовувати і, більше того, згадувати в цих самих ЛП-МП як колективну експертну думку фахівців конкретного закладу, які реалізують стандарти, рекомендації та настанови, власні знання і досвід для досягнення найкращого результату. І це є підставою для рішень про закупівлю закладом певних засобів для

забезпечення повноцінного лікування (за умови виконання закупівель за Національним переліком, який, як відомо, дуже обмежений і неповноцінний). Тобто що не заборонено (а візована державою інструкція до лікарського засобу з вказанням конкретних показань є головним аргументом!), то дозволено, і при написанні ЛП-МП немає ніяких обмежень. Головне, щоб ви могли довести свою правоту за кінцевим результатом. А от з чим у нас ще є далеко не вирішені проблеми...

Як приклад реалізації вищевикладених принципів наводимо ЛП-МП конкретного закладу, інсультний підрозділ якого має достатній досвід у роботі та, сподіваємось, справедливо цінується фахівцями в Україні (визнання в європейській спільноті підтверджується численними щорічними нагородами Angels та ESO різ-

ного, у тому числі найвищого, гатунку і результатами єдиного поки що двохетапного аудиту якості надання допомоги (QUICK від ESO, 2018), проведеного в нашій країні).

ЛП-МП КНП «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенко ВОР» для пацієнтів з підозрою на гострий мозковий інсульт оновлено у 2023 р. як раз у зв'язку з новими обставинами, такими як парадигма спроможної мережі, нові медико-технологічні документи, нові принципи фінансування діяльності тощо. Це не типовий протокол, але його зміст і архітектура побудови можуть стати в нагоді іншим закладам, особливо тим, що тільки приєднуються до такої роботи і не мають достатнього досвіду в подібних речах.

*«Затверджено»*

Директор

КНП «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенко ВОР»  
Софія Кучерук  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р.

*«Узгоджено»*

Заступник директора з медичних питань  
за напрямком «Неврологія та нейрохірургія»  
Ігор Грубеляс  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р.

## ЛОКАЛЬНИЙ ПРОТОКОЛ — КЛІНІЧНИЙ МАРШРУТ ПАЦІЄНТА

з надання медичної допомоги пацієнтам з гострим мозковим інсультом в умовах КНП «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. академіка О.І. Ющенко ВОР»

### Загальні положення

1. «Локальний протокол — клінічний маршрут пацієнта» (ЛП-КМП) створений на основі діючих нормативних документів МОЗ України та інших нормативних документів, що регулюють надання медичної допомоги на території України:

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 5 листопада 2020 року № 2524, зареєстрований у Міністерстві юстиції України 22 грудня 2020 року за № 1277/35560, «Про затвердження Єдиного класифікатора попередніх діагнозів для бригад екстреної медичної допомоги»; наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25 вересня 2020 року № 2203, зареєстрований у Міністерстві юстиції України 11 листопада 2020 року за № 1120/35403, «Про затвердження Порядку організації надання медичної допомоги пацієнтам із підозрою на гострий мозковий інсульт у системі екстреної медичної допомоги»; постанова Кабінету Міністрів України від 16 грудня 2020 року № 1271 «Про норматив прибуття бригад екстреної (швидкої) медичної допомоги на місце події», наказ Міністерства охорони здоров'я України від 5 червня 2019 року № 1269 «Про затвердження та впровадження медико-

технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги».

3. Клінічна настанова, заснована на доказах «Надання допомоги при спонтанному внутрішньомозковому крововиливі» (КН 2022-09 від 05.01.2022).

4. Стандарти медичної допомоги «Надання допомоги при спонтанному внутрішньомозковому крововиливі» (ГС 2022-09 від 05.01.2022).

5. Клінічна настанова, заснована на доказах «Вторинна профілактика інсульту» (КН 2022-1967 від 02.11.2022).

6. Стандарти медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту» (ГС 2022-1967 від 02.11.2022).

7. Клінічна настанова, заснована на доказах «Настрій, когніція та відчуття втоми/знесилення після інсульту» (КН 2023-1163 від 27.06.2023).

8. Стандарт медичної допомоги «Когнітивні та психологічні розлади після інсульту» (СМД 2023-1163 від 27.06.2023).

9. Клінічна настанова, заснована на доказах «Ішемічний інсульт» і Стандарт медичної допомоги «Надання допомоги при ішемічному інсульті (в стадії затвердження наказом МОЗ).

## Організаційне та матеріально-технічне забезпечення

Надання допомоги при гострому мозковому інсульті в КНП «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. академіка О.І. Ющенка ВОР» забезпечується спеціалізованим відділенням гострого мозкового інсульту (№ 22) з блоком інтенсивної терапії та нагляду (Stroke Unit) на 12 ліжок, відділенням анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ, реанімаційне) на 12 ліжок, нейрохірургічним відділенням (обласне) і відділенням ранньої реабілітації інсультних пацієнтів (№ 5) на 40 ліжок.

Комплексну допомогу пацієнтам забезпечують лікарі-консультанти — кардіолог, ендокринолог, терапевт, логопед — лікар терапії мовлення, окуліст, лікарі фізичної реабілітаційної медицини, лікарі функціональної діагностики тощо.

Потреби в невідкладній нейровізуалізації забезпечують на сьогодні приватні структури (СКТ і МРТ), з якими укладено відповідні угоди.

Технічне оснащення відповідає вимогам НСЗУ для умов пакета надання допомоги при інсульті.

Служба забезпечує сервіс 24 години на добу, 7 днів на тиждень.

