

ЦЕРЕБРОЛІЗИН У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТРАВМАТИЧНИМ УШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ТА МЕТААНАЛІЗ

ВСТУП

Травматичне ушкодження головного мозку (ТУГМ) є однією з найпоширеніших причин смерті, втрати працездатності й соціальної активності. Рівень смертності внаслідок ТУГМ коливається від 13/100 000 (Китай) [1] до 11/100 000 (Європа) і 17/100 000 (США) [2]. Спроби впровадження алгоритмів лікування на основі концепції Лунда згідно з першими рекомендаціями Brain Trauma Foundation (BTF) призвели до зниження смертності пацієнтів з діагнозом ТУГМ [3, 4]. Перші рекомендації BTF спільно з Американською асоціацією нейрохірургів (AANS), Конгресом неврологічних хірургів (CNS) і спільною секцією AANS/CNS з нейротравм та інтенсивної терапії було розроблено в 2007 році, а у 2016 році вийшло їх оновлення. Алгоритми ведення пацієнтів з ТУГМ базуються на огляді літератури. Незважаючи на те, що за останні 30 років результати лікування поліпишилися, смертність серед пацієнтів з ТУГМ у всьому світі все ще залишається високою. У діагностиці й лікуванні ТУГМ головний акцент зараз робиться на обмеженні пошкоджень, пов'язаних із вторинною травмою. На сьогодні у фокусі постають діагностика й лікування вторинної ішемії, у тому числі порушення гемато-енцефалічного бар'єра, набряк і, як наслідок, гіпоксія.

Церебралізин — це низькомолекулярний нейропептидний препарат, отриманий з очищених білків головного мозку свиней, який має доведені нейротропні властивості *in vitro* та *in vivo*, включно з моделюванням проникності через ендотеліальну мембрану й протизапальною дією.

Нещодавно польськими авторами (Konrad Jarosz і співавт.) був проведений систематичний огляд і метааналіз застосування Церебралізину в пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку з метою аналізу клінічного ефекту Церебралізину щодо впливу на смертність, показники за шкалою результатів Глазго (GOS), показники за шкалою коми Глазго (GCS) і тривалість перебування в лікарні (ТПЛ) у пацієнтів після ТУГМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук проводився в базах даних Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase. Відбиралися статті, датовані з моменту створення бази даних до 11 липня 2022 року, написані англійською мовою, які являють собою результати досліджень, спрямованих на оцінку ефективності Церебралізину в лікуванні пацієнтів з ТУГМ. Були застосовані такі критерії включення: дослідження на людях, вік пацієнтів понад 18 років, ТУГМ легкого, середнього або тяжкого ступеня (травма голови, черепно-мозкова травма).

Критерії виключення: дослідження на тваринах, дослідження *in vitro*, огляди, систематичні огляди, редакційні статті, звіти про окремі випадки, а також думки, редакційні чи перспективні статті, пацієнти, молодші за 18 років, вагітні пацієнтки, поліорганна недостатність, статті іншою мовою, окрім англійської, наявність тільки резюме.

РЕЗУЛЬТАТИ

У результаті проведеного пошуку літературних джерел для метааналізу було відібрано 10 досліджень (табл. 1), які відповідали вимогам пошуку і були включені в остаточний аналіз, включно з ретроспективними та проспективними дослідженнями 8749 пацієнтів.

ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ

У метааналізі було порівняно результати лікування Церебралізином у пацієнтів з ТУГМ у клінічних дослідженнях, наведених в базах даних Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase від початку створення відповідної бази даних до 11 липня 2022 року. Було відібрано як проспективні, так і ретроспективні дослідження [15, 25, 27], так і спостереження або історичні когорти [20–23, 26].

Більшість досліджень довели, що Церебралізин дає позитивний лікувальний ефект у пацієнтів з ТУГМ щодо когнітивних функцій, GOS і GCS, але не змінює рівень смертності або ТПЛ [21, 22, 28, 29].

За ступенем тяжкості ураження мозку у більшості хворих діагностовано ТУГМ середнього і тяжкого ступеня. Призначена доза Церебралізину коливалася від 10 мл у дослідженні Ashgari et al. до 50 мл у дослідженнях Muresanu et al. (2020) і Poon et al. [15, 21, 27]. Час до початку лікування Церебралізином варіював від 24 годин до понад 20 місяців.

Метааналіз, зроблений авторами статті, підтвердив позитивний ефект Церебралізину на клінічні результати лікування, зокрема достовірне поліпшення показників за шкалами GOS та CSC. Це зазначено в дослідженнях Alvarez et al. (2003), Chen et al. (2012), Poon et al. (2019), Muresanu et al. (2020) і Lucena et al. (2022).

Також варто звернути увагу на алгоритми, створені на основі консенсусу груп експертів, наприклад міжнародні рекомендації CIBIC або Рекомендації 2023 року з когнітивної реабілітації після черепно-мозкової травми INCOG 2.0, у яких Церебралізин зазначений як препарат, який варто призначати для лікування ЧМТ [5, 37]. Оскільки період після ТУГМ пов'язаний з розладами нейроімунитету, що впливають на когнітивні здібності й увагу, у цій статті, серед інших, пропонуються фармакологічні речовини, які позитивно впливають на поліпшення уваги. На думку авторів, Церебралізин є одним із препаратів, які можуть бути використані з потенційною користю для цієї групи пацієнтів.

Також у дослідженнях Alvarez et al. (2003) і Poon et al. (2020) було отримано докази рівня 1b про те, що Церебралізин є ефективним засобом, який може поліпшити увагу в осіб із ТУГМ помірного і тяжкого ступеня. За даними Alvarez et al. (2003), Церебралізин поліпшив біоелектричну активність мозку, на що вказує значне підвищення швидких бета-частот. Оцінка загального нейропсихологічного стану (тест SKT), що включає 9 субтестів, була проведена для оцінки пам'яті й уваги в пацієнтів, які отримували Церебралізин. Спостерігалось вірогідне поліпшення загального стану після лікування, що вказує на когнітивні переваги Церебралізину. Результати дослідження Poon et al. (2020) показали актуальність комбінованого лікування з використанням Церебралізину в осіб з ТУГМ завдяки плейотропним нейропротективним ефектам і посиленню нейрорегенерації. У нещодавньому метааналізі (Vester et al., 2021) також було підтверджено, що Церебралізин є безпечним та ефективним препаратом для лікування осіб із ТУГМ помірного і тяжкого ступеня (ERABI).

Церебралізин® схвалений Канадськими рекомендаціями ERABI з рівнем доказовості 1B для покращення відновлення уваги після ЧМТ¹

- Церебралізин® — доведене лікування у відновленні після ЧМТ²
- Позитивна рекомендація рівня 1B в Канаді
- Церебралізин® покращує функції відновлення уваги після набуті травми мозку¹
- Церебралізин® допомагає відновити дефіцит уваги та концентрації, які є найбільш поширеними ускладненнями після ЧМТ



Повний текст гайдлайну

1. Evidence-Based Review of moderate to severe Acquired Brain Injury — Канадський огляд щодо набуті травми мозку середнього та тяжкого ступеня, заснований на доказах, модуль 6 — «Увага, концентрація та обробка інформації» <https://erabi.ca/>

2. Vester, Johannes C., et al. Cerebrolysin after moderate to severe traumatic brain injury: prospective meta-analysis of the CAPTAIN trial series. Neurological Sciences (2021): 1-11.

EVER PHARMA

Церебралізин®
Воз'єдне нейрони.
Надихає на життя.

ОДИН КРОК. ВЕЛИКА РІЗНИЦЯ.
Минулого місяця Геннадій отримав ЧМТ.
Сьогодні він знову приймає важливі рішення на роботі.



Церебралізин® (CEREBROLYSIN®). Похистимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізину (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичне ушкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Противопоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. **Побічні реакції:** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізин® відзначаються рідко (> 1/10000 – < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж; можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задихка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебралізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і симпатичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.п. М03 України: № UA/9989/01_01, дієсно від 18.03.2014.

www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

ЦЕРЕБРОЛІЗИН® включений до Канадських рекомендацій з лікування ЧМТ середнього та тяжкого ступенів (ERABI, 2022) з рівнем 1B!

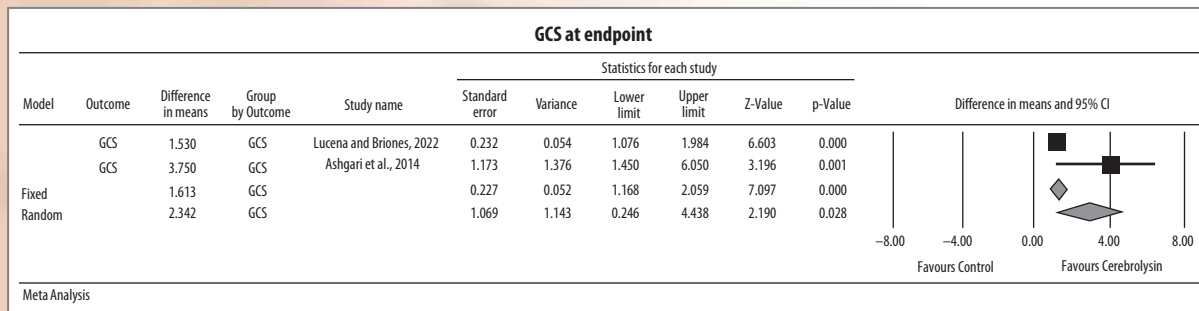


Рисунок 1. Ефекти Церебралізину на показники за шкалою коми Глазго (Z-value = 2,190, p = 0,028)

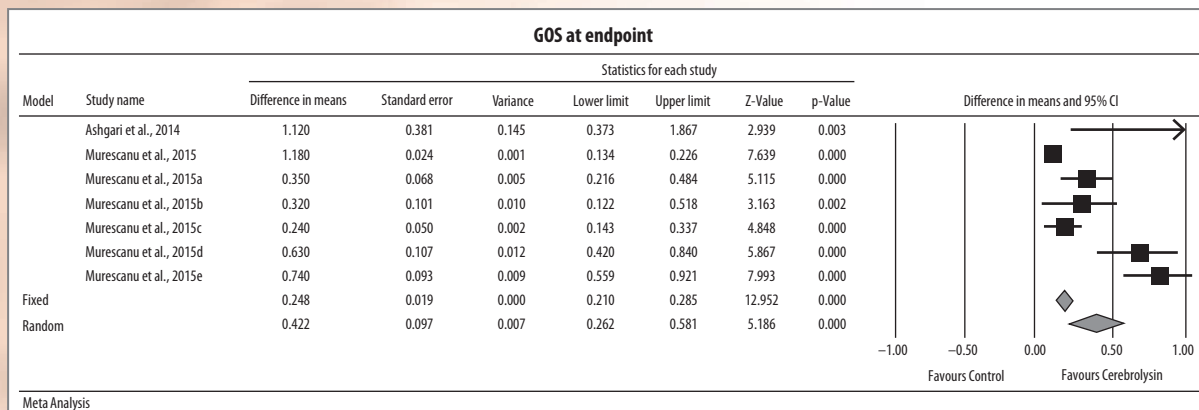


Рисунок 2. Ефекти Церебралізину на показники за шкалою результатів Глазго (Z-value = 12,962, p < 0,05)

Докладніше читайте на с. 11



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 19, № 7, 2023

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

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, № 7, 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, № 7, 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 Купріненко 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. 7,67.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2023-inj-141.*

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
PO 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Tel. +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(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

Марина Анатоліївна ТРІЩИНСЬКА

(Київ, Україна)

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)

Негрнич Т.І. (Львів, Україна)

Пашковський В.М. (Чернівці, Україна)

Поліщук М.Є. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Стоянов О.М. (Одеса, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Фартушна О.Є. (Київ, Україна)

Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)

Curatolo Paolo, MD (Italy)

Dafin F. Muresanu (Romania)

Dulak Oliver, MD, PhD (France)

Eeg Olofsson Orvar, MD, PhD (Sweden)

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

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

Зміст

Огляд

- Лисенко С.А., Лисенко Н.М., Стойка Я.В.,
Ботаневич Є.О.*
Принципи діагностики й лікування
вестибулярної шванноми: огляд літератури4
- Церебролізин у пацієнтів із травматичним
ушкодженням головного мозку:
систематичний огляд та метааналіз..... 11
- Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А.,
Пилипенко О.В.*
Неврологічні розлади при загальному
перегріванні організму
(науково-літературний огляд) 18

Практикуючому неврологу

- Чистик Т.*
Нові перспективи лікування
тривожно-депресивних розладів і супутніх
больових синдромів29
- Ткачишин В.С.*
Дисоціативні моторні розлади —
професійна дискінезія34
- Чистик Т.*
Лицевий біль: питання діагностики
та менеджменту41
- Белявський С.К., Борисов Б.М., Луценко В.І.,
Трінус К.Ф., Трищинська М.А., Шипило Л.М.*
Електрокардіограма при різних типах
запаморочень44

Оригінальні дослідження

- Гладких Ф.В.*
Роль автоімунних процесів
при демієлінізуючих захворюваннях
нервової системи: фокус на розсіяний
склероз.....49
- Дуве Х.В., Шкробот С.І., Салій З.В.*
Хронічна післятравматична енцефалопатія:
предиктори розвитку когнітивних порушень
і функціональної неспроможності59

Contents

Review

- S.A. Lysenko, N.M. Lysenko, Y.V. Stoika,
Y.O. Botanevych*
Principles of diagnosis and treatment
of vestibular schwannoma: a literature review4
- Cerebrolysin in patients with traumatic brain
injury: systematic review
and meta-analysis..... 11
- O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin,
O.V. Pylypenko*
Neurological disorders with general
overheating of the body
(scientific and literary review) 18

To Practicing Neurologist

- T. Chistykh*
New prospects for the treatment
of anxiety-depressive disorders
and associated pain syndromes..... 29
- V.S. Tkachyshyn*
Dissociative motor disorders —
occupational dyskinesia 34
- T. Chistykh*
Facial pain: diagnostic
and management issues..... 41
- S.K. Byelyavsky, B.M. Borysov, V.I. Lutsenko,
K.F. Trinus, M.A. Trishchynska, L.M. Shipilo*
Electrocardiogram in different types
of dizziness..... 44

Original Researches

- F.V. Hladkykh*
The role of autoimmune processes
in demyelinating diseases
of the nervous system:
focus on multiple sclerosis49
- K.V. Duve, S.I. Shkrobot, Z.V. Salii*
Chronic traumatic encephalopathy: predictors
of the development of cognitive disorders
and functional disability.....59

УДК 616.8-091.933:616.8-006:616-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.7.2023.1022>Лисенко С.А.¹, Лисенко Н.М.¹, Стойка Я.В.², Ботаневич Є.О.³¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна²КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 5 м. Вінниці», м. Вінниця, Україна³КНП «Вінницька міська клінічна лікарня № 1», м. Вінниця, Україна

Принципи діагностики й лікування вестибулярної шванноми: огляд літератури

Резюме. Актуальність. Вестибулярна шваннома є утворенням із клітин Шванна в вестибуло-кохлеарній зоні. Незважаючи на доброякісний характер пухлини, вона несе ризики для життя, оскільки її масивність становить загрозу для внутрішньочерепних структур та їх функціональної дієздатності. **Метою дослідження** є аналіз сучасної інформації про діагностику й методи лікування шванноми. **Матеріали та методи.** Було проведено пошук літератури за ключовими словами в наукометричних базах, таких як Web of Science, Scopus, PubMed, Elsevier і Springer. **Результати.** У більшості випадків вестибулярна шваннома діагностується після виявлення низки симптомів, наприклад запаморочення, погіршення слуху тощо. Відповідно до результатів сучасних досліджень найбільш інформативним методом і водночас золотим стандартом діагностики є магнітно-резонансна томографія та аудіограма, а верифікація здійснюється на основі патогістології. Більшість шванном є клінічно стабільними, проте при аналізі інформації було визначено основні види тактики за наявності такого діагнозу. Найбезпечнішим є неінвазивне спостереження з контролем динаміки клінічної картини й розмірів утворення. Однак існує і кілька хірургічних методик повного видалення пухлини. Найпоширенішим є доступ через середню черепну ямку, який, на жаль, має низку обмежень. Також використовуються транслабірінтна й ретросигмоїдна техніки. Вибір лікування залежить від розмірів, росту й симптоматики пацієнтів. Серед порівняно нових методів лікування є радіотерапія, яка інколи поєднується з операційним способом. **Висновки.** Отже, вестибулярна шваннома потребує активного спостереження й використання інших методів лікування. За наявності клінічних показань комбінація різних видів терапії дозволяє досягти позитивних терапевтичних результатів. Перспективою майбутніх досліджень є вивчення питання таргетного генного лікування.

Ключові слова: вестибулярна шваннома; лікування; хірургія; радіохірургія; діагностика; огляд

Вступ

Шваннома — це пухлина периферичної нервової системи, яка може походити з кількох типів клітин. Уміст пухлин відрізняється, сюди входять клітини Шванна, макрофаги, фібробласти, Т-клітини, судини й позаклітинний матрикс. Усі структури разом утворюють мікроочередження пухлини, що відіграватиме роль у рості й трансформації новоутворення [1]. Шваннома

часто трапляється у віці від 40 до 60 років. До 90 % таких шванном зазвичай розташовуються в ділянці вестибулярного нерва [2]. Вестибулярна шваннома (VS), відома як акустична невринома, є доброякісним утворенням, що виникає з клітин Шванна вестибулярної ділянки вестибуло-кохлеарного нерва. Проте інколи вона знаходиться в кохлеарній частині даного нерва. Даний вид новоутворень становить 6–7 % від усіх внутрішньоче-

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

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

Для кореспонденції: Стойка Ярослав Васильович, лікар-інтерн загальної практики — сімейної медицини Центру первинної медико-санітарної допомоги № 5 м. Вінниці, вул. Замостянська, 49, м. Вінниця, 21001, Україна; e-mail: jarikstojka@gmail.com, тел.: +380680788699

For correspondence: Yaroslav Stoika, resident of family medicine of Primary Health Care Center 5 of Vinnytsia, Zamostianska street, 49, Vinnytsia, 21001, Ukraine; e-mail: jarikstojka@gmail.com; tel.: +380680788699

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

репних пухлин [3]. Також у близько 10 % хворих з таким діагнозом додатково виявляються ознаки нейрофіброматозу типу 2 (NF2) [4].

VS може бути спорадичною знахідкою тоді, коли виникає однобічно. У випадках двобічних утворень пухлина входить до спадкового розладу нейрофіброматозу типу 2 з автосомно-домінантним типом успадкування. За даними J.D. Lee et al., близько 60 % однобічних і 90 % двобічних випадків асоційовані з мутацією гена *NF2* і порушенням функції його продукту — білка MERLIN (Moesin-ezrin-radixin-like protein) [5].

Незважаючи на те, що шваннома є доброякісним утворенням, вона може становити високий ризик через масивні розміри. Одним з найпоширеніших симптомів при акустичній неврині є прогресуюча сенсоневральна глухота, яка при спорадичному випадку утворення є однобічною й визначається за допомогою аудіометрії. Великі розміри VS можуть призвести до виникнення таких ускладнень, як гідроцефалія та здавлювання стовбура головного мозку [6]. За даними літератури, понад 20 % осіб повідомляють про раптову втрату слуху, а отже, значне зниження рівня соціального функціонування протягом життя зі встановленим діагнозом. Також потрібно розуміти, що через неспецифічні симптоми значна частина людей може не звертатись по допомогу взагалі й пов'язувати ознаки шванноми з іншими причинами [7]. Але інші джерела вказують, що частота виникнення однобічної глухоти сягає 95 % при VS [8].

Стандартним методом діагностики для верифікації такого діагнозу є магнітно-резонансне сканування, одночасно цей метод використовується для визначення точної локалізації та розмірів утворення. Лікування акустичних неврини проводиться залежно від розміру. Для цього було розроблено класифікацію розмірів пухлини: мала (< 1,5 см), середня (1,5–2,5 см), велика (> 2,5 см) [9].

Мета: огляд нових інформаційних джерел для більшого розуміння сутності такої пухлини, як вестибулярна шваннома, з акцентом на методи діагностики й тактику ведення пацієнтів з таким діагнозом.

Матеріали та методи

Було проведено початковий огляд інформаційних джерел згідно із сучасними рекомендаціями PRISMA 2020 [10]. Для здійснення літературного пошуку були використані такі наукометричні бази даних, як Web of Science, Scopus, PubMed, Elsevier і Springer. У початковому варіанті всі джерела були піддані аналізу на точність і правдивість даних, етичність і прийнятність результатів, і для подальшої роботи було відібрано 62 дослідження. Надалі всі відібрані джерела були додатково проаналізовані за допомогою попередньо розроблених критеріїв включення та виключення. Таким чином, для кінцевого огляду в список літератури були включені 46 інформаційних джерел.

Результати

Вестибулярна шваннома — порівняно рідкісний діагноз у типових лікарнях. Проте, на думку авторів, слід звернути увагу на цей патологічний стан, оскільки він

може як викликати низку ускладнень, що значно погіршують соціальний аспект життя пацієнта, так і трансформуватися в злоякісну форму, тактика ведення якої досі залишається неясною.

1. Гістологічні форми

Вестибулярна шваннома гістологічно походить від клітин Шванна. Хоча тривалий час вважалося, що за локалізацією вона може бути лише вестибулярною, зараз доведено, що вона може знаходитися в будь-якій частині восьмої пари черепних нервів [11]. VS були класифіковані ВООЗ як повільно прогресуючі пухлини I ступеня і розподілені на 2 моделі згідно з патогістологічними особливостями їх будови: Antoni A та Antoni B [12]. Інколи деякі пухлини мають змішані риси, що включають обидві моделі.

Ділянки Antoni A, які характеризуються переплетенням пучків веретеноподібних компактних клітин, переплітаються з гіпоцелюлярними ділянками Antoni B. Також для них характерна наявність тілець Верокаї, що являють собою ядра із зонами відростків клітин [13].

N. Pećina-Slaus et al. у своїй роботі чітко описали особливості Antoni A та Antoni B (рис. 1) [11].

2. Діагностика шванноми

Діагностика вестибулярної шванноми складається з оцінки симптомів, які можна поділити на дві категорії: отологічні й неврологічні. До перших належать глухота, шум і запаморочення. Серед неврологічних найчастішими є порушення трійчастого й лицевого нервів з відповідною клінічною картиною [14]. V.K. Gupta et al. звертають увагу на те, що понад 20 % тих, хто відвідує отоларинголога, мають ознаки мозочкового пошкодження. Даним хворим проводять чистотональну аудіометрію. Хоча такий метод є корисним, він уже не використовується в першій лінії обстеження через високий ризик неправильних результатів: хибнонегативний тест — до 30 % і хибнопозитивний — до 10 % [15].