## Послідовність та алгоритм дій персоналу при наданні допомоги пацієнтам з гострим інсультом

1. Повідомлення про випадок («підозра на інсульт») зазвичай надходить від служби екстреної медичної допомоги з території області (згідно з директивним обласним маршрутом пацієнта і розподілом зон відповідальності між спеціалізованими ЗОЗ). Виклик надходить на цілодобовий безкоштовний телефонний номер (+38.....), який знаходиться в користуванні чергового лікаря. Альтернативно припускається самозвернення, коли пацієнта доправляють родичі власним транспортом.

2. Черговий лікар, користуючись чек-листом, з'ясовує в члена бригади ЕМД (або іншого медичного працівника, який знаходиться поряд з пацієнтом) обставини випадку і занотовує основні важливі параметри й показники:

- ПІБ постраждалого;
- вік і стать;
- локацію;
- обставини випадку;
- точний час початку симптомів або час, коли пацієнта востаннє бачили без симптомів інсульту;
- визначені симптоми інсульту і стан на поточний момент;
- стан свідомості;
- артеріальний тиск та інші вітальні функції (серцевий ритм тощо);
- важливі анамнестичні відомості (хронічні захворювання, прийом ліків, особливо антикоагулянти, останній час прийому ліків тощо);
- можливість транспортування до відділення і планований час прибуття;

— наявність супроводжуючого (родичі чи близькі люди).

3. Надаючи дозвіл на транспортування пацієнта, черговий лікар скеровує бригаду ЕМД до служби нейровізуалізації і ставить до відома персонал СКТ, узгоджує час прибуття пацієнта.

4. Протягом виконання маршруту пацієнта черговий лікар підтримує періодично зв'язок з бригадою ЕМД, з'ясовуючи зміну стану, динаміку вітальних функцій, а також проводить дослідження вірогідності ураження великої судини мозку за шкалою RACE і вірогідності масивного внутрішньочерепного крововиливу (за ригідністю підвищеного артеріального тиску, періодичним блюванням, прогресивним погіршенням стану свідомості, негативною динамікою неврологічного дефіциту тощо).

5. Пацієнти, які потрапляють у вікно терапевтичних можливостей (до 4,5 годин з моменту початку симптомів інсульту), зустрічаються черговим лікарем на СКТ у момент прибуття. Тут оцінюється неврологічний стан пацієнта (за короткою шкалою NIHSS і ШКГ), стан вітальних функцій (артеріальний тиск, ритм серцевих скорочень, частота дихання, температура, рівень цукру крові за швидким тестом — вимірювання виконує медична сестра). На ці процедури виділяється не більше ніж 5–7 хвилин, після цього виконується СКТ-дослідження головного мозку.

6. З моменту надходження пацієнта на СКТ заповнюється чек-лист внутрішньолікарняного маршруту пацієнта (*додаток 1*), у якому вказується точний час прибуття, результати попереднього огляду й оцінки неврологічного стану, вітальні функції, час початку нейровізуалізації та її результати, оцінка можливості проведення внутрішньовенного тромболізу і проведення короткого інформування родичів чи представників пацієнта про його стан і плановане лікування (за процедурою прийняття рішення при невідкладних станах: рішення лікаря, який бере на себе відповідальність за всі дії, що є необхідними в обставинах, що склалися; формальна згода родичів чи представників, які не можуть пред'явити юридично підтверджених повноважень (опікунство тощо), не є потрібною).

7. Під час виконання СКТ-дослідження (до 3–5 хвилин) черговий лікар переглядає разом з радіологом чи рентген-лаборантом послідовні скани мозку й оцінює стан, характер і ступінь його пошкодження. Після виключення геморагічного характеру інсульту ішемічне ураження оцінюється за шкалою ASPECTS.

8. Варіанти можливих подальших дій:

А. При виявленні ознак геморагічного характеру інсульту (спонтанний ВМК) черговий лікар телефонуює черговому нейрохірургу й організовує невідкладну консультацію пацієнта (термін початку огляду — до 30 хвилин). Пацієнт у цей час транспортується до відділення (інсультний блок), якщо він знаходиться у стані, що оцінюється лікарем як стабільний, не потребує корекції вітальних функцій і має рівень свідомості > або = 12 балам за ШКГ.



Пацієнти зі зниженим рівнем свідомості (< 12 балів за ШКГ) або таким, що знижується, психомоторним збудженням (делірієм), такі, які потребують корекції вітальних функцій і яким передбачається термінове нейрохірургічне втручання (об'єм ВМК > 30 см<sup>3</sup>, інфратенторіальна локалізація ВМК), госпіталізуються до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (де й оглядаються нейрохірургом).

Усі дані нейровізуалізації (об'єм гематоми, її локалізація, ступінь перифокального набряку і мас-ефект, проникнення в шлуночки мозку тощо) разом з клінічними критеріями щодо місця госпіталізації заносяться в чек-лист з відміткою точного часу прийняття рішення.

В. У разі виключення ВМК за даними СКТ і встановлення вірогідної шемічної причини розвитку симптомів гострого інсульту для пацієнтів, які знаходяться у вікні терапевтичних можливостей (до 4,5 годин від моменту розвитку симптомів інсульту або з моменту, коли пацієнта бачили або чули без ознак гострих неврологічних порушень), може бути прийняте рішення про невідкладну вТЛТ препаратом Актилізе. Для цього оцінюються дані СКТ за шкалою ASPECTS, і при оцінці 6 (інвалідизуючий інсульт — афазія, грубий геміпарез) і більше балів розпочинається процедура вТЛТ.

Лікар проводить повну оцінку протипоказань до процедури за чек-листом (додаток 2), розраховує дозу препарату (додаток 3), дозу болюсного введення (10 %), і медична сестра розводить препарат, вводить вказану дозу болюсу (повторюючи вголос вказану цифру лікарем) і налагоджує введення залишкової дози за допомогою інфузомата. Пацієнт транспортується до інсультного блоку, і подальше спостереження ведеться за чек-листом (додаток 4) наступні 24 години.