Відповідно до даних дослідження M. Hentschel et al., золотим стандартом для діагностики вестибулярних шванном є магнітно-резонансна томографія (МРТ). Для оцінки післяопераційних результатів кращим вибором буде T1-зважене зображення з попереднім контрастуванням [16], хоча в цілому протокол МРТ для VS повинен включати додатково T2-зважене зображення. Вестибулярна шваннома при візуалізації являє собою тверду вузликову масу, частина якої розташовується у внутрішньому слуховому каналі. Цей компонент уражає часто як сам канал, так і цистерну мозочка при достатніх розмірах [17]. VS порівняно з мозковою тканиною є ізоінтенсивною або гіпоінтенсивною на T1-зважених зображеннях. У випадку розвитку кісти вона завжди є гіпоінтенсивною. Поява гіперінтенсивних сигналів на T1-зваженому зображенні свідчатиме про внутрішньопухлинний крововилив. На T2-зважених зображеннях такі утворення зазвичай є гетерогенними й гіперінтенсивними [18]. Для класифікації шванноми

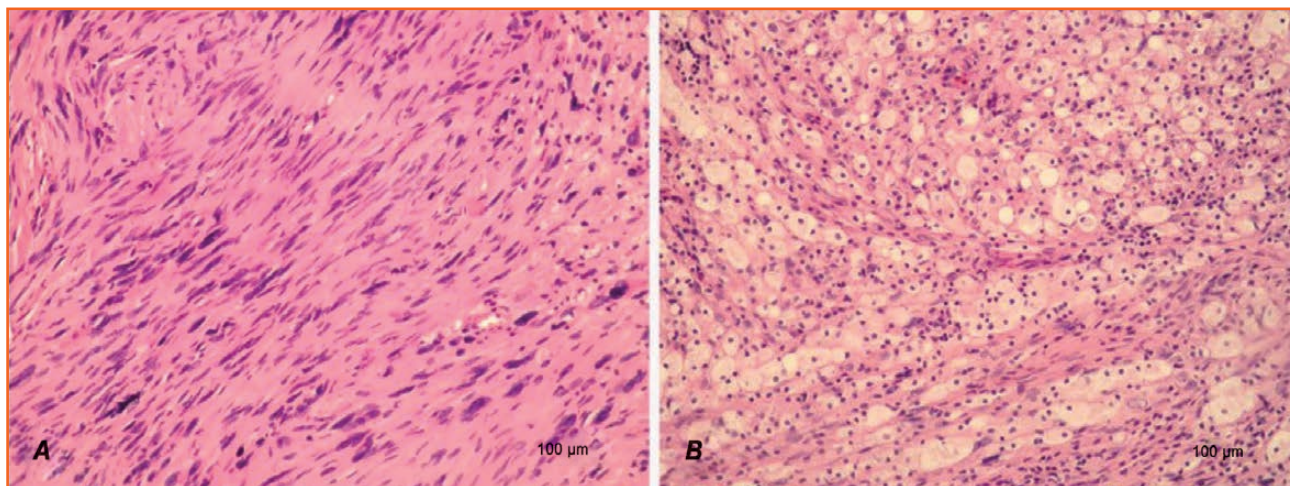


Рисунок 1. Вестибулярна шваннома: А) Antoni А. На зрізі відображаються веретеноподібні компактні клітини з видовженими гіперхромними ядрами без ядерцець. Цитоплазма однорідна, еозинофільна. Клітини складаються в окремі пучки; В) Antoni В. Відзначаються ядерні палисади, тільця Верокаї. Основна частина утворення складається з не щільно розміщених шваннівських клітин. Наявна значна інфільтрація пінистими макрофагами. Ядра округлі, гіперхромні, дрібні, однорідні, мітотична активність у них відсутня

за даними МРТ існує спеціальна шкала Куса, яка характеризує екстракраніальне поширення утворення і ступінь здавлювання мозку. Відповідно до неї I відповідає внутрішньоканальцевому розташуванню, II — випинанню в сторону мосто-мозочкового кута, III — пухлина займає всю мозочкову цистерну без зміщення структур мозку, а IV — здавлювання стовбура мозку зі зміщенням [19].

3. Терапевтичні стратегії

У сучасних умовах основними методами терапії пацієнтів з вестибулярною шванномою є спостереження, хірургія, радіотерапія та медикаментозна генна терапія. Основною метою лікування є видалення або контроль росту пухлини з можливим її зменшенням [20].

3.1. Wait and Scan

Тактика Wait & Scan, за своєю суттю, є спостереженням пацієнтів з метою запобігання хірургічному лікуванню чи його відстрочення. Завдання такого інтервенційного методу полягає в контролі росту утворення та його впливу на слух задля вчасного й ефективного проведення операції за потреби. На жаль, не існує чітких параметрів, проте є опубліковані дослідження, у яких вказують низку ознак, що мали б передбачити ріст пухлини, але вони мають малу вибірку, через що їх не можна вважати абсолютно коректними [21]. Суть методу спостереження полягає в тому, що пацієнт за умови повного комплаєнсу виконуватиме кожне нове МРТ та аудіометрію кожні 6 місяців, це допомагає контролювати швидкість росту пухлини. В одному дослідженні було показано об'ємний темп росту шванноми протягом 6-річного періоду. Було помічено, що 66 % від загальної кількості шванном все ж таки мають певний ріст, при цьому близько 30 % були названі швидко зростаючими пухлинами, адже збільшувалися на 100 % за рік. J.V. Hunter et al. дослідили, що близько половини всіх акустичних неврином будуть зростати в майбутньо-

му протягом наступних 5 років [22]. M.E. Sughrue et al. показали, що середнє максимальне зростання діаметра пухлини становить 2,9 мм/рік, при цьому на 3–4-й рік пацієнти найчастіше втрачають слух [23, 24].

3.2. Хірургія

Традиційно з початком епохи хірургії найбільш частим видом лікування була повна, абсолютна резекція пухлини, що водночас часто супроводжувалося порушенням функції нерва. На сучасному етапі все ще збережено повне видалення через кращі технічні можливості.

Згідно з результатами досліджень, ризик рецидивів становить до 0,5 % при повній резекції зі збереженням < 2 % залишків утворення. При цьому при видаленні від 95 до 98 % новоутворення (субтотальний метод) рецидив можливий у 18,4–73,9 % випадків [25, 26]. J.T. Jacob et al. у своїй роботі зі 103 спорадичними випадками шванноми показали, що при субтотальній резекції ризик повторного росту пухлини підвищувався у 13 разів порівняно з тотальною [27]. Однак при масивних розмірах пухлини необхідно порівняти нижчий ризик рецидивів з вищим ризиком порушення функції лицевого нерва й порушення слуху [28]. Саме тому для таких випадків Y. Iwai et al. вказують, що поєднання неповного видалення разом зі стереотаксичною хірургією має кращі результати. Тому цей напрямок є актуальним для подальших досліджень [29].

Хірургічний метод як основний використовується при III і IV класах за Кусом для усунення симптоматичних уражень чи потенційно небезпечного для життя масивного утворення. Також операція виконується і при менших розмірах пухлин за наявності кістозної дегенерації [30].

На даний момент використовуються три основні хірургічні доступи: через середню черепну ямку, транслабіринтний (TL) і ретросигмоїдний (RS). Перший

метод варто використовувати в пацієнтів з невеликими розмірами пухлини і великим бажанням зберегти слух. Він вимагає виконання скроневої краніотомії, розсічення твердої мозкової оболонки. Проте використання методу досить таки обмежене, потребує ретельного відбору пацієнтів, адже поширення пухлини нижче від поперечного гребеня погіршує доступ до неї [31]. Y. Ren et al. виявили, що слух швидше покращується при менших розмірах утворення і найоптимальнішим є його діаметр до 1 см. Недоліком методу є потенційне ураження лицевого нерва [32]. Використання ретро-сигмоїдного доступу теж має свої особливості. При такому підході виконується підпотиличний розріз, що оголює поперечний і сигмоподібний синуси головного мозку, а згодом і доступ до внутрішнього слухового проходу. Даний метод має позитивні результати в збереженні слухової функції, проте підвищує ризик ураження лицевого й кохлеарного нервів та інші вторинні ускладнення, як то менінгіти, витік спинномозкової рідини внаслідок маніпуляцій у черепній коробці [15]. Відповідно до результатів порівняльного аналізу RS і доступу через черепну ямку останній виявлявся більш безпечним: збереження слуху відмічалось в 34 проти 64 %, а досягнення кращого слуху — у 17 проти 52 % відповідно [33].

Транслабірентний метод належить до ретроаурикулярних і характеризується швидким доступом до внутрішнього слухового проходу. Це дозволяє обережно видалити шванному, не торкаючись мозочка. Проте через прямий доступ до внутрішнього вуха слух майже неможливо зберегти, саме тому застосування цього методу обмежується людьми з повною глухотою до операції [19]. S.F. Ansari et al. у своєму систематичному огляді 35 робіт повідомили, що при розмірах пухлини понад 1,5 см пошкодження функції лицевого нерва менші при RS доступі, ніж при TL. Також було досліджено, що постоперативні головні болі і швидкість витоку ліквору значно підвищувалися після застосування ретросигмоїдного методу [34]. M.E. Sughrue, I. Yang et al. у власному дослідженні показали, що транслабірентний підхід і його використання є досить ризикованим, натомість B.D. Mangus et al. не виявили жодної різниці між методами RS і TL [35, 36]. З RS доступом пов'язана менша частота порушень лицевого нерва порівняно з TL при розмірах пухлин 1,5–3 см (6,1 і 15,8 % відповідно). При утвореннях понад 3 см такий доступ теж був кращим — 30,2 проти 42,5 % [34].

Проте здебільшого немає єдиної думки щодо використання вказаних хірургічних методів. Тому це питання залишається відкритим і вирішується індивідуально залежно від ситуації пацієнта, оснащення операційних кімнат і навичок самого хірурга.

3.3. Радіохірургія

Променева терапія — один з основних методів лікування VS і NF2 VS. Метою її застосування є зупинка росту й збереження результатів лікування. Крім того, даний метод має нижчу захворюваність порівняно з хірургічним [37].

Основними методами променевої терапії є однофракційна стереотаксична радіохірургія (SRS) і фракціонована стереотаксична променева терапія (FSRT) [38]. На сучасному етапі стереотаксична радіотерапія являє собою доставку високих доз опромінення з відповідною високою точністю. Зазвичай цей вид лікування використовується для вестибулярних шванном малого й середнього розміру. Променева радіохірургія також є компонентом комбінованого виду лікування при пухлинах більших розмірів [20]. Проте існують пухлини, які не реагують на такий спосіб терапії, саме тому в подібних випадках рефрактерності необхідні додаткові методи. Встановлено, що розміри утворення понад 15 см є поганою прогностичною ознакою для життя і лікування пацієнта [39].

Серед трьох способів променевої терапії найпоширенішим є SRS. При цьому може використовуватись гамма-ніж або CyberKnife. SRS, яка використовує гамма-ніж, є точною високодозовою терапією зі швидким зниженням сили опромінення. Оскільки даний метод передбачає одноразове опромінення, це значно економить час, а також дозволяє контролювати локальний ріст пухлини на 92 % [19]. Схожі результати підтвердили K. Ding et al. у своєму метааналізі після опромінення швидкозростаючого типу шванном за допомогою радіохірургії, де також отримали результат 92 %, для пацієнтів після застосування гамма-ножа така частка становила 93 % (95% довірчий інтервал: 88–95 %) [40]. J.M. Frischer et al. оцінювали слух при шванномі до і після лікування гамма-ножем. У цьому випадку тільки 55 % обстежуваних з нормальним слухом до лікування зберігали його на наступні 2 роки. При спостереженні протягом 10 років частка їх знижувалася до 34 % [41]. Декілька років новизна даного методу лякала практичних клініцистів, але зараз SRS прийнята як альтернативний варіант лікування при первинних спорадичних шванноммах і тих, що асоціюються з нейрофіброматозом 2-го типу. Метааналіз показав, що в 70,2 проти 50,3 % зберігалася нормальна функція слуху, рівень контролю утворення становив 96,2 проти 98,7 % при порівнянні стереотаксичної радіохірургії та оперативного втручання для малих VS [42]. Як вказує R. Goldbrunner et al., п'ять досліджень проспективного характеру також підтверджують, що саме SRS є більш ефективною та має кращі результати щодо функції слуху і збереження функціональності лицевого нерва в пацієнтів з пухлиною до 3 см порівняно з видаленням такої пухлини [43].

Стереотаксична радіохірургія за допомогою CyberKnife використовує дози від 11 до 14 Гр. Як показав аналіз 800 пацієнтів з VS, після застосування в таких хворих лікування променевим способом з CyberKnife спостерігалися позитивні результати. Протягом періоду спостереження 6–120 місяців відзначався добрий контроль пухлини й незначні побічні дії від терапії. Рівень рентген-контролю шванном коливався від 74 до 100 %. Показники контрольованості утворення були більшими для малих новоутворень I класу за Кусом, ніж для II і вище класу, рівень збереження слухової функції сягав 85 і 75 % відповідно [44].

Щодо методу лікування FSRT, то в ретроспективному дослідженні 93 пацієнтів рівень контролю пухлини становив 92 %. У 7 пацієнтів були відомості про ускладнення щодо слухової функції, в 1 розвинулась дисфункція трійчастого нерва, а ще в 1 % — лицевого. Також у 4 % відмічалась гідроцефалія, а некроз стовбура відмічався всього в 1 % пацієнтів [45]. У нещодавньому систематичному огляді при порівнянні FRST і SRS контрольованість пухлини відзначалася в 4,8 і 5 % пацієнтів відповідно. Проте для стереотаксичної радіохірургії спостерігалась менша кількість ускладнень чи побічних ефектів, пов'язаних з функціями лицевого та трійчастого нервів [46].

Однак нагадуємо, що чітких рекомендацій щодо тактики ведення вестибулярних шванном досі не існує.

Висновки

Отже, вестибулярна шваннома є досить серйозним діагнозом через підвищений ризик виникнення ускладнень. Проте стандартизованої тактики ведення пацієнтів досі немає. За результатами нашого дослідження, ріст пухлини в бік мосто-мозочкового кута багато в чому визначає способи лікування хворих. Доброякісність пухлини дає можливість спостерігати пацієнтів з обов'язковим регулярним контролем її. В інших випадках найбільш часто використовується хірургічний і радіотерапевтичний методи. Відповідно до проведеного аналізу ми підтвердили, що за наявності клінічних показань можлива комбінація різних терапевтичних стратегій, що дозволяє отримати позитивні клінічні ефекти. Проте, на нашу думку, в перспективі подальших досліджень має постати питання генної таргетної терапії, яка, можливо, усунула б побічні впливи після операцій чи радіохірургії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного автора. Лисенко С.А. — концепція та ідея огляду; Лисенко Н.М. — збирання матеріалів; Стойка Я.В. — аналіз отриманих даних і написання тексту; Ботаневич Є.О. — дизайн.

Список літератури

1. Helbing D.-L., Schulz A., Morrison H. Pathomechanisms in schwannoma development and progression. *Oncogene*. 2020. Vol. 39. № 32. P. 5421-5429. URL: <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1374-5>.
2. Nonaka Y. et al. Contemporary Surgical Management of Vestibular Schwannomas: Analysis of Complications and Lessons Learned Over the Past Decade. *Operative Neurosurgery*. 2012. Vol. 72. № 2. P. ons103-ons115. URL: <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e3182752b05>.
3. Rosahl S. et al. Diagnostik und Therapie des Vestibularisschwannoms — eine interdisziplinäre Herausforderung. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2017. Vol. 96. S. 01. P. S152-S182. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0042-122386>.
4. Slattery W.H. Neurofibromatosis Type 2. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2015. Vol. 48. № 3. P. 443-460. URL: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.02.005>.

5. Lee J.D. et al. Genetic and Epigenetic Alterations of the NF2 Gene in Sporadic Vestibular Schwannomas. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. № 1. P. e30418. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030418>.

6. Sweeney A.D. et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Otologic and Audiologic Screening for Patients with Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 2017. Vol. 82. № 2. P. E29-E31. URL: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx509>.

7. Zhou F. et al. A bibliometric and visualization analysis of global research on vestibular schwannoma. *American Journal of Translational Research*. 2023. Vol. 15. № 2. P. 755-778.

8. Żurek M., Wojciechowski T., Niemczyk K. Nationwide clinico-epidemiological treatment analysis of adult patients with tumors of cerebellopontine angle and internal acoustic meatus in Poland during 2011–2020. *BMC Public Health*. 2023. Vol. 23. № 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16551-5>.

9. Sass H., Cayé-Thomasen P. Contemporary Molecular Biology of Sporadic Vestibular Schwannomas: A Systematic Review and Clinical Implications. *The Journal of International Advanced Otolaryngology*. 2018. Vol. 14. № 2. P. 322-329. URL: <https://doi.org/10.5152/iao.2018.4929>.

10. Page M.J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. 372. P. n71. URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

11. Pećina-Šlaus N. et al. Frequency of loss of heterozygosity of the NF2 gene in schwannomas from Croatian patients. *Croatian Medical Journal*. 2012. Vol. 53. № 4. P. 321-327. URL: <https://doi.org/10.3325/cmj.2012.53.321>.

12. Komori T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurologia medico-chirurgica*. 2017. Vol. 57. № 7. P. 301-311. URL: <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2017-0010>.

13. Harter P.N., Weber K.J., Ronellenfötsch M.W. Histologische und molekulare pathologische Besonderheiten von Tumoren des peripheren Nervensystems. *Die Pathologie*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s00292-023-01198-1>.

14. Halliday J. et al. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017. Vol. 18. № 1. P. 29-39. URL: <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1399795>.

15. Gupta V.K., Thakker A., Gupta K.K. Vestibular Schwannoma: What We Know and Where We are Heading. *Head and Neck Pathology*. 2020. Vol. 14. № 4. P. 1058-1066. URL: <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01155-x>.

16. Hentschel M. et al. The diagnostic accuracy of non-imaging screening protocols for vestibular schwannoma in patients with asymmetrical hearing loss and/or unilateral audiovestibular dysfunction: a diagnostic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*. 2016. Vol. 42. № 4. P. 815-823. URL: <https://doi.org/10.1111/coa.12788>.

17. Ahn S.J. et al. Gadolinium Enhanced 3D Proton Density Driven Equilibrium MR Imaging in the Evaluation of Cisternal Tumor and Associated Structures: Comparison with Balanced Fast-Field-Echo Sequence. *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. № 7. P. e103215. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103215>.

18. Strasilla C., Sychra V. Bildgebende Diagnostik des Vestibularisschwannoms. *HNO*. 2016. Vol. 65. № 5. P. 373-380. URL: <https://doi.org/10.1007/s00106-016-0227-6>.

19. Yildiz E. et al. Vestibularis schwannome: Diagnose — Therapie — Nachsorge. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1007/s10354-020-00800-y>.
20. Yao L. et al. Therapy of Sporadic and NF2-Related Vestibular Schwannoma. *Cancers*. 2020. Vol. 12. № 4. P. 835. URL: <https://doi.org/10.3390/cancers12040835>.
21. Paldor I., Chen A.S., Kaye A.H. Growth rate of vestibular schwannoma. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016. Vol. 32. P. 1-8. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.05.003>.
22. Single Institutional Experience with Observing 564 Vestibular Schwannomas / Hunter J.B. et al. *Otology & Neurotology*. 2016. Vol. 37. № 10. P. 1630-1636. URL: <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000001219>.
23. Sughrue M.E. et al. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2010. Vol. 112. № 1. P. 163-167. URL: <https://doi.org/10.3171/2009.4.jns08895>.
24. Tveiten O.V. et al. Long-term Auditory Symptoms in Patients with Sporadic Vestibular Schwannoma. *Neurosurgery*. 2015. Vol. 77. № 2. P. 218-227. URL: <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000000760>.
25. Chen Z. et al. The behavior of residual tumors and facial nerve outcomes after incomplete excision of vestibular schwannomas. *Journal of Neurosurgery*. 2014. Vol. 120. № 6. P. 1278-1287. URL: <https://doi.org/10.3171/2014.2.jns131497>.
26. Iannella G. et al. Subtotal resection of vestibular schwannoma: Evaluation with Ki-67 measurement, magnetic resonance imaging, and long-term observation. *Journal of International Medical Research*. 2017. Vol. 45. № 3. P. 1061-1073. URL: <https://doi.org/10.1177/0300060516686873>.
27. Jacob J.T. et al. Volumetric analysis of tumor control following subtotal and near-total resection of vestibular schwannoma. *The Laryngoscope*. 2015. Vol. 126. № 8. P. 1877-1882. URL: <https://doi.org/10.1002/lary.25779>.
28. Gurgel R.K. et al. Facial nerve outcomes after surgery for large vestibular schwannomas: do surgical approach and extent of resection matter? *Neurosurgical Focus*. 2012. Vol. 33. № 3. P. E16. URL: <https://doi.org/10.3171/2012.7.focus12199>.
29. Iwai Y. et al. Functional Preservation After Planned Partial Resection Followed by Gamma Knife Radiosurgery for Large Vestibular Schwannomas. *World Neurosurgery*. 2015. Vol. 84. № 2. P. 292-300. URL: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.03.012>.
30. Vivas E.X. et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Intraoperative Cranial Nerve Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery. *Neurosurgery*. 2017. Vol. 82. № 2. P. E44-E46. URL: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx513>.
31. Goddard J.C., Schwartz M.S., Friedman R.A. Fundal Fluid as a Predictor of Hearing Preservation in the Middle Cranial Fossa Approach for Vestibular Schwannoma. *Otology & Neurotology*. 2010. Vol. 31. № 7. P. 1128-1134. URL: <https://doi.org/10.1097/mao.0b013e3181e8fc3f>.
32. Ren Y. et al. Auditory Brain Stem Response Predictors of Hearing Outcomes after Middle Fossa Resection of Vestibular Schwannomas. *Journal of Neurological Surgery. Part B: Skull Base*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722718>.
33. Hadjipanayis C.G. et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Surgical Resection for the Treatment of Patients with Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 2017. Vol. 82. № 2. P. E40-E43. URL: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx512>.
34. Ansari S.F., Terry C., Cohen-Gadol A.A. Surgery for vestibular schwannomas: a systematic review of complications by approach. *Neurosurgical Focus*. 2012. Vol. 33. № 3. P. E14. URL: <https://doi.org/10.3171/2012.6.focus12163>.
35. Sughrue M.E. et al. Beyond audiotfacial morbidity after vestibular schwannoma surgery. *Journal of Neurosurgery*. 2011. Vol. 114. № 2. P. 367-374. URL: <https://doi.org/10.3171/2009.10.jns091203>.
36. Mangus B.D. et al. Management of Cerebrospinal Fluid Leaks after Vestibular Schwannoma Surgery. *Otology & Neurotology*. 2011. Vol. 32. № 9. P. 1525-1529. URL: <https://doi.org/10.1097/mao.0b013e318232e4a4>.
37. Owen H. et al. Technologies for delivery of proton and ion beams for radiotherapy. *International Journal of Modern Physics A*. 2014. Vol. 29. № 14. P. 1441002. URL: <https://doi.org/10.1142/s0217751x14410024>.
38. Apicella G. et al. Radiotherapy for vestibular schwannoma: Review of recent literature results. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2016. Vol. 21. № 4. P. 399-406. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2016.02.002>.
39. Huang C.-W. et al. Gamma Knife radiosurgery for large vestibular schwannomas greater than 3 cm in diameter. *Journal of Neurosurgery*. 2018. Vol. 128. № 5. P. 1380-1387. URL: <https://doi.org/10.3171/2016.12.jns161530>.
40. Ding K. et al. Meta-analysis of tumor control rates in patients undergoing stereotactic radiosurgery for cystic vestibular schwannomas. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020. Vol. 188. P. 105571. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105571>.
41. Frischer J.M. et al. Long-term outcome after Gamma Knife radiosurgery for acoustic neuroma of all Koos grades: a single-center study. *Journal of Neurosurgery*. 2019. Vol. 130. № 2. P. 388-397. URL: <https://doi.org/10.3171/2017.8.jns171281>.
42. Maniakas A., Saliba I. Microsurgery Versus Stereotactic Radiation for Small Vestibular Schwannomas. *Otology & Neurotology*. 2012. Vol. 33. № 9. P. 1611-1620. URL: <https://doi.org/10.1097/mao.0b013e31826dbd02>.
43. Goldbrunner R. et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-Oncology*. 2019. Vol. 22. № 1. P. 31-45. URL: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz153>.
44. Mahboubi H. et al. CyberKnife for Treatment of Vestibular Schwannoma: A Meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2017. Vol. 157. № 1. P. 7-15. URL: <https://doi.org/10.1177/0194599817695805>.
45. Woolf D.K. et al. Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Acoustic Neuromas: Long-term Outcomes. *Clinical Oncology*. 2013. Vol. 25. № 12. P. 734-738. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2013.08.002>.
46. Persson O. et al. Stereotactic radiosurgery vs. fractionated radiotherapy for tumor control in vestibular schwannoma patients: a systematic review. *Acta Neurochirurgica*. 2017. Vol. 159. № 6. P. 1013-1021. URL: <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3164-6>.

Отримано/Received 10.10.2023

Рецензовано/Revised 16.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.11.2023

Information about authors

S.A. Lysenko, MD, PhD, professor of the department of Oncology, X-ray diagnostics and therapy, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: lysenkoserhii38@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2556-2256>

N.M. Lysenko, teacher of the Department of Otorhinolaryngology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: lysenkonata1601@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-8661-0227>

Y.V. Stoika, resident of family medicine of Primary Health Care Center 5 of Vinnytsia, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: jarikstojka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3676-3961>

Y.O. Botanevych, resident surgeon of Vinnytsia Clinical Hospital 1, Ukraine, Vinnytsia; e-mail: y.botanevych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2891-9620>

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

Authors' contribution. S.A. Lysenko — concept and idea of the review; N.M. Lysenko — collection of materials; Y.V. Stoika — analysis of the obtained data and text writing; Y.O. Botanevych — design.

S.A. Lysenko¹, N.M. Lysenko¹, Y.V. Stoika², Y.O. Botanevych³

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²Primary Health Care Center 5 of Vinnytsia, Vinnytsia, Ukraine

³Vinnytsia Clinical Hospital 1, Vinnytsia, Ukraine

Principles of diagnosis and treatment of vestibular schwannoma: a literature review

Abstract. Background. Vestibular schwannoma is a formation of Schwann cells in the vestibulocochlear zone. Despite the benign nature of the tumor, it carries risks for life, as its massiveness poses a threat to intracranial structures and their functional capacity. The purpose of the study is to conduct an analysis of modern information on the diagnosis and methods of treatment of schwannoma. **Materials and methods.** A literature search using keywords was conducted in Web of Science, Scopus, PubMed, Elsevier, and Springer databases. **Results.** In most cases, vestibular schwannoma is diagnosed after a number of symptoms are detected such as dizziness, hearing loss, etc. According to modern research, magnetic resonance imaging and audiogram are the most informative and at the same time gold standard for diagnosis, and verification is carried out based on pathohistology. Most schwannomas are clinically stable; however, when analyzing the information, the main approaches in the presence of such a diagnosis were determined.

The safest and most non-invasive one is observation, with control of the dynamics of the clinical picture and the size of the formation. However, there are several surgical techniques for complete tumor removal. The most common of them is access through the middle cranial fossa, which, unfortunately, has several limitations. Translabyrinthine and retrosigmoid approaches are also used. The choice of treatment depends on the size, growth and symptoms of the patients. Radiotherapy is one of the relatively new methods of treatment, it is sometimes combined with a surgery. **Conclusions.** Thus, vestibular schwannoma requires active monitoring and the use of other treatment methods. In the presence of clinical indications, a combination of different types of treatment allows achieving positive therapeutic outcomes. A perspective for future research is the study of targeted gene therapy.

Keywords: vestibular schwannoma; treatment; surgery; radiosurgery; diagnosis; review

Церебролізін у пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку: систематичний огляд та метааналіз

Резюме. Згідно з останніми статистичними даними, травматичне ушкодження головного мозку (ТУГМ) є однією з найпоширеніших причин смерті, втрати працездатності й соціальної активності. Церебролізін — препарат, дозволений до застосування в пацієнтів з ТУГМ. Це суміш нейропептидів, отриманих з очищених білків головного мозку свиней. Численні експериментальні дослідження довели його нейропротекторні й нейровідновлювальні властивості як *in vitro*, так і *in vivo*. У даному огляді наведено метааналіз, проведений польськими авторами у 2023 році, у якому вони аналізують останні звіти про клінічні дослідження застосування Церебролізіну в пацієнтів з ТУГМ. Автори здійснили пошук у базах даних: Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase з моменту створення відповідної бази даних до 11 липня 2022 року. Десять клінічних досліджень відповідали вимогам пошуку й були включені в остаточний аналіз, включно з ретроспективними й проспективними дослідженнями 8749 пацієнтів. Лікування Церебролізином асоціювалося зі статистично вірогідною зміною показників за шкалою коми Глазго та шкалою результатів Глазго. Лікування не вплинуло на смертність з будь-якої причини й тривалість перебування в лікарні. Результати підтверджують сприятливий вплив лікування Церебролізином на клінічні результати пацієнтів після ТУГМ. Необхідно провести подальші багатоцентрові дослідження для оптимізації дозування і часу введення Церебролізіну.

Ключові слова: травматичне ураження головного мозку; Церебролізін; нейропротективна терапія

Вступ

Травматичне ушкодження головного мозку (ТУГМ) є однією з найпоширеніших причин смерті, втрати працездатності й соціальної активності. Рівень смертності внаслідок ТУГМ коливається від 13/100 000 (Китай) [1] до 11/100 000 (Європа) і 17/100 000 (США) [2]. Спроби впровадження алгоритмів лікування на основі концепції Лунда згідно з першими рекомендаціями Brain Trauma Foundation (BTF) призвели до зниження смертності пацієнтів з діагнозом ТУГМ [3, 4]. Перші рекомендації BTF спільно з Американською асоціацією нейрохірургів (AANS), Конгресом неврологічних хірургів (CNS) і спільною секцією AANS/CNS з нейротравм та інтенсивної терапії було розроблено в 2007 році, а у 2016 році вийшло їх оновлення. Алгоритми ведення пацієнтів з ТУГМ базуються на огляді літератури. Основними цілями терапії є підтримка внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) нижче за 22 мм рт.ст. і підтримання систолічного артеріального тиску на певних рівнях для різного віку. Згідно з цими рекомендаціями, основним цільовим рівнем церебрального перфузійного тиску має бути 60–70 мм рт.ст. Це змінило підхід до лікування ТУГМ, лікарі відмовилися від концепції Лунда, яка включала, серед іншого, альбумін і переливання крові. Найновіший підхід було представлено Міжнародною консенсусною конференцією з тяжкої черепно-мозкової трав-

ми в Сієтлі (SIBICC), у ньому використовувався метод Дельфі. Група експертів з усього світу відповідала на питання щодо терапевтичного й діагностичного консенсусу щодо лікування і моніторингу ТУГМ. На основі їхніх думок були запропоновані алгоритми, у яких відповідне лікування залежить від результатів моніторингу. Незважаючи на те, що за останні 30 років результати лікування поліпшилися, смертність серед пацієнтів з ТУГМ у всьому світі все ще залишається високою. У діагностиці й лікуванні ТУГМ головний акцент зараз робиться на обмеженні пошкоджень, пов'язаних із вторинною травмою. На сьогодні у фокусі постають діагностика й лікування вторинної ішемії, у тому числі порушення гематоенцефалічного бар'єра, набряк і, як наслідок, гіпоксія [3, 5]. Однак поки що немає консенсусу щодо прокогнітивного, нейропротекторного лікування як у плані використання цих препаратів, так і стосовно їх дозування і часу їх застосування.

Церебролізін — це низькомолекулярний нейропептидний препарат, отриманий з очищених білків головного мозку свиней, який має доведені нейропротекторні властивості *in vitro* та *in vivo*, включно з моделюванням проникності через ендотеліальну мембрану й протизапальною дією [6–8]. Fiani et al. виділив напрямки дії Церебролізіну відповідно до періоду розвитку патології. Церебролізін діє як нейропротектор, впливаючи

на нейрозапалення (зменшуючи кількість вільних радикалів і проапоптотичних факторів). При ТУГМ дуже важлива нейротрофічна активність, коли Церебралізін через схожість за активністю з нейротрофічними факторами (НТФ) активує шлях фосфоінозитид-кінази-3. На другому етапі основними напрямками дії Церебралізіну є регенерація та нейропластичність. На цьому рівні варто звернути увагу на сигнал Sonic hedgehog (Shh), а також на комплекс Gli, який активується через Shh. Під впливом Shh Церебралізін також впливає на нейрогенез і гліогенез (особливо олігогенез і астроцитогенез). У подальшому Церебралізін посилює нейропластичність шляхом збільшення синаптичної щільності та збереження нейронної комунікації [9]. Церебралізін розглядається як супутнє лікування кількох гострих і хронічних захворювань. Завдяки його здатності стимулювати нейрогенез, відновлення нейронів і нейропротекторним властивостям його призначали пацієнтам з гострою черепно-мозковою травмою (ЧМТ), інсультом, діагностованим субарахноїдальним крововиливом, а також з повільно прогресуючими нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера або розсіяний склероз [6]. У своїй роботі Zhang et al. досліджували вплив Церебралізіну на результати лікування шурів лінії Вістар. Вони дійшли висновку, що Церебралізін змінює кількість нейронів у ділянці зубчастої звивини й гіпокампу. Він також захищає цілісність основного дендриту в ділянці смугастого тіла [6]. Ці висновки підтверджують, що Церебралізін може чинити позитивний вплив на функцію пам'яті й процеси навчання, що дуже важливо в разі відновлення після ЧМТ. Церебралізін порівняно з фізіологічним розчином позитивно впливав на довготривале просторове навчання й непросторову пам'ять у шурів після експериментальної закритої легкої ЧМТ [7]. Церебралізін діє подібно до НТФ, запобігаючи розвитку гострої запальної відповіді в тканині мозку [6, 9].

Хоча вторинна травма при ТУГМ завжди призведе до нейрозапалення, тривале неконтрольоване запалення завжди призведе до втрати та дегенерації нейронів. Комплекс НТФ включає невеликі білки або пептиди, які мають щонайменше чотири групи факторів, відповідальних за імунологічний гомеостаз. Ми розрізняємо нейротрофіни, підгрупу циліарного нейротрофічного фактора, підгрупу нейротрофічного фактора, отриманого з лінії гліальних клітин, ефрини, епідермальний фактор росту та підгрупу трансформуючого фактора росту. Інший механізм нейропротекції Церебралізіну включає шляхи Sonic hedgehog. Shh відіграє важливу роль у сигналізації щодо пошкодження нейронів ембріона, а також у дорослої людини. На останніх моделях ТУГМ було продемонстровано, що шлях Shh посилюється після пошкодження кори [6, 9, 10]. Церебралізін модулює експресію мРНК з метою активації самого шляху Shh, а також шляхом активації рецепторів Shh (гліогенез, нейрогенез) [9–11]. Ефектором для передачі сигналів шляху Shh є білковий комплекс Gli. Комплекс Gli бере участь не тільки в процесах розвитку, але й у нейровідновленні при патологічних станах. Діючи на

нейротропні засоби, Церебралізін змінює активність ГАМКергічних і холінергічних шляхів у головному мозку. Доведено також, що Церебралізін впливає на клітини мікроглії. Ці клітини глії контролюють гомеостаз та імунологічні реакції, а Церебралізін модулює їхню функцію, щоб обмежити гостру запальну відповідь [12].

Дослідження *in vivo* на щурах показали зниження активації астроцитів, зменшення пошкодження аксонів і збільшення нейрогенезу при закритій експериментальній травмі головного мозку [13]. Дослідження *in vivo* з пацієнтами також показали його сприятливу роль у сповільненні активності ЕЕГ і поліпшенні реабілітації та результатів з точки зору когнітивної діяльності [14, 15].

Відповідно до рекомендацій Церебралізін можна застосовувати в різних дозах від 10 до 50 мл на добу. Для внутрішньовенної інфузії необхідно приготувати загальний об'єм 100 мл, додавши Церебралізін до 0,9% фізіологічного розчину, або розчину Рінгера, або 5% розчину глюкози. Тривалість інфузії повинна становити не менше за 15 хв. Час введення є вирішальним, особливо в умовах ТУГМ. У дослідженнях на тваринах було показано, що раннє введення Церебралізіну асоціюється з кращими результатами щодо сенсорно-моторних функцій, набряку мозку і проникнення через гематоенцефалічний бар'єр [16].

Протипоказаннями до застосування Церебралізіну є: алергія, судоми, тяжка ниркова недостатність.

Нещодавно польськими авторами (Konrad Jarosz і співавт.) був проведений систематичний огляд і метааналіз застосування Церебралізіну в пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку з метою аналізу клінічного ефекту Церебралізіну щодо впливу на смертність, показники за шкалою результатів Глазго (GOS), показники за шкалою коми Глазго (GCS) і тривалість перебування в лікарні (ТПЛ) у пацієнтів після ТУГМ. Нижче подані основні моменти даної роботи.

Матеріали та методи

Пошук проводився в базах даних Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase. Відбиралися статті, датовані з моменту створення бази даних до 11 липня 2022 року, написані англійською мовою, які являють собою результати досліджень, спрямованих на оцінку ефективності Церебралізіну в лікуванні пацієнтів з ТУГМ. Електронний пошук був доповнений ручним переглядом списків літератури з відповідних публікацій і відповідних оглядів.

Були застосовані такі критерії включення: дослідження на людях, вік пацієнтів понад 18 років, ТУГМ легкого, середнього або тяжкого ступеня (травма голови, черепно-мозкова травма).

Критерії виключення: дослідження на тваринах, дослідження *in vitro*, огляди, систематичні огляди, редакційні статті, звіти про окремі випадки, а також думки, редакційні чи перспективні статті, пацієнти, молодші за 18 років, вагітні пацієнтки, поліорганна недостатність, статті іншою мовою, окрім англійської, наявність тільки резюме. Супутніми первинними результатами

були GOS і GCS, а також смертність і ТПЛ — усі вони відображали ефективність препарату в пацієнтів, госпіталізованих з приводу ТУГМ.

Результати

У результаті проведеного пошуку літературних джерел для метааналізу було відібрано 10 досліджень (табл. 1), які відповідали вимогам пошуку і були включені в остаточний аналіз, включно з ретроспективними та проспективними дослідженнями 8749 пацієнтів.

У всіх дослідженнях пацієнтам внутрішньовенно вводили Церебролізін у дозі 10 мл/добу (Khalil et al., Ashgari et al.), 20 мл/добу (Muresanu et al., 2015), 50 мл/добу (Poon et al., Wong et al., Muresanu et al., 2020) внутрішньовенно, а найпоширенішою дозою була доза 30 мл/добу (Alvarez et al., 2003, 2008, Chen et al., Lucena et al., Muresanu et al., 2015). Тривалість лікування становила від 5 днів (Chen et al.), 10 днів (Muresanu et al., 2015), 20 днів (Poon et al., Wong et al., Muresanu et al., 2020) до 20–30 днів (Alvarez et al., 2003, Alvarez et al., 2008; Lucena et al., Khalil et al.). Загальна тривалість досліджень дорівнювала 6 місяцям.

Лише в кількох пацієнтів спостерігалися судоми під час перебування в лікарні (дослідження Alvarez et al., Chen et al., Khalil et al.) [20, 24, 25]. Вік пацієнтів коливався від 30,1 до 64 років. У всіх проаналізованих дослідженнях відсоток чоловіків був вищим, ніж відсоток жінок.

Обговорення та висновки

У метааналізі було порівняно результати лікування Церебролізином у пацієнтів з ТУГМ у клінічних дослідженнях, наведених в базах даних Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase від початку створення відповідної бази даних до 11 липня 2022 року. Було відібрано як проспективні рандомізовані дослідження [15, 25, 27], так і спостереження або історичні когорти [20–23, 26]. У більшості проаналізованих досліджень автори вказують на неоднорідність груп і відсутність консенсусу щодо дози препарату й тривалості його застосування [15, 27]. Більшість досліджень довели, що Церебролізін дає позитивний лікувальний ефект у пацієнтів з ТУГМ щодо когнітивних функцій, GOS і GCS, але не змінює рівень смертності або ТПЛ [21, 22, 28, 29]. Обмеження даного метааналізу включають відсутність великих рандомізованих досліджень, різні дози препарату, що вводяться в різний час після первинної травми, неоднорідну групу респондентів і неоднорідні результати. Тому не було можливості порівняти всі згадані публікації в усіх запланованих аспектах.

За ступенем тяжкості ураження мозку у більшості хворих діагностовано ТУГМ середнього і важкого ступеня. Призначена доза Церебролізіну коливалася від 10 мл у дослідженні Ashgari et al. до 50 мл у дослідженнях Muresanu et al. (2020) і Poon et al. [15, 21, 27]. Час до початку лікування Церебролізином варіював від 24 годин до понад 20 місяців.

Позитивний ефект Церебролізіну був доведений *in vitro* (зниження активності мікроглії, ексайтотоксичності, продукції вільних радикалів, підвищення ви-

живаності нейронів), а також був продемонстрований *in vivo* в дослідженнях на тваринах [7, 16, 33, 34] і в клінічних дослідженнях [15, 20–28]. Зокрема, заслуговує на увагу роль моделювання імунної відповіді. Діючи через нейротрофічні фактори, а також впливаючи на активність ГАМКергічних і холінергічних шляхів, Церебролізін впливає на реакцію, яка розвивається у відповідь на первинне пошкодження, а також впливає на вторинне пошкодження в ушкодженому мозку. Варто відзначити, що Церебролізін завдяки своїм нейропротекторним властивостям купірує патологічні процеси на всіх етапах після початкової травми. Це може бути корисним для початку лікування на кожному етапі після ТУГМ — у перші 24 години, а також через 20 місяців після травми. Автори Sharma, Zhang і Chopp дійшли висновку, що ефективність лікування Церебролізином залежить від дози та часу в дослідженнях на тваринах і розумно припустити, що клінічний ефект у дослідженнях на людях також залежатиме від дози й часу введення препарату [7, 16]. Слід зазначити, що позитивні ефекти лікування Церебролізином при ТУГМ також очевидні в умовах реабілітації після відстроченого введення Церебролізіну через тривалий час після травми [23, 24].

У роботі Muresanu et al. (2015) показано, що Церебролізін у дозах 20 мг/день, а також 30 мг/день поліпшує показники за GOS і RDS (модифікована шкала інвалідності Ранкіна) у пацієнтів з ТУГМ середнього і важкого ступеня через 10 і 30 днів після травми [22]. Результати дослідження Alvarez et al. (2003; 2008) вказують на те, що Церебролізін може сприяти ефекту ЕЕГ-активації в підгострому періоді після травми в пацієнтів із ТУГМ середнього і важкого ступеня [23, 24]. Chen et al. (2013) продемонстрували, що Церебролізін поліпшує оцінку за інструментом скринінгу когнітивних здібностей (CASI) у пацієнтів з ТУГМ легкого ступеня [25]. Khalil et al. (2017) відзначили, що лікування Церебролізином у пацієнтів із ТУГМ важкого ступеня пов'язане зі збільшенням балів за розширеною шкалою результатів Глазго (GOSE) і зниженням смертності [20]. Lucena et al. (2022) у своїй роботі з пацієнтами з ТУГМ важкого ступеня підтвердили, що Церебролізін має сприятливий вплив на результати за GCS, GOS, а також на ТПЛ [26]. Ashgari et al. (2014) показали, що результати за GCS були вірогідно вищими в групах лікування порівняно з контролем [21]. Дослідження CAPTAIN I і II, як це показано Poon et al. (2019) і Muresanu et al. (2020), продемонстрували когнітивне поліпшення в пацієнтів (тест Струпа і тест кольорових слідів) у разі додаткового лікування Церебролізином [15, 27].

На даний момент опубліковано декілька статей, що підсумовують ефекти Церебролізіну та інших нейропротекторних препаратів [29, 35, 36]. Один метааналіз використання Церебролізіну при ТУГМ проведений Ghaffarpasand et al. у 2018 р. [28], куди автори включили дослідження Wong et al. (2005), Alvarez et al. (2008), Ashgari et al. (2014), Muresanu et al. (2015) і Khalil et al. (2017). Основний висновок Ghaffarpasand et al. полягав у тому, що призначення Церебролізіну при ТУГМ поліпшувало показники за mRS і GOS.