С. Альтернативно пацієнти, які підпадають під вищевказані критерії вТЛТ, але в яких артеріальний тиск виходить за межі, припустимі для проведення процедури (> 185/105 мм рт.ст.), спочатку транспортується до інсультного блоку, а вже на місці проводяться заходи зі зниження артеріального тиску (в/в ебрантил) з наступним проведенням процедури вТЛТ, якщо немає протипоказань і це можливо.

Д. У пацієнтів, у яких точний час розвитку симптомів інсульту неможливо встановити або симптоми з'явилися після сну, вТЛТ, заснована на результатах безконтрастної СКТ, зазвичай не проводиться. Винятки розглядаються за сукупності факторів, у конкретних випадках, як правило, консиліумом. **Примітка:** на даний час можливості СКТ-апарата, що використовується, обмежені в сенсі проведення рутинного розширеного обстеження (СКТ-ангіографія, перфузійне/дифузійне дослідження).

9. Пацієнти, які прибувають на госпіталізацію очевидно за межами вікна терапевтичних можливостей, упродовж процедури пренотифікації скеровуються черговим лікарем на СКТ, після чого госпіталізуються до інсультного блоку чи відділення інтенсивної терапії за алгоритмом, описаним вище. Дані СКТ передаються черговому лікарю.

10. Після вступу до відділення черговий лікар або призначений лікуючий лікар (у робочий час з понеділка по п'ятницю) проводить детальне обстеження стану пацієнта, встановлює діагноз і розробляє план лікування, догляду і ранньої реабілітації та інформує родичів чи супроводжуючих, представників пацієнта про стан речей. На цьому етапі лікар може запропонувати родичам купити в аптеці деякі препарати чи засоби догляду, які необхідні для досягнення найкращого можливого результату лікування, але відсутні на поточний момент у відділенні (не входять в обов'язкові закупки згідно з Національним переліком, не закуплені за кошти лікарні тощо). Лікар повинен обґрунтувати пропозицію, пояснивши можливі переваги й ризики лікування, і рішення приймається на основі добровільної та інформованої згоди. Факт пропозиції та згода представників пацієнта документуються в історії хвороби (медичній карті стаціонарного пацієнта) за підписами лікаря і представника пацієнта з указуванням дати і точного часу.

## Ведення пацієнта з гострим інсультом в умовах інсультного блоку

Загальні принципи організації догляду:

1. Ведення пацієнта, який госпіталізований до інсультного блоку, зазвичай виконується лікуючим лікарем, якого призначає завідувач відділення, після першого огляду й діагностики, що проводяться черговим лікарем.

2. Ведення пацієнта в стаціонарі (лікування і догляд, профілактика ускладнень тощо) відповідає поточним галузевим стандартам, затвердженим МОЗ України.

3. Медична карта стаціонарного пацієнта є основним документом, що містить усю інформацію про пацієнта, випадок і його обставини, клінічні оцінки стану й дані лабораторних та інструментальних досліджень. Карта містить усі чек-листи, які використовувалися упродовж процесу проходження пацієнтом лікування, і включає чек-листи оцінок неврологічного дефіциту за NIHSS (з можливістю фіксації динаміки) (додаток 5), чек-листи переліку основних факторів ризику повторного інсульту і важливих для прогнозу коморбідних супутніх станів (додаток 6), чек-листи оцінки функціонального стану пацієнта на момент виписки за mRS (додаток 7) і чек-лист призначень компонентів вторинної профілактики на момент виписки пацієнта зі стаціонару (додаток 8).

4. Питання лікування (медикаментозний супровід гострого періоду інсульту): прийняття рішення про застосування того чи іншого терапевтичного середника є абсолютною прерогативою лікуючого лікаря (як і чергового лікаря, якщо мова йде про термінове призначення препаратів, спроможних патогенетично вплинути на перебіг процесів при ішемії мозку). Найчастіші стратегії супутнього лікування, які довели свою ефективність, — застосування Ксаврону 30 мг двічі на добу в/в краплинно з метою якомога більш раннього блокування патологічного накопичення ак-

тивних кисневих перекисних радикалів та контролю цього процесу протягом періоду перебування в стаціонарі (в ідеалі — продовження рекомендованого курсу до 14 днів для повноцінного ефекту). Така додаткова терапія також зменшує ризик післяшлемічного набряку. З метою підсилення потенціалу наступної реабілітації можливо застосування Церебролізину 30 мл в/в краплинно. Тривалість лікування — 21 день, згідно з існуючими клінічними рекомендаціями, прийнятими у низці розвинених країн. Але така терапія завжди має супроводжуватись ретельним процесом фізичної реабілітації. Обидві стратегії можуть починатися як одразу після проведення процедур реканалізації, так і у пацієнтів, що госпіталізовані за межами терапевтичного вікна. Досвід, набутий в інсультному блоці, та участь у клінічних дослідженнях дозволяють обґрунтувати таку лікувальну стратегію.

5. Будь-яке інше терапевтичне призначення зумовлюється потребами компенсації супутньої патології, у тому числі за рекомендаціями лікарів-консультантів.

6. Медсестринський догляд концентрується передусім на принципах протоколу FESS (контроль ковтання, рівня глюкози й температури тіла). Діагностична активність відзначається в чек-листі медичної сестри протягом усього періоду перебування пацієнта в стаціонарі та контролюється лікуючим лікарем і фахівцем з терапії мовлення (ковтання).

7. Виконання лікарських призначень, окремі процедури з догляду, і особливо ті, що стосуються режиму активації з подальшою ранньою реабілітацією, прописуються в листі спостереження (процедурний лист) лікуючим лікарем з указуванням частоти виконання, послідовністю і змістом. Кожна процедура має свій цифровий код у списку (додаток 9), і медична сестра ставить відмітку про виконання за кожним кодом.

8. Контроль виконання і якості роботи середнього і молодшого медичного персоналу покладається на старшу медичну сестру і старшу медсестру по зміні (призначається завідувачем відділення на ротатійній основі).

9. Контроль якості лікування та оцінка результатів лікування в інсультному блоці проводиться на основі щоденних і щотижневих обходів (за участю завідувача кафедри нервових хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова професора Сергія Московка і лікарів-інтернів), щотижневої клінічної конференції та щомісячних і щоквартальних робочих підсумкових нарад. Дані пацієнтів вводяться в міжнародний реєстр інсульту RES-Q, за результатами якого визначаються контрольні показники якості роботи всього підрозділу і можуть порівнюватись в динаміці з аналогічними закладами і підрозділами в Україні та світі.

10. Система безперервної освіти для персоналу (як лікарів, так і медичних сестер) включає участь в освітніх форумах (on-line і off-line), вивчення й обговорення нормативних документів (діючі стандарти та клінічні настанови з питань інсульту, накази ДОЗ і

МОЗ), поточної наукової літератури, оприлюднення та публікації власних результатів, методологічно-просвітницьку допомогу медичним працівникам інших закладів області.

## Виписка пацієнта зі стаціонару

Процес контрольованої виписки пацієнта зі стаціонару починається з моменту його вступу і має на меті повноцінне обстеження й діагностику, максимально можливе адекватне лікування і стабілізацію соматичного й неврологічного стану, ранню активацію з елементами ранньої реабілітації, визначення факторів ризику повторного інсульту і призначення повноцінних заходів вторинної профілактики, встановлення прогнозу і формування плану подальшої реабілітації.

Маршрути виписки залежно від функціонального стану пацієнта і наявних супутніх патологічних станів (у фазі декомпенсації) можуть бути такими:

- виписка додому під нагляд сімейного лікаря і невролога;
- переведення до відділення ранньої реабілітації (відділення № 5);
- переведення до іншого закладу реабілітації;
- переведення до іншого ЗОЗ для продовження лікування (за соматичним станом);
- переведення до закладу паліативної допомоги.

Оскільки доволі значна кількість пацієнтів, які перенесли інсульт середнього або важкого ступеня, певний час після стабілізації стану не спроможні до повноцінного сприйняття процедур реабілітації (когнітивний післяінсультний дефіцит, неповний контроль тіла і нездатність до елементарного догляду за собою, підтримання і зміни пози тощо), направлення на реабілітацію може бути відтерміновано на певний період (тижні — 1–2 місяці). Такі пацієнти, як правило, за погодженням з родичами виписуються додому під домашній нагляд. Рішення про термін початку і місце проведення реабілітації приймає невролог за місцем проживання з можливою участю лікуючого лікаря при повторній консультації.

При виписці формується виписний епікриз, який містить всі дані про випадок, проведене лікування, отримані результати лабораторних та інструментальних обстежень, формулювання повного діагнозу (з указуванням типу й підтипу інсульту), рекомендацій щодо вторинної профілактики (антиагреганти/антикоагулянти, антигіпертензивна терапія, статини) і корекції післяінсультних когнітивних, емоційних розладів тощо.

При виписці проводиться бесіда лікуючого лікаря з родичами пацієнта з роз'ясненням усіх моментів, що стосуються його стану й прогнозу, змісту і необхідності подальшого лікування і дотримання рекомендацій щодо вторинної профілактики. Узгоджується час дзвінка до родичів чи пацієнта на 90-й день від моменту захворювання для встановлення його функціонального стану — кінцевого результату лікування (за mRS).

*Додатки (приклад чек-листів) знаходяться у редакції і можуть бути надані за запитом. ■*

UDC 616-006.484.03

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.5.2023.1015>

Dipak Chaulagain, V. Smolanka, A. Smolanka, T. Havryliv  
Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University,  
Uzhhorod, Ukraine

## Advancements in surgical management of glioblastoma: current trends and promising future directions

**Abstract.** Glioblastoma (GBM) is the most common and malignant adult brain tumor. Despite substantial study and surgical advancements, the prognosis remains poor, demanding ongoing research of the current trends and potential surgical therapy. This abstract summarizes GBM surgical developments and future directions. GBM is treated with maximal safe resection, adjuvant radiation, and chemotherapy. Tumor penetration into eloquent brain areas often complicates surgical excision. Functional brain mapping and intraoperative imaging have increase safe resection. Awake craniotomy and intraoperative fluorescence-guided surgery may help remove more tumor. GBM surgery now incorporates molecular and genetic data. Molecular profiling helps discover mutations and genetic changes for tailored treatment. Immunotherapies and targeted therapies have the potential to enhance treatment outcomes for patients diagnosed with GBM. Precision medicine, which involves tailoring cancer treatments to each patient's unique characteristics, is expected to play a pivotal role in future research endeavors. Nanotechnology and drug delivery devices offer the opportunity to optimize the delivery of anti-tumor drugs, potentially improving their efficacy. Artificial intelligence and machine learning in preoperative planning and intraoperative decision-making should improve surgical results. Current trends in GBM surgery include maximizing safe resection using advanced mapping and imaging techniques, incorporating molecular information for personalized treatment, and investigating targeted therapies and immunotherapies. The future of GBM surgery lies in the integration of precision medicine, nanotechnology, and artificial intelligence. By adopting these innovations, the surgical management of GBM may experience significant improvements, leading to better patient outcomes and an increase in life quality.