Таблиця 1. Дослідження, відібрані для метааналізу

Автор статей	Характеристики досліджень						Втручання	Препарат для порівняння	Характеристики досліджуваних груп			
	Країна	Спонсор дослідження	Осліплення дослідження (так/ні)	Тривалість дослідження	Загальна кількість пацієнтів	Вік (середній)			Кількість чоловіків	Частка чоловіків (%)	Судоми (так/ні)	
Alvarez et al., 2008 [23]	Іспанія	Підприємство	Ні	30 днів	59	30 мл/добу, 20 інфузій за 4 тижні	Не було	30,4	40	68	Немає даних	
Alvarez et al., 2003 [24]	Іспанія	Підприємство	Ні	30 днів	20	30 мл/добу, 20 інфузій за 4 тижні	Так	30,1	15	75	4	
Chen et al., 2012 [25]	Тайвань	Немає даних	Так	3 місяці	32	30 мл/добу, 5 днів	Плацебо	44,8	21	66	0/32	
Khalili et al., 2017 [20]	Іран	Академія	Ні	6 місяців	129	10 мл/добу, 30 днів	Не було	33,3	109	85	Так	
Lucena et al., 2022 [26]	Філіппіни	Немає даних	Ні	28 днів	87	30 мл/добу протягом 14 днів; 10 мл/добу протягом наступних 14 днів	Не було	34	73	84	Немає даних	
Roop et al., 2019 [27]	Гонконг, Тайвань, Корея, Сінгапур, Філіппіни	Підприємство	Так	30 днів	40	50 мл/добу протягом 10 днів, додатково 2 курси лікування по 10 мл/добу протягом 10 днів	Плацебо	38,1	32	80	Немає даних	
Wong et al., 2005 [14]	Китай	Немає даних	Ні	6 місяців	21	50 мл/добу, 20 днів	Не було	64	13	62	Немає даних	
Ashgari et al., 2014 [21]	Іран	Немає даних	Ні	1 місяць	53	10 мл/добу, 10 днів	Не було	30	49	92	Немає даних	
Murescanu et al., 2015 [22]	Румунія	Немає даних	Ні	1 місяць	7693	20 мл/добу, 10 днів	Не було	47	5415	70	Немає даних	
Murescanu et al., 2015a [22]	Румунія	Немає даних	Ні	1 місяць	6627	30 мл/добу, 10 днів	Не було	47	5415	70	Немає даних	
Murescanu et al., 2020 [15]	Румунія	Немає даних	Так	3 місяці	139	50 мл/добу 10 днів, додатково 2 курси лікування по 10 мл/добу протягом 10 днів	Плацебо	47,4	123	88,5	Немає даних	

Метааналіз, зроблений авторами статті, яка є предметом даного огляду, підтвердив поліпшення показників за GCS у пацієнтів з ТУГМ при лікуванні Церебролізином. Це зазначено в дослідженнях Alvarez et al. (2003), Chen et al. (2012), Poon et al. (2019), Muresanu et al. (2020) і Lucena et al. (2022).

У базовому лікуванні ТУГМ ми, як правило, дотримувалися алгоритмів Traumatic Brain Foundation [3]. У випадку пацієнтів із моніторингом ВЧТ ми також можемо слідувати SIBICC або іншим алгоритмам, коли ми не маємо можливості оцінити ВЧТ прямим, інвазивним способом (у тому числі за алгоритмами залежно від змін

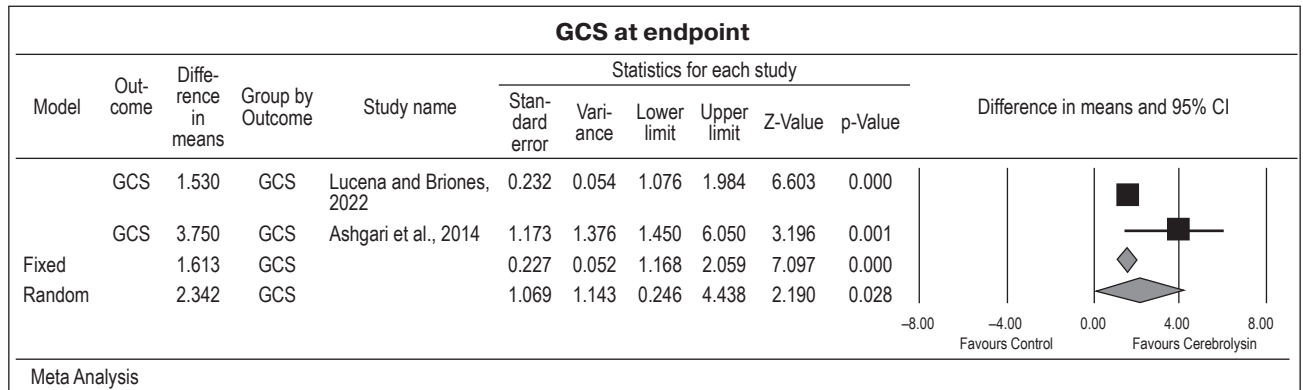


Рисунок 1. Ефекти Церебролізину на показники за шкалою коми Глазго (Z-value = 2,190, p = 0,028)

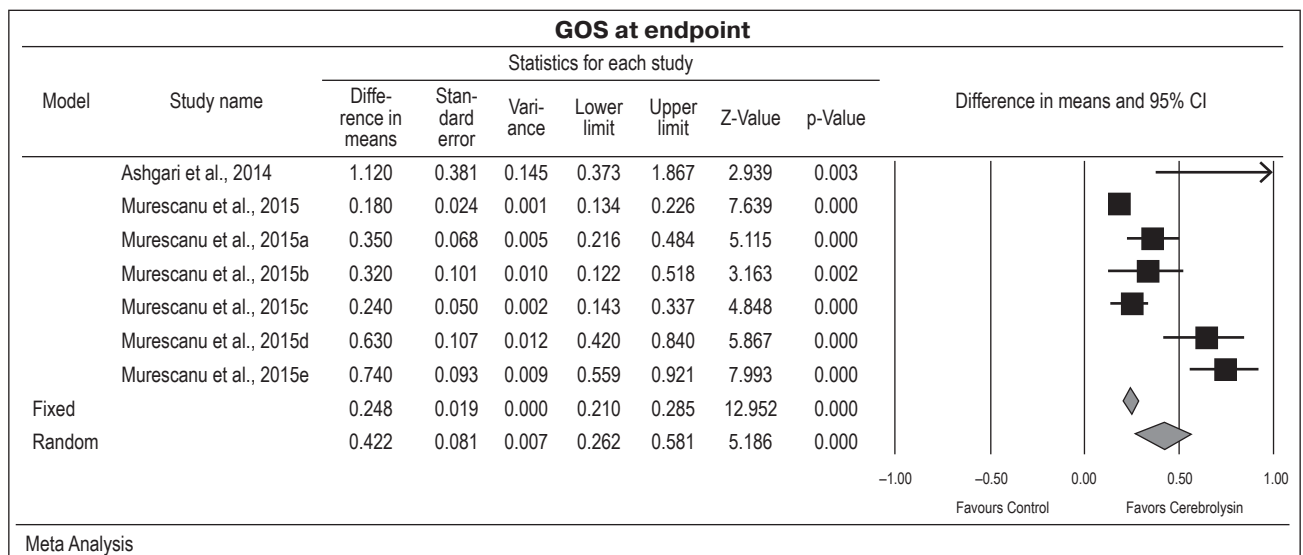


Рисунок 2. Ефекти Церебролізину на показники за шкалою результатів Глазго (Z-value = 12,962, p < 0,05)

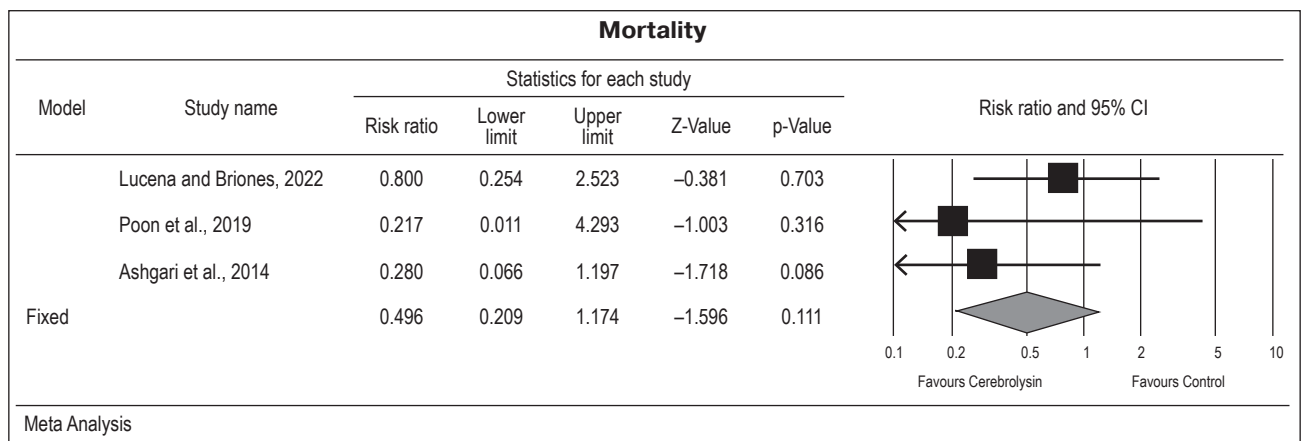


Рисунок 3. Ефекти Церебролізину на показник смертності (Z-value = -1,596, p = 0,111)

на комп'ютерній томограмі) [3–5]. Також варто звернути увагу на алгоритми, створені на основі консенсусу груп експертів, наприклад SIBICC або Рекомендації 2023 року з когнітивної реабілітації після черепно-мозкової травми, у яких Церебролізін згадується як препарат, який варто призначати для лікування ЧМТ [5, 37]. Рекомендації INCOG подають консенсус, досягнутий групою експертів на основі публікацій, що датовані 2014 роком. Він включає фармакологічні й нефармакологічні стратегії для поліпшення уваги після ТУГМ помірного і тяжкого ступеня. Оскільки період після ТУГМ пов'язаний з розладами нейромедіаторів, що впливають на когнітивні здібності й увагу, у цій статті, серед інших, пропонуються фармакологічні речовини, які позитивно впливають на поліпшення уваги. На думку авторів, Церебролізін є одним із препаратів, які можуть бути використані з потенційною користю для цієї групи пацієнтів. Проте автори зазначають, що в даний час бракує ширших доказів, які були б отримані з досліджень [37].

Проведений метааналіз підтверджує позитивний ефект лікування Церебролізином на клінічні результати за аспектами GCS та GOS у пацієнтів з ТУГМ. Авторам не вдалося встановити вірогідний вплив на смертність або ТПЛ, можливо, також через відносно невеликий розмір вибірки. Тому необхідні додаткові рандомізовані дослідження використання Церебролізіну при ТУГМ, щоб підтвердити й розширити висновки щодо клінічної користі Церебролізіну при ТУГМ.

Також у дослідженнях Alvarez et al. (2003) і Poon et al. (2020) було отримано докази рівня 1b про те, що Церебролізін є ефективним засобом, який може поліпшити увагу в осіб із ТУГМ помірного і тяжкого ступеня. За даними Alvarez et al. (2003), Церебролізін поліпшив біоелектричну активність мозку, на що вказує значне підвищення швидких бета-частот. Оцінка загального нейропсихологічного стану (тест SKT), що включає 9 субтестів, була проведена для оцінки пам'яті й уваги в пацієнтів, які отримували Церебролізін. Спостерігалось вірогідне поліпшення загального стану після лікування, що вказує на когнітивні переваги Церебролізіну. Результати дослідження Poon et al. (2020) показали актуальність комбінованого лікування з використанням Церебролізіну в осіб з ТУГМ завдяки плейотропним нейропротективним ефектам і посиленню нейрогенеративності. У нещодавньому метааналізі (Vester et al., 2021) також було підтверджено, що Церебролізін є безпечним та ефективним препаратом для лікування осіб із ТУГМ помірного і тяжкого ступеня.

Список літератури

- Jiang J.-Y., Gao G.-Y., Feng J.-F., Mao Q., Chen L.-G., Yang X.-F. et al. Traumatic brain injury in China. *Lancet Neurol.* 2019. 18., 286-295.
- Majdan M., Plancikova D., Brazinova A., Rusnak M., Nieboer D., Feigin V., Maas A. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: A cross-sectional analysis. *Lancet Public Health.* 2016. 1. e76-e83.
- Carney N., Totten A.M., O-Reilly C., Ullman J.S., Hawryluk G.W.J., Bell M.J. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2016. 1. 1-10.

- Gerber L.M., Chiu Y., Carney N., Hartl R., Ghajar J. Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2013. 119. 1583-1590.

- Hawryluk G.W.J., Aguilera S., Buki A., Bulger E., Citero G., Cooper D.J. et al. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: The Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med.* 2019. 45. 1783-1794.

- Zhang Y., Chopp M., Meng Y., Zhang Z.G., Doppler E., Mahmood A., Xiong Y. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury. *J. Neurosurg.* 2013. 118. 1343-1355.

- Zhang Y., Chopp M., Meng Y., Zhang Z.G., Doppler E., Winter S. et al. Cerebrolysin improves cognitive performance in rats after mild traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2015. 122. 843-855.

- Shmakova A.A., Androsova L.W. Investigating the effect of central nervous system drugs on leukocyte elastase activity in vitro. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2018. 28. 13-14.

- Fiani B., Covarrubias C., Wong A., Doan T., Reardon T., Nikolaidis D., Sarno E. Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: Review of the literature and outcomes. *Neurol. Sci.* 2021. 42. 1345-1353.

- Chen S.-D., Yang J.-L., Hwang W.-C., Yang D.-I. Emerging roles of sonic hedgehog in adult neurological diseases: Neurogenesis and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19. 2423.

- Lai K., Kaspar B.K., Gage F.H., Schaffer D.V. Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation in vitro and in vivo. *Nat. Neurosci.* 2003. 6. 21-27.

- Masliah E., Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: Brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today.* 2012. 48. 3-24.

- Zhang Y., Chopp M. Cerebrolysin reduces astrogliosis and axonal injury and enhances neurogenesis in rats after closed head injury. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2019. 33. 15-26.

- Wong G.K.C., Zhu X.L., Poon W.S. Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: Result of a cohort study. In *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XII*; Springer: Vienna, Austria. 2005. Vol. 95.

- Muresanu D.F., Florian S., Homberg V., Matula C., Von Steinbuechel N., Vos P.E. et al. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: Results from the CAPTAIN II trial. *Neurol. Sci.* 2020. 41. 1171-1181.

- Sharma H.S., Zimmermann-Meinzingen S., Johanson C.E. Cerebrolysin reduces blood-cerebrospinal fluid barrier permeability change, brain pathology, and functional deficits following traumatic brain injury in the rat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. 1199. 125-137.

- DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin. Trials* 1986. 7. 177-188.

- Egger M., Davey Smith G., Chneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997. 315. 629-634.

- Duval S., Tweedie R.A. Nonparametric "Trim and Fill" Method of Accounting for Publication Bias in Meta-Analysis. *J. Am. Stat. Assoc.* 2000. 95. 89-98.

- Khalili H., Niakan A., Ghaffaripasand F. Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017. 152. 34-38.

21. Asghari M., Meshkini A., Salehpoor F., Aghazadek J., Shakeri M., Shokohi G. et al. Investigation of the effect of cerebrolysin on patients with head trauma and diffuse axonal injury. *Int. J. Curr. Res. Acad. Rev.* 2014. 2. 1-8.
22. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M., Gheoghita E., Florian S., Stan H. et al. A retrospective, multi-center cohort study evaluating the severity-related effects of cerebrolysin treatment on clinical outcomes in traumatic brain injury. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2015. 14. 587-599.
23. Alvarez X.A., Sampedro C., Figueroa J., Tellado I., Gonzalez A., Garcia-Fantini M. et al. Reductions in qEEG slowing over 1 year and after treatment with Cerebrolysin in patients with moderate-severe traumatic brain injury. *J. Neural Transm.* 2008. 115. 683-692.
24. Alvarez X.A., Sampedro C., Perez P., Laredo M., Couceiro V., Hernandez A. et al. Positive effects of Cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: An exploratory study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2003. 18. 271-278.
25. Chen C.C., Wei S.-T., Tsai S.-C., Chen X.-X., Cho D.-Y. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: Double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br. J. Neurosurg.* 2013. 27. 803-807.
26. Lucena L.L., Briones M.V.A. Effect of Cerebrolysin in severe traumatic brain injury: A multi-center, retrospective cohort study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2022. 216. 107216.
27. Poon W., Matula C., Vos P.E., Muresanu D.F., Steinbuchel N., Wild K., Homberg V., Wang E., Lee T.M.C., Strliciu S. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in acute brain injury and neuro-recovery: CAPTAIN I — A randomized, placebo-controlled, double-blind, Asian-Pacific trial. *Neurol. Sci.* 2020. 41. 281-293.
28. Ghaffarparasand F., Torabi S., Rasti A., Niakanm M.H., Aghakablou A., Pakzad F., Beheshtian M.S., Tabrizi R. Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018. 15. 127-135.
29. El Sayed I., Zaki A., Fayed A.M., Shehat G.M., Abdelmonem S. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurg. Rev.* 2018. 41. 427-438.
30. Shin D.-S., Hwang S.-C. Serial Brain CT Scans in Severe Head Injury without Intracranial Pressure Monitoring. *KJNT.* 2014. 10. 26-30.
31. Brazinova A., Rehorcikova V., Taylor M.S., Buckova V., Majdan M., Psota M. et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J. Neurotrauma.* 2021. 38. 1411-1440.
32. Feng J., van Veen E., Yang C., Huijben J.A., Lingsma H.F., Gao G., Jiang J. Comparison of care system and treatment approaches for patients with traumatic brain injury in China versus Europe: A CENTER-TBI survey study. *J. Neurotrauma.* 2020. 37. 1806-1817.
33. Muresanu D., Birle C., Muresanu I., Costin C., Vester J., Rafila A. Neuroprotection in TBI. In *Neurotrauma: A Comprehensive Textbook on Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury*; Wang K.K.W., Ed.; Oxford University Press: New York, NY, USA, 2018. P. 333-346.
34. Sharma H.S., Muresanu D.F., Sahib S., Tian Z.R., La-fuente J.V., Buzoianu A.D. et al. Cerebrolysin restores balance between excitatory and inhibitory amino acids in brain following concussive head injury. Superior neuroprotective effects of TiO2 nanowired drug delivery. *Prog. Brain Res.* 2021. 266. 211-267.
35. Wheaton P., Mathias J.L., Vink R. Impact of pharmacological treatments on cognitive and behavioral outcome in the postacute stages of adult traumatic brain injury: A meta-analysis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011. 31. 745-757.
36. Vester J.C., Buzoianu A.D., Florian S.I., Homberg V., Kim S.-H., Lee T.M.C. et al. Cerebrolysin after moderate to severe traumatic brain injury: Prospective meta-analysis of the CAPTAIN trial series. *Neurol. Sci.* 2021. 42. 4531-4541.
37. Bayley M., Ponsford J., Jeffay E., Ponsford J., Harnett A., Janzen S. et al. INCOG 2.0 Guidelines for Cognitive Rehabilitation Following Traumatic Brain Injury, Part III: Executive Functions. *J. Head Trauma Rehabil.* 2023. 38. 52-64.

Підготовлено за матеріалами статті
Konrad Jarosz та співавт. Cerebrolysin in Patients
with TBI: Systematic Review and Meta-Analysis, 2023.
<https://doi.org/10.3390/brainsci13030507>

Оригінал статті надруковано в
Brain Sci. 2023. 13. 507 ■

Cerebrolysin in patients with traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis

Abstract. Traumatic brain injury (TBI) is one of the most common causes of deaths and failure to return to society according to the latest statistics. Cerebrolysin is a drug approved for use in patients diagnosed with TBI. It is a mixture of neuropeptides derived from purified porcine brain proteins and multiple experimental studies have proven its neuroprotective and neurorestorative properties both *in vitro* and *in vivo*. The article presents the meta-analysis review conducted by Polish authors in 2023, where the latest clinical study reports on the use of Cerebrolysin in patients with TBI were analyzed. The authors searched the databases: PubMed, CINAHL, Web of Science, and Embase from database creation until July 11,

2022. Ten clinical studies were eligible and included in the final analysis, including both retrospective and prospective studies of 8,749 patients. Treatment with Cerebrolysin was associated with a statistically significant changes in Glasgo Coma Scale and Glasgow Outcome Scale scores. Mortality of any cause and the length of stay were not affected by the treatment. Our findings support and confirm the beneficial effects of Cerebrolysin treatment on the clinical outcomes in patients after TBI. Further multi-center studies to optimize dosing and time of administration should be conducted.

Keywords: traumatic brain injury; Cerebrolysin; neuroprotective treatment

УДК 616-001.18/.19-031.81-031.81-06:616.89-008:159.972]-036(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.7.2023.1023>Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А., Пилипенко О.В.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Неврологічні розлади при загальному перегріванні організму (науково-літературний огляд)

Резюме. На засадах розуміння патофізіології теплового удару було висунуте припущення, що тепловий інсульт можна розглядати як форму гіпертермії, яка пов'язана із системною запальною відповіддю, що призводить до синдрому поліорганної дисфункції, при якому переважає енцефалопатія. Механізми нейронального ушкодження при тепловому інсульті включають: клітинні ефекти (пошкодження мембран, мітохондрій та ДНК, стимуляція ексайтотоксичних механізмів, денатурація білка), місцеві ефекти (ішемія, запальні зміни, набряк, вивільнення цитокінів, пошкодження судин), системні ефекти (зміни церебрального кровотоку, ендотоксемія, транслокація бактерій через дисфункційний шлунково-кишковий тракт). Неврологічні прояви теплового удару перебігають у 3 стадії відповідно до часу виникнення: гостру, реконвалесцентну та пізню сталу. У гострій стадії переважає церебральна дисфункція. Перегрівання організму безпосередньо спричиняє поліетіологічну церебральну дисфункцію з глибоким пригніченням свідомості в гострій стадії; розвиваються циркуляторний шок, гіпоксія і церебральна ішемія, надмірне накопичення цитотоксичних вільних радикалів та оксидантне пошкодження мозку. У стадії реконвалесценції церебральна дисфункція поступово зменшується. Характерною для цієї стадії є перехідна мозочкова дисфункція. Пізня стала стадія характеризується довгостроковими неврологічними та серцево-судинними ускладненнями із постійним летальним ризиком. Коли розвивається пізня стадія зі сталим неврологічним дефіцитом, дисфункція мозочка є найпоширенішим симптомом. Відстрочений початок дегенерації і деаферентації свідчить про те, що синдром не спричинений первинним ураженням сам по собі, але може бути наслідком розвитку постсинаптичної надчутливості або вторинної реорганізації залучених шляхів.

Ключові слова: загальне перегрівання організму; нейрональне ушкодження; стадії; ускладнення

Коли він стояв у полі біля тих, що в'язали снопи, спека вдарила його у голову, — і він зліг у постіль і помер у своєму місті Ветилуї.

Книга Юдіфі, 8:3

У зв'язку з тотальним потеплінням клімату на планеті все частішими стають теплові ураження як за типом класичного теплового шоку (здебільшого серед людей з обмеженою дієздатністю), так і при фізичному напруженні (у спортсменів, військових тощо), що створює серйозну медичну та соціальну проблему сьогодення. Наразі тепла травма головного мозку посідає третє місце з причин летальності

серед молодих і середнього віку спортсменів після серцево-судинних та травматичних уражень. На засадах розуміння патофізіології теплового удару було висунуте припущення, що тепловий інсульт (ТІ) можна розглядати як форму гіпертермії, яка пов'язана із системною запальною відповіддю, що призводить до синдрому поліорганної дисфункції, при якому переважає енцефалопатія [1, 2].