**Keywords:** glioblastoma; current trends; surgical management

### 1. Introduction

Glioblastoma (GBM) is an extremely aggressive brain tumor that is responsible for about half of all primary cerebral malignancies. Patients with GBM still have a poor prognosis, despite significant therapy advances. Because of the tumor's infiltrative nature, GBM surgery is notoriously difficult to successfully perform. The extent of tumor mass removed during surgical excision is positively correlated with higher survival rates in patients diagnosed with GBM, a highly malignant brain tumor characterized by high recurrence rates, and high invasiveness. Neurosurgeons have consistent trouble identifying tumor borders using only their

eyes. Hence, intraoperative characterization of tumor and normal brain tissue and stimulation-based functional paradigms have recently been included into surgical methods for GBM excision. This article aims to provide a thorough examination of recent developments in GBM surgery and to speculate on possible future actions in this field.

### 2. Glioblastoma surgery trends

#### 2.1. Maximal safe resection

GBM surgery is still mostly maximal safe resection that helps removes as much tumor as possible without affecting brain function. GBM survival is strongly correlated

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

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

For correspondence: Dipak Chaulagain, Department of Neurosurgery, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Kapushanska st., 24, Uzhhorod, 88018, Ukraine; e-mail: neurodipak@gmail.com, phone: +38 (050)561 90 18

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



with resection extent. A meta-analysis of 37 trials with approximately 41,000 patients found that gross total resection (GTR) decreased mortality by 21 % compared to partial resection (relative risk (RR) = 0.79, 95% confidence interval (CI) 0.75–0.84,  $p < 0.001$ ) [1].

A retrospective examination of 342 elderly GBM patients found that GTR and adjuvant combination radio- and chemotherapy increase survival. Modern microsurgical dissection procedures and equipment can safely maintain short-term quality of life in GBM patients [2–5]. IDH-wild-type glioblastoma (de novo) constitutes 90 % of EGFR/TERT/MGMT-associated GBMs. ATRX and TP53 mutations increase survival by 10 %. Resection improves histology, tumor genotyping, and cytoreduction. Using carmustine polymer wafers in the tumor cavity is possible [6].

Resection of more than 89 % of tumor volume increases prognosis. GTR increases 1-year, 2-year, and progression-free survival by 61, 19, and 51 %, respectively, compared to subtotal resection. GTR should be explored for all newly diagnosed GBM patients. Contrast-enhanced T1 magnetic resonance imaging (MRI) shows tumor cell have spread. T2 MRI or FLAIR abnormality removal increased median survival time from 9.8 to 15.2 months ( $p < 0.001$ ) [2].

A meta-analysis and comprehensive review found that a combined relative risk (RR) for overall survival (OS) at 12 months is 1.25 with a number needed to treat (NNT) of 6, and at 24 months RR is 1.59 with NNT of 9. Extent of surgical resection slightly but statistically correlates with GBM patients' overall survival [7]. Butterfly GBM surgery outperforms biopsy at 6 months [8]. Awake craniotomy, intraoperative MRI (iMRI), and fluorescence-guided surgery (FGS) have been shown to optimize tumor visualization during surgical intervention, enabling a more precise delineation and, consequently, an increased tumor size for resection.

## 2.2. MRI intraoperatively

Surgeons can monitor tissue damage and complete removal with iMRI. iMRI substantially enhanced tissue removal during surgery (odds ratio (OR) = 2.47, 95% CI 1.77–3.45,  $p = 0.001$ ) [9]. iMRI does not improve GBM survival [10]. Improved intraoperative imaging provides GTR in almost 80 % of cohorts with better or stable functional status [11].

## 2.3. Fluorescence-guided surgery

During surgery, FGS uses 5-aminolevulinic acid (5-ALA) to view the tumor. FGS substantially increased resection (OR = 2.79, 95% CI 2.01–3.88,  $p < 0.001$ ) in a meta-analysis of 11 investigations including 1,136 patients [12]. The 5-ALA group had more GTR patients (65 vs. 36 %,  $p < 0.0001$ ) and improved progression-free survival (RR = 0.63, 95% CI 0.45–0.88,  $p = 0.007$ ) but not OS [13].

## 2.4. Awake craniotomy

Awake craniotomy preserves neurosurgical function after tumor removal from eloquent brain areas. A meta-analysis of 17 studies including 727 patients found that awake craniotomy improved resection (OR = 2.70, 95% CI 1.69–4.32,

$p = 0.001$ ). Awake craniotomy does not improve GBM survival. Awake craniotomy was used for 75 % of gross total resections [14].

## 2.5. Methods

Combining techniques to increase resection has been studied extensively. A prospective investigation found that iMRI and FGS dramatically enhance resection size [15, 16].

## 2.6. Recurrence

Younger patients with healthy performance status can still undergo GTR for recurrence (DIRECTOR trial subgroup analysis) [6]. Re-operation is recommended for senior recurrent GBM patients with good performance [17].

## 2.7. Proof

Current GBM resection evidence [18, 19]: level II — 6.6 %, III — 65.8 %, IV — 10.8 %, and V — 16.8 %.

Maximal cytoreductive surgery in newly diagnosed supratentorial glioblastoma — level 2.

Based on medical comorbidities, functional level, and tumor location, biopsy, subtotal, or gross total resection is recommended — level 3.

Cytoreductive surgery in butterfly and elderly newly diagnosed glioblastomas — level 3.

Advanced intraoperative guiding in level 3 — cytoreduction.

## 2.8. Precision medicine

This emerging field of medicine tailors patients' care to their genetic and molecular makeup. Genomes and proteomics have found many GBM genetic subtypes with varied clinical characteristics and treatment responses. Precision medicine helps surgeons choose surgeries based on a patient's genetic profile.

Glioblastoma mutations may now be addressed thanks to genomic sequencing. Drugs targeting IDH1 gene alterations, seen in a subpopulation of glioblastomas, are being tested in clinical trials [20].

## 2.9. Immunotherapy

Immunotherapy uses the body's defense to treat GBM. GBM immunotherapy includes checkpoint inhibitors, CAR T-cell therapy, and cancer vaccines and is promising. Nivolumab and pembrolizumab early clinical studies showed promising results. CAR T-cell therapy, which genetically engineers immune cells to target tumor cells, is being studied for glioblastoma [21].

## 2.10. Tumor-treating fields

Tumor-treating fields impair cell division and reduce tumor growth by applying low-intensity electrical fields to the scalp; improve glioblastoma survival rates when used with therapy [22].

## 2.11. Liquid biopsies

It analyzes tumor DNA in the blood. This approach may disclose the tumor's genetic makeup and treatment response. Liquid biopsy is being studied for monitoring glioblastoma treatment responses and relapses [23].

## 2.12. Supportive care

Glioblastoma patients should get palliative care and symptom management. Palliative care helps patients and their families live longer [24].

Individualized treatment strategies, immunotherapy, tumor-treating fields, and palliative care improve survival rates in glioblastoma.

## 3. Future glioblastoma surgery

Despite surgical advances, GBM patients have a median survival of 15 months. Hence, novel approaches are needed to improve surgical outcomes and patient survival. These are future GBM surgical concepts.

In a network meta-analysis of recurrent GBM patients, most bevacizumab-based treatments increased progression-free survival. OS was not treatment-related [25]. Active immunotherapy may increase GBM survival [26]. Currently, there are no approved phase III oncolytic viruses for cancer treatment. There have been no reported fatalities due to encephalitis associated with oncolytic virus therapy. Despite three late-stage clinical studies, the Food and Drug Administration has not yet authorized viral gene therapy for medical use. Particular caution is necessary when dealing with suicide-predisposing genes in gene therapy approaches [27].

### 3.1. Robotic surgery

Robotic surgery solely benefits neurosurgery, it improves precision, vision, and dexterity. Robotic technology may maximize GBM removal while decreasing collateral damage to healthy tissue during GBM surgery. Upcoming projects include targeting genetic heterogeneity with personalized medicine, developing new adjuvant drugs, and improving GBM surgery to better detect tumor margins.

### 3.2. Targeted therapies

As we learn more about glioblastoma chemical pathways, targeted drugs that selectively disrupt them seem tempting. The tumor microenvironment, immune system, and IDH1 inhibitors are targeted.

### 3.3. Nanotechnology

It is tiny engineering (1–100 nanometers). Nanoparticles may target particular cells or areas, making them intriguing for drug delivery and imaging. Nanoparticles can help GBM surgeons discover and target tumor cells. Nanotechnology can directly deliver drugs to malignant cells via small particles or devices. This approach reduces adverse effects of chemotherapy and radiation therapy. Nanotechnology-based glioblastoma therapies are under development [29].

### 3.4. Gene therapy

Vectors like genetically modified viruses deliver therapeutic genes to malignant cells. This approach targets tumor genetic abnormalities and induces an immune response. Glioblastoma gene therapy is being studied [30].

### 3.5. Artificial intelligence

It uses machine learning algorithms to filter through masses of data to find insights that might help build new medicines and predict their efficacy. Artificial intelligence is

being used to identify new therapeutic targets, treatment response predictability, and individuals who may benefit from certain drugs [31].

## 3.6. Patient-derived models

Patient-derived xenografts and organoids are becoming increasingly important for therapy discovery and assessment. These models better represent the complex biology of the tumor and its environment, allowing for targeted medication testing [20].

## 4. Conclusions

Glioblastoma surgery is becoming increasingly individualized and multimodal. Imaging, surgical instruments, and intraoperative monitoring have greatly increased tumor excision while reducing brain tissue injury. Functional mapping and awake craniotomy improve tumor targeting and brain function preservation. Fluorescence-guided surgery and intraoperative imaging have enhanced glioblastoma visibility and resection, improving outcomes. Molecular biomarkers including IDH mutation status and MGMT promoter methylation have enabled focused medicines and tailored treatment regimens. Glioblastoma remains aggressive and difficult despite these advances. Surgical treatment of glioblastoma will continue to improve and explore new methods. Precision medicine and molecular profiling may inform surgical decision-making in the future. Surgeons can target particular molecular changes and signaling pathways in some cancers by assessing their genetic and molecular properties. This may improve outcomes. Minimally invasive and non-invasive surgery are promising avenues. Focused ultrasound, laser interstitial thermal therapy, and nanotechnology-based methods can selectively ablate tumor cells while sparing healthy brain tissue. These methods lessen surgical trauma, recuperation time, and quality of life. Immunotherapy using checkpoint inhibitors and tailored cancer vaccines may improve the immune system's capacity to detect and kill glioblastoma cells. These methods may work synergistically with surgery to improve patient outcomes.

In conclusion, glioblastoma surgery now uses improved imaging, surgical methods, and molecular analysis to tailor treatment. Nevertheless, future glioblastoma surgery will emphasize precision medicine, minimally invasive procedures, and immunotherapy to improve outcomes and our understanding of this deadly illness.