Відомо, що температура впливає на динаміку всіх фізико-хімічних процесів, які обумовлюють нервову активність. Мозок має високий рівень метаболічної активності, і вся енергія, яка використовується для мозкового метаболізму, зрештою перетворюється на

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

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

Для кореспонденції: Єхалов Василь Віталійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, факультет післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sesualiy@gmail.com; тел.: +380 (63) 276-64-35

For correspondence: Vasyl Yekhalov, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; phone: +380 (63) 276-64-35

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

теплову. Температура мозку не є стабільною і характеризується відносно значними коливаннями (2–4 °С) у межах нормального фізіологічного та поведінкового континууму. Температура мозку може пасивно підвищуватися під час надмірної теплопродукції та/або недостатньої тепловіддачі, що може перевищувати верхню фізіологічну межу та здатне призвести до патологічної мозкової гіпертермії, яка значно змінює функції ЦНС та може спричинити структурне пошкодження мозкових клітин і призвести до смерті [3].

Оскільки кров, що притікає до мозку, є холоднішою, ніж сам мозок, а його температура підвищується швидше, ніж температура артеріальної крові, у відповідь на всі подразнюючі стимули, внутрішньомозкова теплопродукція є основною причиною функціональної гіпертермії мозку. Накопичення внутрішньомозкового тепла залежить також від теплообміну з артеріальною кров'ю [3]. Тепловий удар є небезпечним для життя мультисистемним розладом, що характеризується сильною гіпертермією (температура тіла > 40–41 °С) з дисфункцією центральної нервової системи (ЦНС) та/або пошкодженням інших органів. ЦНС, включаючи кору, мозочок, базальні ганглії та клітини передніх рогів спинного мозку, досить вразлива до гіпертермії. Неврологічні ускладнення, як-от розлади свідомості, судоми, глибокі психічні зміни, дезорієнтація або навіть тривала кома, були наявні майже у всіх випадках теплового удару при фізичному навантаженні [2, 4].

Гіпертермія, на додаток до атмосферних змін, пов'язаних зі зміною клімату, супроводжується виникненням мігрені, судом, інсульту та кількох видів деменції, зокрема розладу Альцгеймера [5].

Механізми нейронального ушкодження при тепловому інсульті [6]:

- клітинні ефекти: пошкодження мембран, мітохондрій та ДНК, стимуляція ексайтотоксичних механізмів, денатурація білка;
- місцеві ефекти: ішемія, запальні зміни, набряк, вивільнення цитокінів, пошкодження судин;
- системні ефекти: зміни церебрального кровотоку, ендотоксемія, транслокація бактерій через дисфункційний шлунково-кишковий тракт.

Клітинні ефекти гіпертермії

Пошкодження мембран та мітохондрій

Механізм нейронального ушкодження поєднує пряму цитотоксичну дію гіпертермії та непрямі системні ефекти, які пригнічують функцію нейронів [6]. Однією з причин є те, що нервова система дуже чутлива до гіпертермії, особливо мозочок, базальні ганглії, клітини передніх рогів і периферичні нерви [7].

На тваринних моделях тепловий шок спричиняє мітохондріальну дисфункцію в культивованих центральних нейронах, при якій спостерігається утворення великої кількості мітохондріальних фрагментів [8, 9], що спричиняє дисфункцію мітохондріального електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ), призводить до збільшення супероксиду, подальшого збіль-

шення утворення активних форм кисню (АФК) [9] та формування оксидантного стресу [10]. Вплив високої температури спричиняє підвищення рівня мітохондріальних супероксид-аніонів і зниження експресії та активності антиоксиданта супероксиддисмутази в нейрональних клітинах з руйнівним ефектом для клітинних структур [11].

Індуковане тепло накопичення АФК у мітохондріях має негативний вплив на окиснення компонентів ЕТЛ, зокрема ліпідів, пробілків та ДНК, і спричиняє підвищення проникності зовнішніх мембран мітохондрій зі звільненням проапоптотичних факторів і необоротною активацією апоптотичної сигналізації [12]. Для гіпертермічних умов характерні сильна дезінтеграція нервових клітин та глибока вакуолізація. Нейрони мозку при гіпертермії мають більші соми та ширші аксони порівняно з такими при нормотермії [3]. Таким чином, мітохондріальна дисфункція, апоптоз і окиснювальний стрес з утворенням вільних радикалів лежать в основі індукованої теплом нейродегенерації [13] та характеризуються зміцненням прямого кореляційного зв'язку між гіпертермією та нейродегенерацією.

Клітинна денатурація

Найбільш чутливими до температури клітинними елементами нервової клітини є мітохондріальні та плазматичні мембрани, а необоротні зміни в структурі білків відбуваються при температурах вище від 40 °С [3]. Денатурація білка може продовжуватися й під час зниження центральної температури до нормотермії [8], а при прогресуючій гіпертермії швидкість пошкодження зростає. Хоча цей процес може бути оборотним, денатуровані білки зрештою утворюють агреганти, які порушують нормальну клітинну функцію, перешкоджають реплікації та призводять до загибелі клітин. Тепловий стрес може спричинити патологічне зсідання білка, таким чином утворюючи підвищену кількість агрегованих білків, які потім розкладаються через протеасому та лізосоми [14]. Підвищена продукція АФК, оксиду азоту та кисневих радикалів здатна спричинити пошкодження мембран ендотеліальних клітин з порушенням гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) та набряк мозку. Підвищена екстравазація сироваткових білків у мікрорідному середовищі мозку може призвести до утворення вазогенного набряку та пошкодження нейронів [15, 16]. Набряк, застійні явища та дегенеративні зміни в нейронах формуються у фронтальній корі головного мозку через 11 годин після теплової травми. Нервові клітини та їх дендрити набрякають, а ядра демонструють руйнування та хроматоліз. Деякі нейрони стають зморшклими, а цитоплазма та ядра набувають гіперхромності [15]. Гіпертермія має низку шкідливих впливів на нейрональну структуру та функції, зокрема порушення електрохімічної деполяризації та трансмембранного іонного транспорту, обмеження клітинних сигнальних механізмів та функцій мітохондрій [8]. Крім того, гіпертермія посилює пошкодження нейронів, що було спричинене іншими токсичними впливами, наприклад гіпоксією та ішемією [3].

Вплив гіпертермії на енергетичний обмін мозку

Енергетичний метаболізм мозку при гіпертермії спричиняє очевидне занепокоєння серед клініцистів, які стикаються з гіпертермією як із поширеним ускладненням, а також як із загостренням різноманітних церебральних розладів, зокрема травматичних ушкоджень ЦНС. Якщо центральна температура (T_{co}) перевищує $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, виникають симптоми нудоти, дезорієнтація, з'являються апатія та марення. Невелике підвищення температури безпосередньо пошкоджує нейрони шляхом теплової інактивації ферментних білків навіть за відсутності наявних агрегантів [15].

Загибель нейронів

Критичним термічним максимумом є температура тіла від $41,6$ до $42\text{ }^{\circ}\text{C}$, що діє від 45 хвилин до 8 годин, яка може спричинити індуковану гіпертермією клітинну смерть. При екстремальних температурах (від 49 до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$) всі клітинні структури руйнуються і цитоліз завершується менше ніж за п'ять хвилин [17]. Було визначено, що гліальні клітини проліферують із значною втратою нейронів. Ці зміни найбільш помітні у верхніх шарах кори головного мозку порівняно з підлеглими тканинами. Часто спостерігається підвищення вмісту ліпідів у нейронах і в периваскулярному просторі [15]. Тепловий шок може призвести до некротичної загибелі клітин або апоптозу, тобто стимуляції запрограмованої загибелі клітин. Цитоліз починається при температурах вище ніж $40\text{--}41\text{ }^{\circ}\text{C}$ і зростає експоненційно зі збільшенням часу температурного впливу [18]. До апоптозу більш схильні клітини, які швидко розвиваються у дітей, ніж у дорослому головному мозку, якому загрожує лише значне підвищення температури. Денатурація білка тісно корелює з явищами апоптозу, але точний механізм залежить від типу клітин [19]. У деяких клітинах спостерігаються зміни сигнальних шляхів. Каспази (цистеїнові протеази) беруть активну участь у регуляції апоптозу та в інших клітинних регуляторних процесах. Загибель клітин, що опосередкована каспазою, може стимулюватися низкою інших механізмів. Інгібітори каспази здатні подовжувати виживання нейронів після гіпертермічного стресу [18].

Апоптоз не обов'язково виникає негайно. Температура має бути досить високою для виникнення набряку клітин і некротичної смерті під час теплового удару або незабаром після нього. Більш помірна гіпертермія може спричинити такий результат не одразу, а протягом наступних кількох днів [8]. Втрата нейронів з їх заміною гліальними клітинами може спостерігатися і в інших ділянках мозку [6].

Ексайтотоксичність

Ексайтотоксичність (*to excite* — активувати, *англ.*) являє собою патологічний процес, який призводить до ушкодження та загибелі нервових клітин під впливом нейромедіаторів, що здатні гіперактивувати NMDA- та AMPA-рецептори. Надмірне надходження іонів кальцію до клітини активує фосфоліпази, ендонуклеази,

протеази (кальпаїни), які руйнують цитозольні структури та вмикають процес клітинного апоптозу. Ексайтотоксини представлені L-глутаматом і глутаматоміметиками. Гліцин здебільшого функціонує як гальмівний нейромедіатор ЦНС, але разом з глутаматом він потрібен для спільної активації рецептора NMDA. Підвищений вплив збуджуючих нейромедіаторів робить нейрони сприйнятливими до надходження кальцію, що може зменшити продукцію АТФ, змінити електрохімічні градієнти та стимулювати каспазозалежний апоптоз. Після гострого ішемічного інсульту рівні глутамату та гліцину значно вищі у пацієнтів з гіпертермією, ніж у пацієнтів з нормотермією, а ступінь гіпертермії, як було встановлено, залежить від розміру інфаркту [6]. Порушення гомеостазу Ca^{2+} на синаптичному рівні також може сприяти пошкодженню нейронів під впливом підвищеної температури [8, 14]. Гіпертермічно залежна дисрегуляція Ca^{2+} була виявлена в патогенетичних механізмах ендотеліальних клітин [20]. Цей процес спричиняє певну кількість шкідливих наслідків, разом з порушенням буферизації кальцію, утворенням вільних радикалів, активацією перехідних пор мітохондріальної проникності, дегенерацією дендритів і, зрештою, загибеллю клітин. Цей процес з ключовими змінами в цитозолі, мітохондріях та ядрі впливає на всі субклітинні компартменти. Ексайтотоксичність може пошкодити нейрони в умовах метаболічного та оксидантного стресу, що виникає при тепловому інсульті [21]. В експерименті на тваринних моделях підвищення центральної температури до $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ значно збільшувало рівні нейромедіаторів ексайтотоксичності мозку (глутамату й аспартату), тоді як концентрація гальмівних нейромедіаторів (гамма-аміномасляної кислоти та гліцину) знижувалася зі зсувом до збуджуючих нейромедіаторів і посиленням нейродегенерації [15]. Така патофізіологічна особливість пов'язана зі зниженням ГАМКергічної синаптичної передачі гіпокампа [5]. При помірній гіпотермії в експерименті системні рівні глутамату були знижені, але перегрівання у $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ значно підвищувало концентрацію циркулюючого глутамату. Глутаматергічний результат зниження регуляції має захисний ефект під час акліматизації [22]. Було доведено, що він спричиняє деполіризацію одночасно із посиленням синаптичної активності пірамідних клітин гіпокампа, що також свідчить про підвищену збудливість мозку [23].

Захист білками теплового шоку

Білки теплового шоку (HSP) — це родина білків, які продукуються клітинами у відповідь на вплив підвищених температур та здатні захищати клітини від ішемії та гіпертермії. При впливі гіпертермії на ЦНС експресія HSP відбувається переважно в нейроглії та клітинах Пуркінє, які виявилися найбільш схильними до пошкодження. Багато сенсорних і моторних нейронів ЦНС виявляють конститутивну експресію HSP 70 з подальшою індукцією експресією при тепловому подразненні. HSP 70 має незначну конститутивну експресію або взагалі її не має

[24]. HSP визнано маркером клітин, які піддаються ризику пошкодження від термічного ураження в найближчий час [3]. Ефект білків теплового шоку може залежати від їх розташування: внутрішньоклітинні HSP виконують захисну роль, включаючи корекцію неправильно зсілих білків, запобігання агрегації та сприяння транспортуванню білків, підтримку обробки та презентації антигену, обмеження апоптозу. Навпаки, мембранозв'язані або позаклітинні HSP можуть бути імуностимулюючими та індукувати вивільнення цитокинів або забезпечувати сайти розпізнавання природних клітин-кілерів, тобто HSP можуть справляти як проапоптотичну, так і антиапоптотичну дію [25]. Нарешті, загибель клітин шляхом апоптозу може відбуватися через різні механізми, і нещодавні дослідження показують, що HSP можуть не впоратися із захистом клітин від усіх цих руйнівних механізмів [19].

Термочутливість специфічних клітинних ліній може бути пояснена селективною експресією інших білків, пов'язаних з тепловим стресом. Так, було виділено гемоксигеназу-1 (HO-1), експресія якої відбувається переважно в клітинах Пуркін'є. Індукція HO-1 посилює пошкоджуючу дію теплового шоку в клітинах мозочка [26]. Відмінною рисою індукованої теплом мітохондріальної дисфункції є необоротна деполяризація мембранного потенціалу мітохондрій. Подальше обмеження продукції HSP спричиняє накопичення неправильно зсілих білків та активацію апоптотичної сигналізації [14].

Зміни в клітинній сигналізації

Клітинна функція змінюється індукованим гіпертермією фосфорилуванням членів родини кіназ, критично залучених до регуляції клітинних метаболічних шляхів, на додаток до апоптозу, регульованого каспазою. NH2-кінцева протеїнкіназа c-Jun (JNK) відіграє важливу роль у широкому діапазоні фізіологічних процесів. JNK 2 і JNK 3 беруть участь у регуляції диференціації та розвитку клітин, включаючи індукцію апоптозу у відповідь на нейрональний стрес. Тепловий удар змінює фосфорилування JNK [6]. Гіпертермія знижує нервову передачу сигналів на обох рівнях периферичної нервової системи та спинного мозку [27]. Проте існують протиріччя щодо механізмів модуляції нейронної передачі при гіпертермії. З одного боку, негативна лінійна кореляція спостерігається між периферичною (тобто шкірною) температурою та амплітудою, тривалістю, площею та затримкою сполученого потенціалу дії. Це свідчить про скорочення часу, коли напружозалежні натрієві канали залишаються відкритими зі збільшенням підвищення температури, що призводить до зменшення амплітуди, тривалості та площі потенціалу аксонів. Такий механізм можна вважати побічним ефектом залежності між температурою та швидкістю хімічної реакції (залежить лише від абсолютної температури). І навпаки, зниження нейронної передачі при гіпертермії може бути частково пов'язаним із синаптичною недостатністю [27].

Місцеві ефекти гіпертермії

Ішемія

Тепловий стрес характеризується посиленням церебрального метаболізму, шкірною вазодилатацією для посилення тепловіддачі та швидко зменшує приплив крові до мозку [28]. Судинні реакції включають частковий або повний колапс мікросудин у кількох ділянках мозку. Виникає периваскулярне ішемічне мембранне пошкодження [15]. Унаслідок недостатності спланхнічної вазоконстрикції та зниження середнього артеріального тиску обмежується церебральний кровотік, що призводить до церебральної ішемії [29]. Результати експериментів на тваринах довели, що в умовах гіпоксії-ішемії відбуваються значні розлади неврологічних і церебральних функцій при перевищенні церебральної температури 37 °C на 1 °C протягом 60 хвилин, а тривале підвищення температури мозку на 1,5 °C може призвести до пошкодження клітин гіпокампа [28]. Мозкова гіпоперфузія, поєднана з вазодилатацією, потенційно може призвести до набряку мозку, а наступні вторинні щодо гіповолемії звуження судин спричиняють ішемічне пошкодження та мікросудинні зміни, подібні до тих, що виникають при дисемінованому внутрішньосудинному згортанні (ДВЗ) у поєднанні з мозковими крововиливами [30]. Крім того, підвищення внутрішньочерепного тиску і вегетативна дисфункція, що спричинені вазогенним і цитотоксичним набряком унаслідок гіперцитокінемії, призводять до церебральної гіпоперфузії та ішемії [31]. Ішемічно-подібні ураження виникають унаслідок гіповолемії та патологічної гемокоагуляції, тоді як синдрому оборотної енцефалопатії (PRES) притаманні ураження, спричинені прямим нагріванням та вазогенним набряком унаслідок гіперцитокінемії [32]. Що стосується ураження таламуса та кори головного мозку, інші дослідження показали, що тривалий набряк призводить до зниження локального мозкового кровотоку, а це в поєднанні з глобальною гіпоперфузією через периферичне шунтування крові може призвести до ішемічної загибелі клітин [33]. Ішемічно-подібні ураження, що спричинені низьким кровотоком і аномальною коагуляцією, подібні до PRES та виникають унаслідок прямого нагрівання та ангіогенного набряку через гіперцитокінемію [31]. Автори класифікували результати МРТ як інфарктоподібні ураження (29,1 %) або ураження, схожі на синдром задньої оборотної енцефалопатії (87,5 %), що пояснюється патофізіологічною подібністю і супутніми змінами регуляції судин [15].

Є кілька повідомлень про ускладнення з боку ЦНС внаслідок теплового удару: інфаркти мозочка, зовнішньої капсули, таламуса та середнього мозку, особливо рідко — гострий інфаркт [17, 34], множинні двобічні інфаркти півкуль мозочка, потиличної частки та базальних гангліїв [34].

Індукція цитокинів і запальна відповідь

При нейродегенеративних захворюваннях підвищення температури мозку може спричинити посилення оксидантного стресу й обтяжувати нейрозапальні процеси [14]. Вважається, що системна запальна відповідь

обумовлює мультиорганну дисфункцію під час теплового стресу. Доведено, що цитокіни є основними факторами, пов'язаними із підвищенням рівня інтерлейкіну (IL) 1 β , інтерферону γ та IL-10 [1]. Підвищення рівня циркулюючих цитокінів може посилити зростання гіпертермії, тим самим збільшуючи ризик теплового виснаження та теплового удару [35]. Гіперцитокінемія також може спричинити деструкцію гематоенцефалічного бар'єра. Його рентгенологічна характеристика схожа на синдром задньої оборотної енцефалопатії через обмежену дифузію, що спричинена набряком. Вазогенний і цитотоксичний набряк мозку виникають за рахунок гіперпроникності судин, яка може бути спричинена цитокінемією. Крім того, підвищення внутрішньочерепного тиску і вегетативна дисфункція через вазогенний та цитотоксичний набряк внаслідок гіперцитокінемії призводять до церебральної гіпоперфузії та ішемії [34].

Підвищені концентрації IL-1 α , IL-1 β , IL-6, розчинного рецептора IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, інтерферону γ та TNF- α , циклооксигенази-2 та індукцельної синтази оксиду азоту в гіпокампі з наступним зниженням нейрональної та синаптичної щільності та гліозом [36, 37] прямо корелюють із тяжкістю стану та смертністю від ТІ. Ці комбіновані процеси завершуються зниженням кровопостачання ЦНС та підвищенням внутрішньочерепного тиску з подальшим порушенням гематоенцефалічного бар'єра та збільшенням циркулюючих пірогенів [38]. Високі рівні циркулюючого IL-6 показали найвищу кореляцію з неврологічними симптомами та захворюваністю на ТІ пацієнтів і тваринних моделей [39].

Експресія великої кількості про- та протизапальних цитокінів змінюється під час гострої фази та фази відновлення гіпертермічного інсульту [6]. Дійсно, зниження активності прозапальної відповіді може бути пов'язане з кращим прогнозом. Існує декілька механізмів, за допомогою яких тепловий стрес призводить до ураження ЦНС. Один із них включає вивільнення цитокінів, які збільшують проникність гематоенцефалічного бар'єра, що призводить до вазогенного набряку та загибелі нейронів. Прозапальні цитокіни також можуть безпосередньо спричинити апоптоз [33]. ДВЗ і гіперцитокінемія, спричинена тепловим ударом, сприяють мікротромбозам, що призводить до ішемічного пошкодження дрібних судин та інфаркту мозку [34].

Системні ефекти гіпертермії

Порушення гематоенцефалічного бар'єра та розвиток набряку мозку

Гематоенцефалічний бар'єр за нормальних умов є селективним бар'єром із щільних ендотеліальних клітин, який перешкоджає надходженню великих гідрофільних молекул або токсичних речовин до мозку. Проникність ГЕБ прямо залежить від температури, дозволяючи значно збільшити транспорт речовин при температурах вище за 38–39 °C, ще збільшуючи його при вищих температурах. Значна гіпертермія мозку є потужним фактором, що спричиняє ушкодження гематоенцефалічного бар'єра із наступними змінами багатьох фізіологічних параметрів мозку [3]. Утворен-

ня набряку мозку тісно пов'язане з порушенням проникності ГЕБ при тепловому стресі. У деяких випадках порушується проникність мембран нейронів, щільні з'єднання збільшуються, підвищується їх проникність без помітної деформації [14, 15]. Тепловий стрес спричиняє дисфункцію мозку через модифікацію ГЕБ та посилення екстравазації білка в головному мозку у високоспецифічний вибіркового способу [15]. Гіперінтенсивність дифузії, внутрішньошлуночковий крововилив і постконтрастне посилення можуть бути вторинними щодо прямої теплової токсичності, ішемічної васкулопатії із вазогенним та/або цитотоксичним набряком з пошкодженням нейронів [33]. Більшість опублікованих випадків описують цитотоксичний набряк різних супратенторіальних локалізацій [32, 36, 40, 41]. За послідовністю виявляють вторинне порушення гематоенцефалічного бар'єра щодо судинних та/або запальних процесів [30, 42]. Надалі такі пацієнти або померли, або набули серйозної інвалідності [41]. Підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра вважається головним фактором розвитку набряку мозку при гіпертермічних станах. Температура, при якій розвивається набряк головного мозку, добре відповідає температурі, при якій відбувається порушення ГЕБ: повідомлялося про набряк мозку у пацієнтів, які померли від захворювань, пов'язаних із перегріванням, із T_{co} на момент смерті 39 °C [43]. У лабораторних тварин із подібною до людської внутрішньою температурою розвивається набряк головного мозку та більша проникність ГЕБ при температурах вище від 38,5–39 °C [3]. Є підстави вважати, що HSP-індукований захист клітин пов'язаний з їх функціями як молекулярного захисника. Ці молекулярні шаперони запобігають необоротній денатурації білків. Це свідчить про те, що індукція реакції HSP тісно пов'язана зі ступенем ушкодження клітин і відповідає гіпотезі про те, що зниження клітинного стресу та/або проникності ГЕБ послаблює HSP-відповідь [15]. Церебральна утилізація кисню та глюкози зазвичай збільшується при гіпертермічних станах, але точний зв'язок із температурою остаточно не з'ясований. При помірному підвищенні T_{co} швидкість церебрального метаболізму збільшується в одних ділянках, але знижується в інших. У більш екстремальних випадках гіпертермії метаболізм кисню в мітохондріях може не підніматися вище, ніж при нормотермії, а при температурі > 40 °C зменшується [44]. При гіпертермічних температурах це може означати наявність порушення поглинання мітохондріями кисню, але за відсутності підвищеного рівня лактату вказує на зниження церебральної метаболічної активності і, таким чином, пояснює когнітивний та неврологічний дефіцит. Так само недостатньо вивчені зміни церебрального кровотоку (CBF). При температурах вище за 40 °C у людини порушується взаємозалежність між церебральним кровотоком та кров'яним тиском. Це спричиняє посилення нагнітання крові до церебральних судин та внутрішньочерепну гіпертензію, а отже, набряк мозку [44]. Дослідження на тваринах показують, що CBF може збільшуватися на 24 % на кожний 1 °C підвищення температури [6], але при

температурах вище від 40–41 °С регіонарний мозковий кровотік спадає до початкового рівня або нижче [44, 45]. Порушення авторегуляції може ще більше порушити проникність ГЕБ, збільшуючи ризик розвитку системних інсультів [6].