## References

1. Brown T.J. et al. Association of the Extent of Resection with Survival in Glioblastoma: a Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2016. 2(11). 1460-1469. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373.
2. Wang L., Liang B., Li Y.I. et al. What is the advance of extent of resection in glioblastoma surgical treatment — a systematic review. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2019. 5. 2. doi: 10.1186/s41016-018-0150-7.
3. Li Yao et al. A systematic review of multifocal and multicentric glioblastoma. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the*

- Neurosurgical Society of Australasia. 2021. 83. 71-76. doi: 10.1016/j.jocn.2020.11.025.
4. Heiland D.H. et al. One decade of glioblastoma multiforme surgery in 342 elderly patients: what have we learned? *Journal of Neurooncology*. 2018. 140(2). 385-391. doi: 10.1007/s11060-018-2964-8.
  5. Mühlbauer M. et al. Microsurgery for glioblastoma preserves short-term quality of life both in functionally impaired and independent patients. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2002. 114(19-20). 866-73.
  6. Tan A.C., Ashley D.M., López G.Y., Malinjak M., Friedman H.S., Khasraw M. Management of glioblastoma: state of the art and future directions. *CA Cancer J. Clin.* 2020. 70. 299-312. doi: 10.3322/caac.21613.
  7. Revilla-Pacheco F., Rodríguez-Salgado P., Barrera-Ramírez M., Morales-Ruiz M.P., Loyo-Varela M. et al. Extent of resection and survival in patients with glioblastoma multiforme: systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021 Jun 25. 100(25). e26432. doi: 10.1097/MD.00000000000026432.
  8. Chojak R., Koźba-Gosztyła M., Słychan K. et al. Impact of surgical resection of butterfly glioblastoma on survival: a meta-analysis based on comparative studies. *Sci. Rep.* 2021. 11. 13934. doi: 10.1038/s41598-021-93441-z.
  9. Wach J. et al. Intraoperative MRI-guided Resection in Pediatric Brain Tumor Surgery: A Meta-analysis of Extent of Resection and Safety Outcomes. *Journal of Neurological Surgery. Part A. Central European Neurosurgery*. 2021. 82(1). 64-74. doi: 10.1055/s-0040-1714413.
  10. Bernstock J.D. et al. Standard clinical approaches and emerging modalities for glioblastoma imaging. *Neurooncology Advances*. 2022 May 26. 4(1). vdac080. doi: 10.1093/naajnl/vdac080.
  11. Bonosi L., Marrone S., Benigno U.E., Buscemi F., Musso S. et al. Maximal Safe Resection in Glioblastoma Surgery: A Systematic Review of Advanced Intraoperative Image-Guided Techniques. *Brain Sci*. 2023. 13. 216. doi: 10.3390/brainsci13020216.
  12. Hadjipanayis C.G. et al. What is the Surgical Benefit of Utilizing 5-Aminolevulinic Acid for Fluorescence-Guided Surgery of Malignant Gliomas? *Neurosurgery*. 2015. 77(5). 663-73. doi: 10.1227/NEU.0000000000000929.
  13. Ahrens L.C. et al. Effect of 5-Aminolevulinic Acid and Sodium Fluorescein on the Extent of Resection in High-Grade Gliomas and Brain Metastasis. *Cancers*. 2022 Jan 26. 14(3). 617. doi: 10.3390/cancers14030617.
  14. Zhang J.J.Y., Lee K.S., Voisin M.R., Hervey-Jumper S.L., Berger M.S., Zadeh G. Awake craniotomy for resection of supratentorial glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncology Advances*. 2020. 2(1). vdaa111. doi: 10.1093/naajnl/vdaa111.
  15. Garzon-Muvdi T. et al. Intraoperative imaging techniques for glioma surgery. *Future Oncology (London, England)*. 2017. 13(19). 1731-1745. doi: 10.2217/fon-2017-0092.
  16. Senft C. et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2011. 12(11). 997-1003. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70196-6.
  17. Hanuman Prasad Prajapati, Deepak Kumar Singh. Recurrent glioblastoma in elderly: options and decision for the treatment. *Surg. Neurol. Int.* 2022. 13. 397.
  18. Manrique-Guzmán S., Herrada-Pineda T., Revilla-Pacheco F. Surgical Management of Glioblastoma. In: *De Vleeschouwer S., ed. Glioblastoma [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Sep 27. Ch. 12. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469999. doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch12.*
  19. Domino J.S., Ormond D.R., Germano I.M. et al. Cytoreductive surgery in the management of newly diagnosed glioblastoma in adults: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline update. *J. Neurooncol.* 2020. 150. 121-142. doi: 10.1007/s11060-020-03606-5.
  20. Kim Dongwan et al. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*. 2020. 181(4). 914-921.e10. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.011.
  21. Reardon D.A., Brandes A.A., Omuro A. et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients with Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020. 6(7). 1003-1010. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.1024.
  22. Stupp R. et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients with Glioblastoma: a Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017. 318. 23. 2306-2316. doi: 10.1001/jama.2017.18718.
  23. Skog J. et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nature Cell Biology*. 2008. 10(12). 1470-6. doi: 10.1038/ncb1800.
  24. Brown C.L. et al. Cognitive activity mediates the association between social activity and cognitive performance: a longitudinal study. *Psychology and Aging*. 2016. 31(8). 831-846. doi: 10.1037/pag0000134.
  25. Schritz A., Aouali N., Fischer A., Dessenne C., Adams R. et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy of existing treatments for patients with recurrent glioblastoma. *Neurooncology Advances*. 2021 Jan-Dec. 3(1). vdab052. doi: 10.1093/naajnl/vdab052.
  26. Wahyuhadi J., Immadoel Haq I.B., Arifianto M.R. et al. Active Immunotherapy for Glioblastoma Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Control*. 2022. 29. doi: 10.1177/10732748221079474.
  27. Wang J.L., Scheitler K.M., Wenger N.M., Elder J.B. Viral therapies for glioblastoma and high-grade gliomas in adults: a systematic review. *Neurosurgical Focus*. 2021. 50(2). E2. doi: 10.3171/2020.11.FOCUS20854.
  28. Brennan C.W. et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 2013. 155(2). 462-77. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.034.
  29. Blanco E. et al. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nature Biotechnology*. 2015. 33(9). 941-51. doi: 10.1038/nbt.3330.
  30. Balyasnikova I.V., Prasol M.S., Ferguson S.D., Han Y., Ahmed A.U. et al. Intranasal delivery of mesenchymal stem cells significantly extends survival of irradiated mice with experimental brain tumors. *Mol. Ther.* 2014. 22. 140-148.
  31. Kijima T. et al. Comparison of HER2 Status Before and After Trastuzumab-based Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Research*. 2020. 40(1). 75-80. doi: 10.21873/anticancerres.13927.