Коагулопатії

Клітини ендотелію при гіпертермії беруть участь у фібринолітичному балансі, як це видно з клінічної практики [34]. Запальна і коагуляційна відповідь на тепловий удар призводить до пошкодження ендотелію судин, мікротромбозів і ДВЗ-синдрому внаслідок сильного пригнічення фібринолізу при поглибленні гіпертермії. Подвійний ефект підвищеної активності PAI-1 і зниження активності t-PA в системі фібринолізу може бути основною причиною протромботичного зсуву [34]. Повідомлялося також, що тепловий удар здатний спричинити венозний тромбоз [30].

Тепловий удар спричиняє ДВЗ-синдром через зниження рівня протеїнів С та S, антитромбіну III та пошкодження ендотелію судин. Унаслідок ДВЗ-синдрому можуть спричинитися внутрішньомозковий крововилив, тромбоз і незначний інфаркт, що призводить до ішемічного пошкодження [46].

Були описані й інші випадки неврологічного інсульту, зокрема у 20-річного молодика, який помер внаслідок внутрішньомозкового крововиливу. У нього розвинулась легка коагулопатія внаслідок теплового удару після фізичного перенавантаження [47]. Результати шести патологоанатомічних розтинів померлих від ТІ продемонстрували петехіальні крововиливи у головному мозку, включаючи мозкові оболонки, шлуночки, мозочок і гіпоталамус; внутрішньочерепна кровотеча спостерігалася у двох загиблих, а венозний застій — у трьох [6].

Ендотоксемія. Транслокація бактерій із шлунково-кишкового тракту

Системна гіпертермія підвищує проникність шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і збільшує швидкість транслокації кишкових бактерій та їх токсинів. Приплив крові до шлунково-кишкового тракту знижується, а гіпертермія пошкоджує клітинні мембрани, денатурує білки та посилює продукцію вільних радикалів. У результаті втрачається цілісність шлунково-кишкового бар'єра та виникає можливість потрапляння ендотоксинів із ШКТ до кровотоку [3]. Підвищення T_{co} супроводжується переміщенням крові з брижової циркуляції в ділянки шкіри, що призводить до витоку ендотоксину через пошкодження клітин та ацидозу, що є наслідком активації анаеробного метаболізму. Обмежений портальний кровообіг у декомпенсованій фазі терморегуляції не здатен впоратися з ендотоксинами, що призводить до надмірної продукції модуляторів запалення. За цим процесом слідує індукована цитокинами гіперпродукція вазоактивних факторів, що призводить до недостатності кровообігу [6, 38, 48, 49]. Витік ендотоксину внаслідок бактеріальної транслокації та вивільнення цитокинів з м'язів може активувати лейкоцитарні фракції та подразнення ендотелію судин, спричиняючи запальну відповідь. Це призводить до вивільнення прозапальних (TNF- α , IL-1 β та інтерферону γ) та протизапальних цитокинів (IL-6 та IL-10), до активації коагуляції (зі зниженим рівнем білків С і S та антитромбіну), а також до пригнічення фібринолізу [1]. Гіпертермія знижує цілісність ГЕБ, підвищуючи ймовірність того, що деякі неврологічні дисфункції пов'язані з транслокацією шлунково-кишкових бактерій або ендотоксинів [3].

Дисфункція ЦНС	Мозкова дисфункція		
	Мозочкова дисфункція		
Стадія	Гостра стадія	Реконвалесценції	Пізня стала
Клінічна картина	Порушення свідомості, судоми, глибокі психічні розлади	Тимчасова афазія, дратівливість, відсутність концентрації, дезорієнтація, марення, галюцинації, минула дисфункція мозочка	Сталий мозочковий синдром
Частота	Універсальна	Поширена	Рідкісна

Рисунок 1. Послідовність дисфункції ЦНС та стадії неврологічних проявів при тепловому ударі (за Chih-Chiang Wang зі співавторами, 2008) [17]

Стадії неврологічних проявів при тепловому ударі

Неврологічні прояви теплового удару перебігають у 3 стадії відповідно до часу виникнення: гостру, реконвалесцентну та пізню сталу [6, 17].

У *гострій стадії* переважає церебральна дисфункція. Спостерігаються швидка стомлюваність, жах, депресія, дратівливість, ірраціональна поведінка, галюцинації, ністагм, опсоклонус, когнітивні порушення, втрата пам'яті, порушення свідомості, мозочкова атаксія, дисфагія, афазія, марення або кома, делірій, летаргія, судоми, глибокі психічні зміни, параліч, інші аномалії черепних нервів, арефлексія, міоз і відсутність стовбурових рефлексів [7, 29, 47, 50]. Серед постраждалих паломників до Мекки, які зазнали ТІ, майже третина перебувала в комагозному стані, який супроводжувалася міозом та нервовими автоматизмами, судомами та судинною дистонією [6]. Неврологічні пошкодження, ймовірно, пов'язані з метаболічним розладом, набряком мозку або ішемією. Ці дефіцити характерні як для класичного теплового удару, так і для ТІ, викликаного фізичним навантаженням, хоча є думка, що останні мають більшою мірою тимчасові симптоми [47]. Перегрівання організму безпосередньо спричинило поліетіологічну церебральну дисфункцію з глибоким пригніченням свідомості в гострій стадії; розвивалися циркуляторний шок, гіпоксія і церебральна ішемія, надмірне накопичення цитотоксичних вільних радикалів та оксидантне пошкодження мозку [17]. Тепловий удар з ураженням кори головного мозку зустрічається дуже рідко [41]. Гіпервентиляція з подальшим карпопедальним спазмом та парестезіями пов'язана з коротким періодом стресу у спекотному середовищі [38].

У стадії *реконвалесценції* церебральна дисфункція поступово зменшується. Після поновлення свідомості та психіки виявляється неврологічний дефіцит: тимчасова афазія, дратівливість і відсутність концентрації, дезорієнтація, марення, галюцинації. Характерною для цієї стадії є перехідна мозочкова дисфункція [17]. Описано дифузну атрофію мозочка [1]. Неврологічні прояви у більшості пацієнтів цілком вщухають після охолодження та підтримуючої терапії. У 10–28 % пацієнтів, які пережили тепловий удар, зберігається когнітивна та моторна дисфункція, у деяких з них переважають мозочкові синдроми [50]. Після реконвалесцентного періоду церебральні розлади зазвичай минали, мозочкова дисфункція в більшості випадків теж була тимчасовою. Менше ніж 20 % пацієнтів після теплового удару одужали із залишковим нейродефіцитом [17].

Пізня стала стадія характеризується довгостроковими неврологічними та серцево-судинними ускладненнями із постійним летальним ризиком [1]. Тепловий удар також може інтенсивно прогресувати з неспецифічними ознаками та симптомами, що тривають кілька годин або навіть днів, включаючи непритомність, запаморочення, головний біль, неспокій або сплутаність свідомості, утруднення при ковтанні (бульбарні розлади) та мовленнєві розлади [50]. Стійкі неврологічні ефекти виникають у половини постраж-

далих та включають виражену дизартрію, труднощі з розумінням команд, проблеми з увагою, а також порушення м'язового тону, сили, рефлексів, ходи, координації та сенсорних функцій. Неврологічний дефіцит, який зберігається після гострої фази, включає паралегії та панцеребелярний синдром. Часто спостерігаються атаксія, дизартрія та проблеми з координацією; ністагм спостерігається рідше [52]. Менш поширеним є пошкодження кори головного мозку [53], стовбура мозку [54], спинного мозку та периферичної нервової системи [55]. Лобова дисфункція зустрічається рідко. Повідомлялося про дисфункцію базальних гангліїв [56]. Клінічні прояви здебільшого двобічні. Неврологічна дисфункція буває глибокою, повідомлялося про стійкий вегетативний стан [41]. Пацієнти можуть проявляти ознаки поліпшення протягом тижнів або місяців [53], але в деяких випадках ускладнення зберігаються протягом багатьох місяців або років [57]. Відновлення може бути мінімальним або відсутнім. У переважній більшості випадків реєструється внутрішня температура тіла 40 °C або вище [6]. Енцефалопатія при ТІ проявляється аномальними сигналами магнітно-резонансної томографії голови [31]. McNamee зі співавторами (2013) повідомили про аномальну інтенсивність сигналу у пацієнта з тепловим ударом і центральним мієлінолізом мосту. Однак у цьому випадку не було аномальної інтенсивності сигналу в стовбурі мозку [58]. Більшість тих, хто пережив ТІ, повністю одужують у середньому за 7–11 діб. Особи з уже існуючим ураженням ЦНС більш схильні до розвитку стійких наслідків [6, 58]. 33 % пацієнтів після ТІ мали значні неврологічні розлади, а 33 % хворих — легке порушення при виписці. Лише 24 % пацієнтів були без неврологічних порушень [6]. Неврологічне ушкодження не обов'язково повинно бути тимчасовим. В одній серії 24 % пацієнтів не мали неврологічних порушень, у 43 % були мінімальні порушення, але 33 % набули помірних або тяжких нейрофункціональних розладів функцій [47]. У тяжких формах PRES може спричинити значну захворюваність і навіть смертність, найчастіше в результаті гострого крововиливу або масивного набряку задньої черепної ямки, що спричиняє обструктивну гідроцефалію або компресію стовбура мозку [59, 60].

Коли розвивається пізня стадія зі сталим неврологічним дефіцитом, дисфункція мозочка є найпоширенішим симптомом [17]. З п'яти зареєстрованих випадків стійкої неврологічної дисфункції після ТІ у всіх спостерігалися мозочкові ознаки [6]. Постійний неврологічний дефіцит після теплового удару є відносно рідкісним, а мозочковий синдром є найпоширенішим проявом. Це пов'язано з індукованою гіпертермією дегенерацією клітин Пуркінє. Інші варіанти неврологічного дефіциту включають периферичну нейропатію із млявим тетрапарезом, порушення верхніх або нижніх моторних нейронів зі спастичним або млявим парапарезом/параплегією, поперечною мієлопатією з параплегією та хворобою Паркінсона [17].

Попередні дані свідчать, що 10–28 % пацієнтів, які вижили після теплового шоку, мають постійні когнітивні та функціональні неврологічні розлади. Крім того, неврологічні вади залишалися незмінними через 1 і 2 роки. Крім того, неврологічні наслідки були незалежно пов'язані зі смертністю за місяці та роки після ТІ [1]. Неврологічна та когнітивна дисфункція може виникнути гостро після епізоду гіпертермії і призвести до хронічного пошкодження, яке, як повідомляється, виникає у 50 % тих, хто вижив, переведених з відділення інтенсивної терапії після теплового удару [6]. Затримка неврологічного поновлення після теплового шоку проявляється тимчасовим поліпшенням письмових навичок постраждалого, але приблизно через 4 місяці настає пригнічення мозочкових функцій. «Мозочковий тремор» може бути дво- або однобічним, виникає постуральний тремор або без періоду спокою. Здебільшого це спричиняється розладами у ділянці зубчастого ядра та спинномозково-мозочкового тракту. Відстрочений початок дегенерації і деаферентації свідчить про те, що синдром не спричинений первинним ураженням сам по собі, але може бути наслідком розвитку постсинаптичної надчутливості або вторинної реорганізації залучених шляхів [17].

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

Внесок авторів. *Кравець О.В.* — концепція та дизайн дослідження; *Єхалов В.В.* — аналіз отриманих даних, написання тексту; *Седінкін В.А.* — аналіз та інтерпретація даних, редагування статті; *Пилипенко О.В.* — збирання та обробка матеріалів.

Список літератури

1. Bouchama A., Abuyassin B., Lehe C. et al. Classic and exertional heatstroke. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022. 8(8). 1-23 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00334-6>.
2. Rublee C., Dresser C., Giudice C., Lemery J., Sorensen C. Evidence-Based Heatstroke Management in the Emergency Department. *West J. Emerg. Med.* 2021. 22(2). 186-195. doi: [10.5811/westjem.2020.11.49007](https://doi.org/10.5811/westjem.2020.11.49007).
3. Kiyatkin E.A., Sharma H.S. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature. *Neuroscience.* 2009. 161(3). 926-39. doi: [10.1016/j.neuroscience.2009.04.004](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.004).
4. Koh Y.H. Heat Stroke with Status Epilepticus Secondary to Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Case Rep. Crit. Care.* 2018. 3597474. doi: [10.1155/2018/3597474](https://doi.org/10.1155/2018/3597474).
5. Qiu C., Kivipelto M., von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2009. 11(2). 111-28. doi: [10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu](https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu).
6. Walter E.J., Carraretto M. The neurological and cognitive consequences of hyperthermia. *Critical Care.* 2016. 20. 199. doi: [10.1186/s13054-016-1376-4](https://doi.org/10.1186/s13054-016-1376-4).
7. Bazille C., Megarbane B., Bensimhon D. et al. Brain damage after heat stroke. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005. 64(11). 970-975. doi: [10.1097/01.jnen.0000186924.88333.0d](https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000186924.88333.0d).
8. White M.G., Luca L.E., Nonner D. et al. Cellular mechanisms of neuronal damage from hyperthermia. *Progress in Brain Research.* 2007. 162. 347-371. doi: [10.1016/s0079-6123\(06\)62017-7](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(06)62017-7).
9. Yu T., Wang L., Yoon Y. et al. Morphological control of mitochondrial bioenergetics. *Front. Biosci.* 2015. 20. 229-246. <https://doi.org/10.2741/4306>.
10. Akbarian A., Michiels J., Degroote J. et al. Association between heat stress and oxidative stress in poultry: mitochondrial dysfunction and dietary interventions with phytochemicals. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2016. 7. 37-50. <https://doi.org/10.1186/s40104-016-0097-5>.
11. Stanculescu D., Sepúlveda N., Lim C.L. Lessons From Heat Stroke for Understanding Myalgic Encephalomyelitis. *Chronic Fatigue Syndrome. Frontiers in Neurology.* 2021. 12. 789784. doi: [10.3389/fneur.2021.789784](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.789784).
12. Ni X.X., Wang C.L., Guo Y.Q., Liu Z.F. Analysis of Clinical Symptoms of Guillain-Barré Syndrome Induced by Heat Stroke: Three Case Reports and Literature Review. *Front. Neurol.* 2022. 13. 910596. doi: [10.3389/fneur.2022.910596](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.910596).
13. Chauhan N.R., Kapoor M., Singh L.P. et al. Heat stress-induced neuroinflammation and aberration in monoamine levels in hypothalamus are associated with temperature dysregulation. *Neuroscience.* 2017. 358. 79-92. doi: [10.1016/j.neuroscience.2017.06.023](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.06.023).
14. Bongioanni P., Carratore R.D., Corbianco S. et al. Climate change and neurodegenerative diseases. *Environmental Research.* 2021. 201. 111511. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111511>.
15. Sharma H.S., Sharma A. Nanoparticles aggravate heat stress induced cognitive deficits, blood-brain barrier disruption, edema formation and brain pathology. *Prog. Brain Res.* 2007. 162. 245-73. doi: [10.1016/S0079-6123\(06\)62013-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62013-X).
16. Muresanu D.F., Sharma A., Patnaik R., Menon P.K., Mössler H., Sharma H.S. Exacerbation of blood-brain barrier breakdown, edema formation, nitric oxide synthase upregulation and brain pathology after heat stroke in diabetic and hypertensive rats. Potential neuroprotection with cerebrolysin treatment. *Int. Rev. Neurobiol.* 2019. 146. 83-102. doi: [10.1016/bs.irn.2019.06.007](https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.06.007).
17. Wang C.-C., Tsai M.-K., Chen I.-H., Hsu Y.-D., Hsueh C.-W., Shiang J.-C. Neurological manifestations of heat stroke. Case report and literature review. *Taiwan Crit. Care Med.* 2008. 9. 257-266.
18. Peng H., Sola A., Moore J., Wen T. Caspase inhibition by cardiotrophin-1 prevents neuronal death in vivo and in vitro. *J. Neurosci. Res.* 2010. 88(5). 1041-1051. doi: [10.1002/jnr.22269](https://doi.org/10.1002/jnr.22269).
19. Bellmann K., Charette S.J., Nadeau P.J., Poirier D.J., Lo-ranger A., Landry J. The mechanism whereby heat shock induces apoptosis depends on the innate sensitivity of cells to stress. *Cell Stress Chaperones.* 2010. 15(1). 101-13. doi: [10.1007/s12192-009-0126-9](https://doi.org/10.1007/s12192-009-0126-9).
20. Sun G., Qian S., Jiang Q. et al. Hyperthermia-induced disruption of functional connectivity in the human brain network. *PLoS One.* 2013. 8(4). e61157. doi: [10.1371/journal.pone.0061157](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061157).
21. Ruszkiewicz J.A., Tinkov A.A., Skalny A.V. et al. Brain diseases in changing climate. *Environ Res.* 2019. 177. 108637. doi: [10.1016/j.envres.2019.108637](https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108637).
22. Ely B.R., Brunt V.E., Minson C.T. et al. Can targeting glutamate receptors with long-term heat acclimation improve outcomes following hypoxic injury? *Temperature.* 2015. 2(1). 51-52. doi: [10.4161/23328940.2014.992657](https://doi.org/10.4161/23328940.2014.992657).
23. Kim J.A., Connors B.W. High temperatures alter physiological properties of pyramidal cells and inhibitory interneurons in hippocampus. *Front. Cell Neurosci.* 2012. 6. 27. doi: [10.3389/fncel.2012.00027](https://doi.org/10.3389/fncel.2012.00027).
24. Franklin T.B., Krueger-Naug A.M., Clarke D.B., Arrigo A.P., Currie R.W. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cel-

- lular protection of the central nervous system. *Int. J. Hyperther.* 2005. 21(5). 379-92. doi: 10.1080/02656730500069955.
25. Multhoff G. Heat shock protein 70 (Hsp70): membrane location, export and immunological relevance. *Methods.* 2007. 43(3). 229-37. doi: 10.1016/j.ymeth.2007.06.006.
26. Li C.W., Lin Y.F., Liu T.T., Wang J.Y. Heme oxygenase-1 aggravates heat stress-induced neuronal injury and decreases autophagy in cerebellar Purkinje cells of rats. *Experimental Biology and Medicine.* 2013. 238(7). 744-754. <https://doi.org/10.1177/1535370213493705>.
27. Racinais S., Cresswell A.G. Temperature affects maximum H-reflex amplitude but not homosynaptic postactivation depression. *Physiol. Rep.* 2013. 1(2). 00019. doi: 10.1002/phy2.19.
28. Yang M., Li Z., Zhao Y. et al. Outcome and risk factors associated with extent of central nervous system injury due to exertional heat stroke. *Medicine (Baltimore).* 2017. 96(44). 8417. doi: 10.1097/MD.00000000000008417.
29. Lee B.H. Atypical brain imaging findings associated with heat stroke. A patient with rhabdomyolysis and acute kidney injury: A case report. *Radiol. Case Rep.* 2020. 15(5). 560-563. doi: 10.1016/j.radcr.2020.02.007.
30. Cifuentes M.A., Marin F.V., Sáez M.V.V. Heat stroke with neurological involvement. *Neurology Perspectives.* 2022. 8. 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2022.08.004>.
31. Hiramatsu G., Hisamura M., Murase M. et al. A Case of Heatstroke Encephalopathy With Abnormal Signals on Brain Magnetic Resonance Imaging. *Cureus.* 2021. 13(8). 17053. doi: 10.7759/cureus.17053.
32. Shimada T., Miyamoto N., Shimada Y. et al. Analysis of Clinical Symptoms and Brain MRI of Heat Stroke: 2 Case Reports and a Literature Review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020. 29(2). 104511. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104511.
33. Guerrero W.R., Varghese S., Savitz S. et al. Heat stress presenting with encephalopathy and MRI findings of diffuse cerebral injury and hemorrhage. *BMC Neurol.* 2013. 13. 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-63>.
34. Kamidani R., Okada H., Kitagawa Y. et al. Severe heat stroke complicated by multiple cerebral infarctions: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2021. 15(1). 24. doi: 10.1186/s13256-020-02596-2.
35. Kenny G.P., Wilson T.E., Flouris A.D., Fujii N. Chapter 31. Heat exhaustion. *Handbook of Clinical Neurology.* 2018. 157. 505-529. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64074-1.00031-8>.
36. Lee K.L., Niu K.C., Lin M.T., Niu C.S. Attenuating brain inflammation, ischemia, and oxidative damage by hyperbaric oxygen in diabetic rats after heat stroke. *J. Formos Med. Assoc.* 2013. 112(8). 454-62. doi: 10.1016/j.jfma.2012.02.017.
37. Christoforidou E., Joilin G., Hafezparast M. Potential of activated microglia as a source of dysregulated extracellular microRNAs contributing to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuroinflammation.* 2020. 17. 135. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01822-4>.
38. Khan A.A. Heat related illnesses Review of an ongoing challenge. *Saudi Medical Journal.* 2019. 40 (12). 1195-1201. doi: 10.15537/smj.2019.12.24727.
39. Suzuki K., Tominaga T., Ruhee R.T., Ma S. Characterization and Modulation of Systemic Inflammatory Response to Exhaustive Exercise in Relation to Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel).* 2020. 9(5). 401. doi: 10.3390/antiox9050401.
40. Jakkani R.K., Agarwal V.K., Anasuri S., Vankayalapati S., Koduri R., Satyanarayan S. Magnetic resonance imaging findings in heat stroke-related encephalopathy. *Neurol. India.* 2017. 65. 1146-8. doi: 10.4103/neuroindia.NI_740_16.
41. Kuzume D., Inoue S., Takamatsu M., Sajima K., Kon-No Y., Yamasaki M. [A case of heat stroke showing abnormal diffuse high intensity of the cerebral and cerebellar cortices in diffusion weighted image]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2015. 55(11). 833-839. doi: 10.5692/clinicalneuro.cn-000755. (In Japanese).
42. Cao L., Wang J., Gao Y. et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance venography features in heat stroke: a case report. *BMC Neurol.* 2019. 19(1). 133. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1363-x>.
43. Goldstein L.S., Dewhirst M.W., Repacholi M., Kheifets L. Summary, conclusions and recommendations: adverse temperature levels in the human body. *Int. J. Hyperthermia.* 2003. 19(3). 373-84. doi: 10.1080/0265673031000090701.
44. Cremer O.L., Kalkman C.J. Cerebral pathophysiology and clinical neurology of hyperthermia in humans. *Prog. Brain Res.* 2007. 162. 153-69. doi: 10.1016/S0079-6123(06)62009-8.
45. Qian S., Jiang Q., Liu K. et al. Effects of short-term environmental hyperthermia on patterns of cerebral blood flow. *Physiol. Behav.* 2014. 128. 99-107. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.01.028.
46. Sonkar S.K., Soni D., Sonkar G.K. Heat stroke presented with disseminated intravascular coagulation and bilateral intracerebral bleed. *BMJ Case Rep.* 2012. 2012. 2012007027. doi: 10.1136/bcr-2012-007027.
47. Grogan H., Hopkins P.M. Heat stroke: implications for critical care and anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2002. 88(5). 700-707. doi: 10.1093/bja/88.5.700.
48. Bondar V.M., Pilipenko M.M., Ovsienko T.V., Nevmerzhytskyi I.M. Hyperthermic syndromes: etiology, pathogenesis, diagnosis and intensive therapy. *Emergency medicine.* 2018. 89(2). 7-16. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126596. (In Ukrainian).
49. Loskutov O.A., Bondar M.V., Drudzina O.M., Maruniak S.R., Kolesnykov V.H. Heat stroke during severe sports overload: a clinical case. *Emergency medicine.* 2021. 17(2). 131-136. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230661>. (In Ukrainian).
50. Garcia C.K., Renteria L.I., Leite-Santos G., Leon L.R., Laitano O. Exertional heat stroke: pathophysiology and risk factors. *BMJ Medicine.* 2022. 1. 000239. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000239.
51. Vizir V.A., Zaika I.V. Diseases caused by the action of thermal factors (heat and cold) on the body: educational and methodological guide. *Zaporizhzhia: ZDMU,* 2019. 67 p. (In Ukrainian).
52. Deleu D., Siddig A.E., Kamran S., Kamha A.A., Zalabany H.A. Downbeat nystagmus following classical heat stroke. *Clin. Neurol. Neurosur.* 2005. 108(1). 102-104. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.12.009.
53. Rav-Acha M., Shuvy M., Hagag S., Gomori M., Biran I. Unique persistent neurological sequelae of heat stroke. *Mil. Med.* 2007. 172(6). 603-606. doi: 10.7205/milmed.172.6.603.
54. Lee S., Lee S.H. Exertional heat stroke with reversible severe cerebral edema. *Clin. Exp. Emerg. Med.* 2021. 8(3). 242-245. doi: 10.15441/ceem.19.085.
55. Mégarbane B., Résière D., Shabafrouz K., Duthoit G., Delahaye A., Delerme S., Baud F. Etude descriptive des patients admis en réanimation pour coup de chaleur au cours de la canicule d'août 2003. *Presse Med.* 2003. 32(36). 1690-1698. (in French).
56. Lyons J.L., Cohen A.B. Selective cerebellar and basal ganglia injury in neuroleptic malignant syndrome. *J. Neuroimaging.* 2013. 23(2). 240-1. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00579.x.