Received 03.07.2023

Revised 26.07.2023

Accepted 01.08.2023 ■



**Information about authors**

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

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

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

Taras Havryliv, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: thavryliv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0271-8983>

**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.

**Ethics approval and consent to participate.** This study was approved by the Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Neurosurgery Department, Uzhhorod National University.

**Information about funding.** No funding was received for this research.

**Authors' contributions.** Dipak Chaulagain — concept and design, statistical analysis, first draft of manuscript; Volodymyr Smolanka, Taras Havryliv — study supervision; Andriy Smolanka — study supervision, critical revision of the first draft. All authors have revised and approved the submitted version.

Dipak Chaulagain, Смоланка В., Смоланка А., Гаврилів Т.

Ужгородський обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології Ужгородського національного університету,

м. Ужгород, Україна

### Удосконалення хірургічного лікування гліобластоми: поточні тенденції та перспективні напрямки майбутнього

**Резюме.** Гліобластома (ГБМ) є найпоширенішою та найзловякіснішою пухлиною мозку дорослих. Незважаючи на значні дослідження та прогрес у хірургії, прогноз залишається поганим, що вимагає постійних досліджень сучасних тенденцій та потенційної хірургічної терапії. Ця робота підсумовує розробки щодо хірургії ГБМ та майбутні напрямки. Стандартами лікування ГБМ є максимально безпечна резекція, ад'ювантна променева терапія та хіміотерапія. Проникнення пухлини у функціонально важливі ділянки мозку часто перешкоджає хірургічному видаленню. Функціональне картування мозку та інтраопераційна візуалізація сприяють безпечній резекції. Краніотомія у свідомості й інтраопераційна хірургія під контролем флуоресценції можуть допомогти видалити більше пухлини. Хірургія з приводу ГБМ тепер включає молекулярні та генетичні дані. Молекулярне профілювання допомагає виявити мутації та генетичні зміни для індивідуального лікування. Імунотерапія та цільова терапія мають потенціал щодо покращення результатів лікування пацієнтів із діагнозом ГБМ. Очікується, що персоналізована медицина, яка перед-

бачає адаптацію терапії раку до унікальних характеристик кожного пацієнта, відіграватиме ключову роль у майбутніх дослідницьких зусиллях. Нанотехнології та пристрої доставки ліків дають можливість оптимізувати доставку протипухлинних препаратів, потенційно підвищуючи їхню ефективність. Штучний інтелект і машинне навчання в передопераційному плануванні та під час прийняття рішень мають покращити хірургічні результати. Сучасні тенденції в хірургії ГБМ включають максимізацію безпечної резекції з використанням передових методів картографування та візуалізації, включення молекулярної інформації для персоналізованого лікування й дослідження цільової терапії та імунотерапії. Майбутнє хірургії з приводу ГБМ полягає в інтеграції прицільної медицини, нанотехнологій і штучного інтелекту. Завдяки застосуванню цих інновацій хірургічне лікування ГБМ може зазнати значних удосконалень, що сприятиме покращенню результатів лікування пацієнтів і підвищенню якості життя.

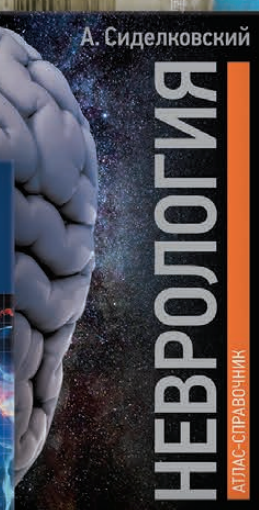
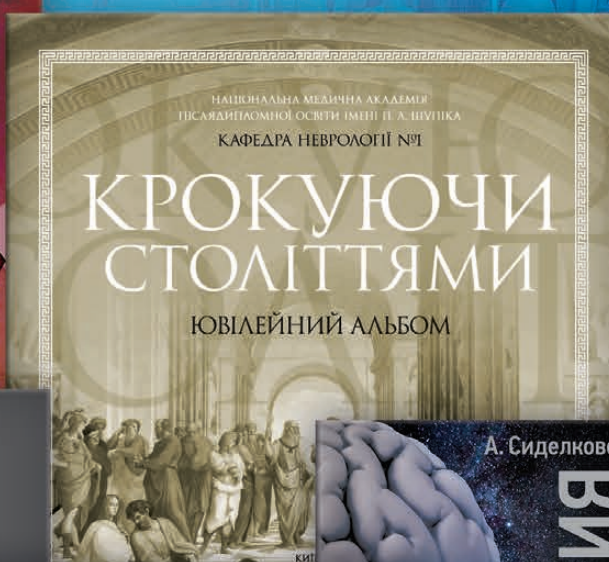
**Ключові слова:** гліобластома; сучасні тенденції; хірургічне лікування



# АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ  
В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

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



**АКСИМЕД**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ





«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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ  
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55