57. Laxe S., Zúniga-Inestroza L., Bernabeu-Guitart M. Manifestaciones neurológicas y su impacto funcional en sujetos que han padecido un golpe de calor [Neurological manifestations and their functional impact in subjects who have suffered heatstroke]. *Rev. Neurol.* 2013. 56(1). 19-24. doi: 10.33588/rn.5601.2012145. (In Spanish).

58. McNamee D., Rangel A., O'Doherty J.P. Category-dependent and category-independent goal-value codes in human ventromedial prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 2013. 16. 479-485. doi: 10.1038/nn.3337, PMID: 23416449.

59. Fugate J.E., Rabinstein A.A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysio-

logy, and outstanding questions. *The Lancet Neurology.* 2015. 14(9). 914-925. doi: 10.1016/s1474-4422(15)00111-8.

60. Herpertz G.U., Nykamp L., Radke O.C. Letaler Hitzeschock mit disseminierter intravasaler Koagulopathie [Lethal Heatstroke with Disseminated Intravascular Coagulopathy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2022. 57(1). 68-78. doi: 10.1055/a-1508-0726. (In German).

Отримано/Received 03.09.2023

Рецензовано/Revised 14.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.09.2023 ■

Information about authors

Olia Kravets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 535951@ukr.net; 602@dsma.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Vasyl Yekhalov, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; phone: +380 (63) 276-64-35; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Vladyslav Sedinkin, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dnepr_vlad@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8894-1598>

Olia Pylypenko, Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: kvasha.olia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9836-0968>

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

Authors' contribution. Kravets O. — research concept and design; Yekhalov V. — data analysis and interpretation, writing the article; Sedinkin V. — data analysis and interpretation, critical revision of the article; Pylypenko O. — collection and assembly of data.

O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin, O.V. Pylypenko
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Neurological disorders with general overheating of the body (scientific and literary review)

Abstract. Based on the understanding of the pathophysiology of heat stroke, it has been suggested that heat stroke can be considered as a form of hyperthermia that is associated with a systemic inflammatory response leading to a syndrome of multiple organ dysfunction in which encephalopathy predominates. Mechanisms of neuronal injury in heat stroke include: cellular effects (damage to membranes, mitochondria, and DNA, stimulation of excitotoxic mechanisms, protein denaturation), local effects (ischemia, inflammatory changes, edema, cytokine release, vascular damage), systemic effects (changes in cerebral blood flow, endotoxemia, translocation of bacteria through a dysfunctional gastrointestinal tract). Neurological manifestations of heat stroke develop in 3 stages according to the time of occurrence: acute, convalescent and late. In the acute stage, cerebral dysfunction prevails. Overheating of the body directly caused polyetiological cerebral

dysfunction with deep suppression of consciousness in the acute stage; circulatory shock, hypoxia and cerebral ischemia, excessive accumulation of cytotoxic free radicals and oxidant brain damage developed. During the convalescence stage, cerebral dysfunction gradually decreases. This stage is characterized by transient cerebellar dysfunction. For the late stage, long-term neurological and cardiovascular complications with a constant risk of death are typical. When late stage with permanent neurologic deficits develop, cerebellar dysfunction is the most common symptom. The delayed onset of degeneration and deafferentation suggests that the syndrome is not caused by the primary lesion itself but may be a consequence of postsynaptic hypersensitivity or secondary reorganization of the involved pathways.

Keywords: general body overheating; neuronal damage; stages; complications

Обери шлях ЯСКРАВОГО ЖИТТЯ



ДУЛОКСИН®

дулоксетин



- ◆ Доведена ефективність при депресії, тривожному розладі та нейропатичному болю¹⁻³
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному дулоксетину⁴
- ◆ Зручність прийому – 1 раз на добу³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДУЛОКСИН®

Склад: 1 капсула містить 33,7 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 30 мг, або 67,4 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 60 мг. **Лікарська форма.** Капсули кишковорозчинні тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21. **Фармакологічні властивості.** Дулоксетин – це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгибуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину і, як наслідок, посиленням серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить болезаспокійливу дію, що, ймовірно, є результатом уповільнення передачі болючих імпульсів у ЦНС. **Показання.** Лікування великих депресивних розладів. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованих тривожних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування дулоксетину з неселективними, необоротними інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО) протипоказане. Захворювання печінки, які можуть спричинити печінкову недостатність. Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з флуоксаміном, ципрофлоксацином або еноксаціном (сильні інгібітори CYP1A2), оскільки комбінація призводить до підвищення концентрації дулоксетину в плазмі крові. Також ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Починати лікування дулоксетином протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційного ризику гіпертонічного кризу. **Побічні реакції.** Зниження апетиту; безсоння, збудження, зниження лібідю, тривожність, анорексія, незвичні сновидіння; головний біль, сонливість, запаморочення, летаргія, тремор, парестезія; розпливчасте зображення; дзвін у вухах; пришвидшене серцебиття; підвищення артеріального тиску, приливи жару; позікання; нудота, сухість у роті; запор, діарея, біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм; підвищене потовиділення, висипання; кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм; дизурія, часте сечовипускання, поліакіурія; еректильна дисфункція, порушення еякуляції; затримка еякуляції; падіння, втомля; зниження маси тіла (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник. Laboratorios Normon, S.A./ Laboratorios Normon, S.A. Наказ МОЗ України 02.10.2019 №2004. Р. п. №UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. Наказ МОЗ України 23.04.2020 №945

1. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. 2. УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ (ВИСОКСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ, ДЕПРЕСІЯ (Наказ МОЗ України від 25 грудня 2014 року № 1003). 3. Інструкція для медичного застосування препарату Дулоксин. Р. П. МОЗ України: №UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. Наказ МОЗ України від 02.10.2019 №2004. 4. Bioequivalence Study Number – N-DUL-12-180, Clin report March, 2013.

Нові перспективи лікування тривожно-депресивних розладів і супутніх больових синдромів

Резюме. Хронічний больовий синдром продовжує залишатися однією з важливих медико-соціальних проблем сучасного суспільства, він суттєво дезадаптує і знижує якість життя пацієнтів. Найбільшою проблемою у клінічній практиці є хронічний біль, що має коморбідні патологічні стани, зокрема тривогу і депресію. Дулоксетин є найбільш збалансованим потужним інгібітором зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну. Відновлення за допомогою дулоксетину балансу між серотонінергічною і норадренергічною медіацією відіграє найважливішу роль у лікуванні депресії і болю. Ефективність і безпека дулоксетину при фіброміалгії, остеоартриті колінного і тазостегнового суглоба, болі в нижній частині спини підтверджуються результатами багатьох рандомізованих клінічних досліджень.

Ключові слова: тривога; депресія; хронічний біль; лікування; дулоксетин

Біль — це суб'єктивний досвід, на який впливають генетичні, гендерні, соціальні, культурні й особисті параметри. Найчастіше гострий біль виникає через травму, гострі захворювання або лікування. Між гострим болем і розладами настрою існує значущий двоспрямований зв'язок, так що обидва діють як фактори ризику один для одного. Депресія та тривога пов'язані з підвищеним сприйняттям тяжкості болю, тоді як тривалий гострий біль призводить до посилення дисрегуляції настрою. Саме біль може бути основною або єдиною скаргою пацієнтів з депресією, які звертаються до лікарень первинної медичної допомоги, однак клініцисти часто не помічають цього [1].

На відміну від гострого болю хронічний біль, який також називають тривалим або стійким, — це біль, що може зберігатися понад три місяці. Хронічний біль буває вторинним, тобто спричиненим основним захворюванням, і первинним, який не має чіткої патологічної основи, а біль (чи його вплив) може бути непропорційним наявній травмі чи захворюванню. Усі форми болю можуть спричинити страждання та інвалідність, але ці ознаки особливо виражені в проявах хронічного первинного болю. Ця настанова узгоджується з визначенням хронічного первинного болю за МКХ-11 [2].

Зв'язок між тривожними і депресивними розладами має не лише патофізіологічну кореляцію, але й клінічну. В одному з перших метааналізів, проведених для виявлення супутньої патології цих двох захворювань, було виявлено, що 58 % пацієнтів із депресією мали певний тип тривоги, супутній фактор, який виникав у 52,2 %

випадків. І навпаки, наявність депресії в пацієнтів із тривожною становила 56 %.

Депресія і тривога часто супроводжуються безліччю хворобливих проявів, і навпаки, хворобливі прояви викликають або посилюють депресивну й тривожну симптоматику. Зв'язок між болем, порушеннями сну і когнітивними скаргами встановлює синдром, подібний до депресії, що ускладнює розпізнавання різних психопатологічних компонентів [3].

Приблизно кожен п'ятий дорослий відчуває сильний тривалий біль, і велика проблема полягає в тому, що уявлення про біль як синонім пошкодження тканин все ще домінують навіть серед медичних працівників. Тоді як біль є багатогранним явищем, і важливо, щоб медичні працівники не мали стереотипного підходу, а могли виконувати аналіз болю, який враховує багато його форм [4].

При веденні пацієнтів з больовим синдромом і тривожно-депресивними проявами важливо враховувати патогенетичні механізми формування і підтримки больового синдрому. Серед них безсумнівно і важливу роль відіграють порушена взаємодія ноцицептивної і антиноцицептивної систем і феномен дезінгібіції, який спостерігається при функціональній активності низхідних антиноцицептивних впливів. І чим довше існує і чим більше виражений цей патологічний процес, тим сильніший рецидивуючий біль може спостерігатися в пацієнта [10]. Основними медіаторами антиноцицептивної системи є біогенні аміни: ендорфіни, серотонін, норадреналін, тому лікарські засоби, які активізують і нормалізують їх обмін, підсилюють таким чином функ-

ціональну активність антиноцицептивної системи, що призводить до зниження інтенсивності й частоти виникнення болю, а також впливає на тривожну й депресивну симптоматику.

Результати численних мультицентрових плацебо-контрольованих досліджень свідчать про те, що базовими препаратами в лікуванні як депресії і тривоги, так і хронічних больових синдромів є антидепресанти [5, 6]. Виявлено, що зазначені препарати можуть бути ефективними при найрізноманітнішій локалізації хронічного болю (біль у спині, остеоартрити (ОА), фіброміалгії (ФМ)). Серед антидепресантів найефективнішими є препарати, які здатні модулювати низхідні серотонінергічні й норадренергічні антиноцицептивні шляхи. До них належить клас селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, що обумовлює їх більш виражений ефект порівняно з іншими антидепресантами при лікуванні больового синдрому і симптомів тривоги та депресії [6, 7].

Дулоксетин є найбільш збалансованим потужним інгібітором зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну. Відновлення за допомогою дулоксетину балансу між серотонінергічною і норадренергічною медіацією відіграє найважливішу роль у лікуванні депресії і болю з урахуванням ролі дисбалансу цих медіаторів у формуванні емоційних і больових розладів [7–9].

Це також демонструють клінічні дослідження, у яких показано, що дулоксетин впливає на біль так само ефективно, як і на соматичні симптоми депресії [7–9].

Доведена ефективність і безпека дулоксетину в лікуванні фіброміалгії

Фіброміалгія є хронічним больовим синдромом, який важко піддається лікуванню. Цей стан характеризується дифузним болем тривалістю понад 3 місяці в різних ділянках тіла і наявністю болю в 11 з 18 больових точок. Крім того, при фіброміалгії спостерігаються ригідність, підвищена стомлюваність, сон, що не приносить почуття відпочинку, депресія, тривожність і когнітивні порушення [11, 12]. Поширеність ФМ у популяції варіює від 5 до 12 %, співвідношення жінок і чоловіків становить 3 : 1 [17].

Пацієнти з ФМ демонструють більш значну поширеність депресивних і тривожних розладів, про які повідомляється в 20–80 і 13–63,8 % випадків відповідно. Поширеність депресії в пацієнтів з ФМ протягом життя становить 74 %, а тривожного розладу — 60 %, при цьому на момент встановлення діагнозу приблизно в 30 % пацієнтів з ФМ спостерігається тяжка депресія [13]. Тому при лікуванні пацієнтів з ФМ дуже важливо оцінити наявність коморбідних розладів і ефективно їх лікувати [18].

Дулоксетин — це оптимальний вибір у пацієнтів з больовим синдромом, асоційованим з ФМ, як за наявності депресії, так і без неї, що було продемонстровано в багатьох клінічних рандомізованих дослідженнях. Не випадково він увійшов до стандартів лікування фіброміалгії Європейської ліги ревматологів (EULAR, 2017) [25].

Кохранівський огляд [14], який включав 6 досліджень і 2249 пацієнтів з фіброміалгією, продемонстрував вірогідний позитивний ефект при застосуванні дулоксетину в добовій дозі 60 мг протягом 12 тижнів (відносний ризик (ВР) для $\geq 50\%$ зменшення болю — 1,57; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,20 до 2,06) і понад 28 тижнів (ВР 1,58; 95% ДІ від 1,10 до 2,27), а також його значущий вплив на фізичні симптоми депресії (ВР 1,37; 95% ДІ від 1,19 до 1,59; NNTB 8, 95% ДІ від 5 до 14). При цьому більшість побічних ефектів були незначними, серйозні небажані явища не відзначалися [14].

У систематичному огляді була проведена оцінка анагетичної ефективності дулоксетину при фіброміалгії, а також визначалося, яке дозування між 60 і 120 мг/день було більш придатним для клінічного застосування. У цей метааналіз включалося сім досліджень і 2642 пацієнти з ФМ [15]. Результати аналізу показали, що дулоксетин може викликати більше полегшення болю при ФМ, ніж плацебо (стандартизована різниця середніх значень (SMD) $-0,26$; 95% ДІ від $-0,37$ до $-0,16$). Коефіцієнт ризику (ВР) полегшення болю щонайменше на 30 % становив 1,31 (95% ДІ від 1,19 до 1,44); ВР полегшення болю щонайменше на 50 % становив 1,46 (95% ДІ від 1,28 до 1,67).

Небажані явища частіше спостерігалися в пацієнтів, які приймали дулоксетин, ніж у хворих, які отримували плацебо (ВР 1,17; 95% ДІ від 1,12 до 1,23). Дулоксетин у дозі 120 мг/добу мав більш високу частоту відміни (ВР 0,96; 95% ДІ від 0,80 до 1,15), ніж дулоксетин у дозі 60 мг/добу (ВР 0,77; 95% ДІ від 0,63 до 0,93).

Автори дослідження дійшли висновку, що дулоксетин — це відмінний вибір для полегшення болю при ФМ. Дулоксетин у дозі 60 мг/добу викликає меншу частоту відміни препарату, ніж дулоксетин у дозі 120 мг/добу.

Порівняльна ефективність амітриптиліну, дулоксетину й прегабаліну для зниження інтенсивності болю на 30 % (R30%) і 50 % (R50%) при фіброміалгії в дорослих була досліджена в метааналізі F.F. Alberti et al. [16]. У ньому були проаналізовані 15 клінічних досліджень, у яких порівнювали амітриптилін ($n = 273$), дулоксетин ($n = 2595$) і прегабалін ($n = 3506$) з плацебо. Для результату R30% прегабалін у дозі 450 мг перевершував дулоксетин 30 мг і прегабалін 150 мг, а дулоксетин 20 мг і 30 мг перевершував плацебо. За результатом R50% найкращим був амітриптилін у дозі 25 мг.

Отже, всі оцінені препарати показали переваги в зменненні болю в пацієнтів з фіброміалгією. Прегабалін 450 мг був кращим варіантом для R30%, а амітриптилін 25 мг — для R50%.

Дулоксетин для лікування хронічного больового синдрому при остеоартриті

Остеоартрит є найчастішим захворюванням суглобів, його провідним проявом є хронічний біль, клінічний аналіз якого нерідко демонструє характерні сенсорні прояви невропатичного болю [20].

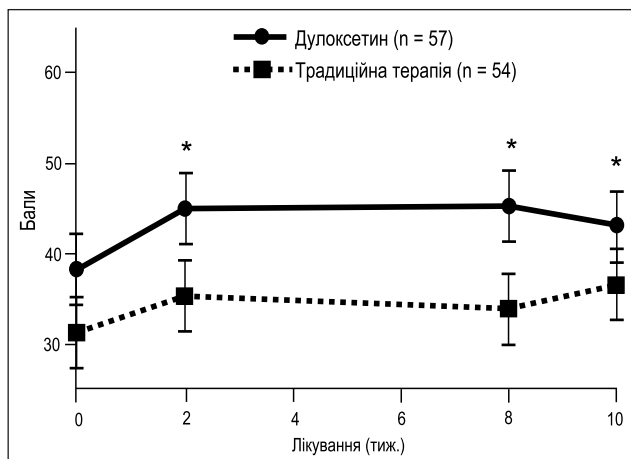


Рисунок 1. Загальна група: зміна скоригованого середнього бала за підшкалою болю KOOS/HOOS

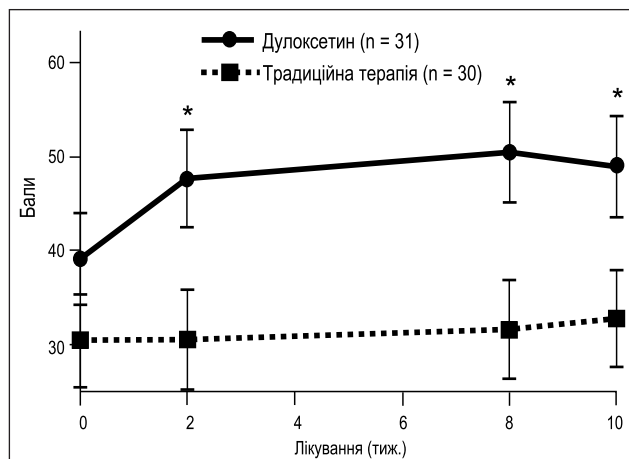


Рисунок 2. Група ОА колінного суглоба: зміна скоригованого середнього бала за підшкалою болю KOOS

Плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження довели ефективність дулоксетину при ОА, при якому центральна сенсибілізація є одним із ключових механізмів, що лежить в основі болю.

У дослідженні [22] була проведена оцінка ефективності 8-тижневого лікування дулоксетином порівняно зі звичайним лікуванням у пацієнтів з термінальною стадією ОА колінного і тазостегнового суглоба. Пацієнти були рандомізовані в групи дулоксетину або звичайного лікування. Первинною кінцевою точкою був біль у колінному або тазостегновому суглобі, виміряний за шкалою болю в ділянці коліна (KOOS) або шкалою інвалідності стегна (HOOS).

Було рандомізовано 111 пацієнтів. Після прийому дулоксетину майже 44 % почували себе набагато краще порівняно з 0 % у групі, яка отримувала звичайну терапію ($p < 0,001$). Група прийому дулоксетину набрала на 11,3 бала (95% ДІ від 5,8 до 16,8) кращі результати за шкалою KOOS/HOOS ($p < 0,001$) (рис. 1).

Стан пацієнтів з ОА колінного суглоба покращився значно більше, ніж пацієнтів з ОА тазостегнового суглоба, — на 18,7 бала [95% ДІ від 11,3 до 26,1] проти 6,0 [95% ДІ від -2,6 до 14,5] відповідно (рис. 2, 3).

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Н. Enomoto et al. [19] було показано, що застосування дулоксетину в пацієнтів із хронічним болем при ОА колінного суглоба призводить до більш значущого зменшення вираженості болю і поліпшення показників якості життя порівняно з плацебо незалежно від того, які саме нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) застосовувалися раніше.

На думку дослідників, дулоксетин може розглядатися як альтернатива застосуванню НПЗП при ОА колінного суглоба, якщо їх використання не показано у зв'язку з наявними кардіоваскулярними або іншими ризиками. Ефективність дулоксетину в зменшенні болю і поліпшенні функціонування при ОА також підтверджує системний огляд 4 рандомізованих досліджень [20]. У метааналізі 3 РКД [18] за участю 1011 пацієнтів було продемонстровано статистично значущий вплив

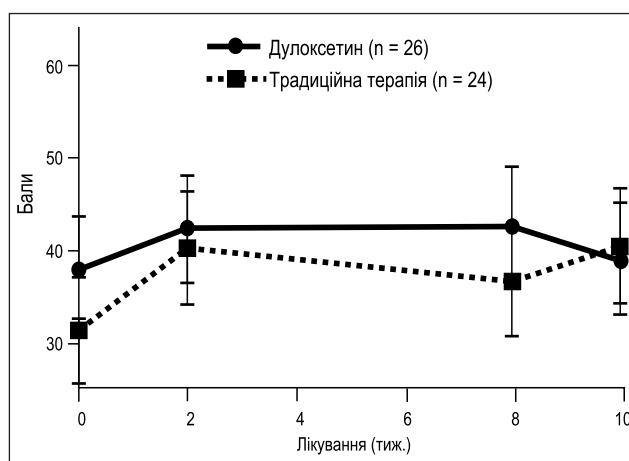


Рисунок 3. Група ОА тазостегнового суглоба: зміна скоригованого середнього бала за підшкалою болю HOOS

дулоксетину на рівень і частоту виникнення болю при ОА, поліпшення функціональної активності, а також відсутність значущих небажаних або побічних явищ.

В іншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [28] пацієнтів з ОА колінних суглобів показано вірогідне зменшення болю, скутості, функціональної недостатності і поліпшення якості життя на тлі прийому дулоксетину протягом 14 тижнів. У рекомендаціях Міжнародного товариства з вивчення остеоартриту OARSI (Osteoarthritis Research Society International) 2019 р. дулоксетин розглядається як терапія ОА колінного суглоба в пацієнтів з поширеним хронічним больовим синдромом і депресивними порушеннями [26].

Застосування дулоксетину при хронічному больовому синдромі в нижній частині спини

Біль у нижній частині спини продовжує залишатися однією з найбільш актуальних проблем сучасної людини і частою причиною звернення до лікаря. Серед

пацієнтів з хронічним болем у нижній частині спини (ХБНС) ознаки невропатичного болю спостерігаються в середньому в 37 % випадків [21], однак низький рівень діагностики невропатичного болю, що спостерігається в клінічній практиці, свідчить, що цей відсоток набагато більший.

Аналіз даних 4 багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень застосування дулоксетину для лікування ХБНС у 1295 пацієнтів у добовій дозі 60 мг протягом 12–14 тижнів показав найбільшу ефективність даного препарату, що виражалося в збільшенні кількості пацієнтів, у яких спостерігалось зниження рівня болю на 30 % і більше на момент завершення лікування відносно вихідного рівня (59,7 % порівняно з 47,8 % у групі плацебо, $p < 0,001$), а також у більшому зниженні ступеня вираженості болю — на 50 % і більше (48,6 % порівняно з групою плацебо — 35,1 %; $p < 0,001$) [21]. Предикторами найбільшої ефективності дулоксетину, на думку дослідників, були рання відповідь на терапію — у перші 2 тижні від її початку (поліпшення не менше ніж на 15 % згідно з коротким опитувальником щодо тяжкості болю (ВРІ)), застосування в добовій дозі 60 мг і наявність болю в декількох ділянках.

У систематичному огляді Т. Hirase et al. [23] визначались ефективність і безпека дулоксетину при хронічних болях у попереку (ХБП). Огляд включав усі рандомізовані контрольовані дослідження I і II рівнів, опубліковані англійською мовою, у яких досліджувалась ефективність дулоксетину при хронічних болях у попереку. Було проаналізовано п'ять досліджень (832 пацієнти, які приймали дулоксетин, 667 пацієнтів, які приймали плацебо, і 41 пацієнт, яких було переведено з плацебо на дулоксетин). Одне дослідження мало рівень доказовості I, а чотири дослідження — рівень доказовості II.

У всіх п'яти дослідженнях повідомлялося про статистично значуще поліпшення хоча б за одним показником клінічних результатів, пов'язаних з болями в спині, при прийомі дулоксетину порівняно з плацебо. Чотири дослідження показали, що дулоксетин у дозі 60 мг на добу призводить до одного або декількох статистично значущих поліпшень порівняно з плацебо за показниками короткої шкали тяжкості болю (ВРІ-S).

Усі п'ять досліджень не виявили суттєвих відмінностей у частоті серйозних побічних явищ (ПЯ) між групами дулоксетину і плацебо. Лише в одному дослідженні був виявлений більш високий рівень загальної кількості ПЯ в групі дулоксетину в дозі 120 мг порівняно з групою плацебо; однак у цьому ж дослідженні не було виявлено суттєвих відмінностей у загальній кількості ПЯ в групах дулоксетину в дозі 20 і 60 мг порівняно з плацебо.

Автори огляду дійшли висновку, що дулоксетин є безпечним та ефективним препаратом першої лінії для лікування ХБП. Сучасні дослідження показують, що прийом препарату в дозі 60 мг один раз на день має найвищу ефективність у зменшенні болю та інвалідності, мінімізуючи незначні побічні ефекти [23].

Згідно з практичними рекомендаціями Американської колегії лікарів (АСР) для пацієнтів із хронічним

болем у попереку, які мають неадекватну реакцію на немедикаментозну терапію, лікарі повинні розглянути можливість фармакологічного лікування нестероїдними протизапальними препаратами як терапію першої лінії, як терапію другої лінії — трамадол або дулоксетин [24].

Дулоксин — ефективний і безпечний препарат дулоксетину в Україні

Один з препаратів дулоксетину, який наявний сьогодні на фармацевтичному ринку України, зареєстрований під торговою назвою Дулоксин® (ACINO, Україна). Він випускається в капсулах і наявний у двох дозуваннях — 30 і 60 мг, що дозволяє раціонально використовувати його при титруванні дози і виборі необхідної добової дози в процесі терапії і при її поступовому завершенні. Показання до його застосування: лікування великих депресивних розладів, діабетичного периферичного нейропатичного болю і генералізованих трижовних розладів [27].

Висновки

— Пацієнт з больовим синдромом завжди становить для лікарів непросте клінічне завдання, що пов'язано з наявністю різноманітної коморбідної патології, зокрема тривожних і депресивних порушень. Це пояснюється спільністю патогенезу даних захворювань, в основі яких лежить дефіцит серотоніну і норадреналіну.

— Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії полягає в пригніченні зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, у результаті чого підвищується серотонінергічна й норадренергічна нейротрансмісія в центральній нервовій системі. Завдяки підвищенню рівня серотоніну і норадреналіну в ЦНС також підвищується функціональна активність низхідної системи пригнічення болю і поріг больової чутливості, що забезпечує знеболювальну дію препарату.

— Дулоксетин увійшов до стандартів лікування хронічного болю в спині Американського коледжу лікарів (АСР, 2017), стандартів лікування фіброміалгії Європейської ліги ревматологів (EULAR, 2017) і стандартів лікування болю при остеоартриті колінного суглоба Міжнародного дослідницького товариства остеоартрити (OARSI, 2019).

— Результати численних рандомізованих контрольованих досліджень демонструють ефективність і безпеку дулоксетину для лікування фіброміалгії, остеоартрити колінного та тазостегнового суглоба, болю в нижній частині спини. Призначення дулоксетину дозволяє не тільки зменшити біль, але і значимо вплинути на супутні тривожні, депресивні розлади і порушення сну в цієї категорії пацієнтів.

Список літератури

1. Michaelides A., Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med.* 2019 Sep. 131(7). 438-444. doi: 10.1080/00325481.2019.1663705. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482756>.

2. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. NICE Guideline. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193/chapter/recommendations#chronic-pain>.
3. Arango-Dávila C.A., Rincón-Hoyos H.G.. Depressive Disorder, Anxiety Disorder and Chronic Pain: Multiple Manifestations of a Common Clinical and Pathophysiological Core. *Rev. Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*. 2018 Jan-Mar. 47(1). 46-55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29428122>.
4. Bäckryd E., Alföldi P. Chronic pain and its relationship with anxiety and depression. *Lakartidningen*. 2023. 120. 23010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37291900>.
5. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J. et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. P. 8-15.
6. Zilliox L.A. Neuropathic pain. *Continuum*. 2017. 23(2). 512-532. DOI: 10.1212/CON.000000000000462.
7. Fava M., Mallinckrodt C.H., Detke M.J. et al. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: Do improvements in these symptoms result in higher remission rates. *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. № 4. P. 521-530.
8. Barkin R.L. The role of venlafaxine and duloxetine in the treatment of depression with decremental changes in somatic symptoms of pain, chronic pain, and the pharmacokinetics and clinical considerations of duloxetine pharmacotherapy. *Am. J. Ther*. 2005. Vol. 12. № 5. P. 431-438.
9. Briley M. Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes. *Hum. Psychopharmacol*. 2004. Vol. 1. P. 21-25.
10. Schwenkreis P., Scherens A., Rönna A.K. et al. Cortical disinhibition occurs in chronic neuropathic, but not in chronic nociceptive pain. *BMC Neuroscience*. 2010. 11. 73. DOI: 10.1186/1471-2202-11-73.
11. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J. Rheumatol*. 2005. 32 Suppl. 75. 6-21.
12. Goldenberg D.L., Burckhardt C., Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004. 292(19). 2388-95.
13. Buskila D., Cohen H. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Current Pain and Headache Reports*. 2007. 11(5). 333-338. <https://doi.org/10.1007/s11916-007-0214-4>.
14. Lunn M.P.T., Hughes R.A.C., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. 1. CD007115.pub3. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
15. Lian Y.-N., Wang Y., Zhang Y., Yang C.-X. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int. J. of Neuroscience*. 2020. Vol. 130. Issue 1.
16. Alberti F.F., Becker M.W., Blatt C.R., Ziegelmann P.K., da Silva Dal Pizzol T., Pilge D. Comparative efficacy of amitriptyline, duloxetine and pregabalin for treating fibromyalgia in adults: an overview with network meta-analysis. *Clin. Rheumatol*. 2022. 41(7). 1965-1978. doi: 10.1007/s10067-022-06129-8.
17. Arnold L.M., Bennett R.M., Crofford L.J. et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Pain*. 2019. 20(6). 611-628. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>.
18. Bradley L.A. Psychiatric comorbidity in fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*. 2005. 9(2). 79-86. <https://doi.org/10.1007/s11916-005-0042-3>.
19. Enomoto H., Fujikoshi S., Tsuji T. et al. Efficacy of duloxetine by prior NSAID use in the treatment of chronic osteoarthritis knee pain: A post hoc subgroup analysis of a randomized, placebo-controlled, phase 3 study in Japan. *J. of Orthopaedic Science*. 2018. 23. 1019-1026. DOI: 10.1016/j.jos.2018.07.008.
20. Weng C., Xu J., Wang Q. et al. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis or chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020. 28(6). 721-734. DOI: 10.1016/j.joca.2020.03.001.
21. Alev L., Fujikoshi S., Yoshikawa A. et al. Duloxetine 60 mg for chronic low back pain: post hoc responder analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *J. of Pain Research*. 2017. 10. 1723-1731. DOI: 10.2147/JPR.S138297.
22. Blikman T., Rienstra W., van Raaij T.M., Ten Hagen A.J., Dijkstra B., Zijlstra W.P., Bulstra S.K., Stevens M., van den Akker-Scheek I. Duloxetine in OsteoArthritis (DOA) study: effects of duloxetine on pain and function in end-stage hip and knee OA — a pragmatic enriched randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2022. 23(1). 115. doi: 10.1186/s12891-022-05034-0.
23. Hirase T., Hirase J., Ling J., Kuo P.H., Hernandez G.A., Giwa K., Marco R. Duloxetine for the Treatment of Chronic Low Back Pain: A Systematic Review of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Cureus*. 2021. 13(5). e15169. doi: 10.7759/cureus.15169.
24. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med*. 2017. 166(7). 514-530. doi: 10.7326/M16-2367.
25. Macfarlane G.J., Kronisch C., Dean L.E. et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *BMJ Journals*. 2017. Vol. 76. P. 318-328.
26. Bruyère O., Honvo G., Veronesi N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019. 49(3). 337-350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
27. Дулоксин. Інструкція із застосування. <https://compendium.com.ua/info/353914>.
28. Uchio Y., Enomoto H., Alev L. et al. A randomized, double-blind, placebo controlled Phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis. *J. of Pain Research*. 2018. 11. 809-821. DOI: 10.2147/JPR.S164128.

Підготувала Тетяна Чистик

UA-DULO-PUB-102023-018 ■

T. Chistyuk

New prospects for the treatment of anxiety-depressive disorders and associated pain syndromes

Abstract. Chronic pain syndrome continues to be one of the important medical and social problems of modern society significantly impairing patients' adaptation and reducing their quality of life. The most challenging issue in clinical practice is chronic pain with comorbid pathological conditions, in particular anxiety and depression. Duloxetine is the most balanced potent serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. Restoring the balance between

serotonergic and noradrenergic mediation with the help of duloxetine plays an important role in the treatment of depression and pain. The effectiveness and safety of duloxetine in fibromyalgia, knee and hip osteoarthritis, and lower back pain are supported by the results of numerous randomized clinical trials.

Keywords: anxiety; depression; chronic pain; treatment; duloxetine

УДК 613.62: 616-009.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.7.2023.1024>

Ткачишин В.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Дисоціативні моторні розлади — професійна дискінезія

Резюме. Професійна дискінезія — це функціональне ураження центральної нервової системи, що характеризується порушенням координації точних рухів, які необхідні для виконання певних виробничих операцій. Захворювання розвивається поступово і проявляється в працівників з великим стажем роботи. При цьому інші рухові функції зберігаються. На сучасному етапі розрізняють судомну, паретичну, атактичну, дрижальну, невралгічну і змішану клінічні форми цієї патології. У початковому періоді діагностика професійної дискінезії викликає певні труднощі, пов'язані з поширенням симптоматики виключно на одну дію. Важко також перевірити наявність самої дискінезії, що описується пацієнтом. Починати лікування слід якомога раніше, оскільки воно ефективно лише на початковій стадії захворювання. Необхідне повне і досить тривале припинення професійної діяльності. Лікування тривале й комплексне. Профілактичні заходи передбачають правильну організацію праці з рівномірним розподілом професійного навантаження. Оскільки професійна дискінезія діагностується пізно, на етапі вже розгорнутих клінічних проявів, то прогноз щодо одужання сумнівний. Професійний прогноз несприятливий. Пацієнтам потрібна переорієнтація і перекваліфікація на суміжні професії.

Ключові слова: професійна дискінезія; клінічні форми; діагностика; лікування; профілактика; прогноз

Вступ

Професійна дискінезія (координаторний невроз, писальний спазм, писальна судомна, дисоціативні моторні розлади) — це вибіркові розлади окремого виду висококоординованих дій, що багаторазово і стереотипно повторюються в процесі професійної діяльності. Зустрічається серед професій, що вимагають швидких рухів, точної координації, нервово-емоційного напруження. Основу патології становлять функціональні порушення процесів центральної нервової регуляції повторюваних складних точних рухових актів, що виконуються в професійній діяльності.

Це професійне захворювання було вперше згадане ще в середині XIX ст. під назвою «писальний спазм», оскільки його виявляли в конторських службовців і переписувачів, працівників інших професій, пов'язаних з необхідністю багато і швидко писати [1].

Дана патологія була вперше описана у 1888 році в підручнику нервових хвороб, написаному англійським неврологом Вільямом Говерсом. Автор склав великий перелік професій з ризиком виникнення подібної патології: художники, арфісти, гончарі, годинникарі, гравери, набірники тощо.

Детальний опис професійної дискінезії вперше подав у 1933 році відомий шотландський фізіолог і анатом сер Чарльз Белл. Пізніше перелік професій, у представників яких розвивалася професійна дискінезія, значно розширився. На сучасному етапі існує велика кількість різновидів координаторних дискінезій. Координаторний невроз професійного генезу, крім пальців рук, може мати й іншу локалізацію. У складувів, сурмачів, трубачів, саксофоністів, флейтистів (мундштучна дискінезія) може виникати координаторний невроз губ, у співаків — голосового апарату

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

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

Для кореспонденції: Ткачишин Володимир Степанович, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, вул. Підвисоцького, 4а, м. Київ, 01103, Україна; e-mail: tkachishin@i.ua; тел.: +380(97)2551472

For correspondence: Volodymyr Tkachyshyn, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Medicine № 4, Bogomolets National Medical University, Pidvysotskogo st., 4a, Kyiv, 01103, Ukraine; e-mail: tkachishin@i.ua; phone: +380(97)2551472

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

тощо. Відповідно збільшилася кількість назв варіантів цього патологічного процесу. У певній категорії музикантів (скрипалі, піаністи, віолончелісти, арфісти, гітаристи — струнна дискінезія) писальна судомо виникає частіше на одній руці і супроводжується появою розмашистих неточних рухів, що перешкоджає грі на інструментах.

У МКХ-10 ці захворювання належать до розділів «Дисоціативні моторні розлади» (F44.4) та «Інші специфічні невротичні розлади» (F48.8). Точні дані щодо поширеності, гендерного розподілу професійних дискінезій відсутні.

Для цього професійного захворювання переважно характерне ураження пальців кисті, що і буде предметом розгляду. Патологічні процеси розвиваються поступово в осіб, праця яких пов'язана зі значним напруженням певної групи м'язів кисті, виконанням високо- і складнокоординованих рухів у значному темпі, нерідко з емоційним напруженням. Класичним проявом координаторного неврозу є писальний спазм у представників розумової праці, пов'язаної з переписуванням, написанням текстів (рахівники, креслярі, секретарі, вчені), а також у тих, хто працює з клавіатурою (оператори персональних електронно-обчислювальних машин, друкарки, лінотипісти, телеграфісти, оператори машиннолічильних станцій, піаністи, баяністи — клавіатурна дискінезія). Професійну дискінезію описано також у гравірувальників, в'язальників, складальників, доярок.

Дисоціативні моторні розлади, у тому числі писальний спазм, виділені як професійне захворювання відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 8 листопада 2000 р. № 1662 «Про затвердження переліку професійних захворювань» (табл. 1). Вони наведені в розділі IV «Захворювання, пов'язані з фізичним перевантаженням та перенапруженням окремих органів і систем», пункт 1.

Питання координаторних неврозів на сучасному етапі не надається достатньої уваги, незважаючи на значне поширення даної патології у зв'язку з роботою на клавіатурах відеодисплейних терміналів. Доступних джерел з даного питання дуже мало [1–4], що робить цю тему дуже актуальною.

Патогенез

Точні високодиференційовані рухи можливі завдяки узгодженому послідовному скороченню м'язових груп, що їх забезпечують. Регуляція довільної рухової активності здійснюється багаторівневою багатокomпонентною системою, що включає моторну зону кори, підкіркові ганглії, ретикулярну формацію, мотонейрони спинного мозку.

Професійна дискінезія — функціональне ураження центральної нервової системи (ЦНС). Відзначається розширення зони сенсорного представництва уражених пальців у церебральній корі пацієнтів з фокальною дискінезією кисті, що вказує на патогенетичну роль підвищеної аферентної імпульсності, яка виникає при надмірній кількості стереотипних рухів. Посилені сенсорні імпульси здатні зумовлювати гіперактивацію спінальних нейронів, унаслідок чого останні самостійно посилюють еферентні стимули до м'язів без отримання відповідних впливів з відділів ЦНС, що лежать вище. Результатом є мимовільне скорочення м'язів, що беруть участь у руховому акті. У низці випадків процес поширюється на сусідні м'язи, перебігає з м'язовою слабкістю, больовим синдромом.

У патогенезі захворювання важливе значення має порушення механізмів регуляції координаторних функцій, неузгодженість діяльності центральної (корково-підкіркових відділів) і периферичної нервової системи. Перенапруження м'язових груп, що беруть участь в акті письма або виконанні висококоординованих точних рухів пальцями, призводить до підвищення активності гамма-мотонейронів і створює фон для порушення коркової нейродинаміки з ослабленням її регуляторної функції. Вважається, що в основі цього захворювання лежить невроз вищих координаційних центрів з утворенням патологічно функціонуючої зони в корі великих півкуль мозку, «хворого вогнища» в певному відділі рухового аналізатора. Механізм писального спазму може бути зумовлений і розладом рефлексорного впливу ретикулярної формації стовбура мозку. Це призводить до порушення складного рухового стереотипу, який полягає у виконанні диференційованих професійних рухів.

Таблиця 1. Місце дисоціативних моторних розладів у Постанові Кабінету Міністрів України від 8 листопада 2000 р. № 1662 «Про затвердження переліку професійних захворювань»

Найменування захворювання	Код згідно з МКХ-10	Небезпечні та шкідливі речовини і виробничі фактори, вплив яких може викликати професійне захворювання	Перелік робіт і виробництв, на яких можливе виникнення професійного захворювання
1. Дисоціативні моторні розлади, у тому числі писальний спазм	F44.4	Роботи, що потребують високої координації рухів і виконуються у швидкому нав'язаному темпі	Роботи на клавішних апаратах та музичних інструментах, стенографія, рукописні, машинописні, креслярські, гравірувальні роботи, оператори комп'ютерного набору тощо

Вважають, що захворювання частіше виникає в осіб з нестійкою ЦНС, у яких нерідко в анамнезі наявні психологічні травми. Розвиток професійної дискінезії спричиняють такі фактори, як емоційні перевантаження, невдоволення роботою, часті конфліктні ситуації на роботі й у побуті. Важливе значення мають також вади розвитку, особливості індивідуальної будови або неповноцінність опорно-рухового апарату.

Клінічна картина

Для професійної дискінезії характерні симптоми порушення координації лише тих точних рухів, які необхідні для виконання певних виробничих операцій (при збереженні інших функцій).

Захворювання розвивається поступово і проявляється в працівників з великим стажем роботи. Однією з перших клінічних ознак є відчуття незручності, важкості, яке виникає у верхній кінцівці під час виконання точних рухів. При письмі у хворих спостерігається підвищена стомлюваність верхньої кінцівки, неточність рухів пальців, розмашистість у написанні букв, зміна почерку, уповільнення темпу письма, важкість у руці. Під час написання кількох слів найбільш чітко тонічне напруження виявляють у згиначах I–III пальців і пронаторах кисті, що нерідко супроводжується різкою болючістю, скутістю рухів кисті. У таких випадках хворі тримають ручку між II–III чи III–IV пальцями або затискають її в кулак. Однак підвищена стомлюваність верхньої кінцівки не дозволяє користуватися навіть такими пристосувальними прийомами. У разі прогресування патологічного процесу м'язова дистонія може охопити й проксимальні відділи верхньої кінцівки.

Клавіатурні й струнні професійні дискінезії характеризуються раптовим мимовільним згинанням/викру-

чуванням пальців, епізодичною слабкістю, тремтінням одного/кількох пальців. Музиканти, які грають на духових інструментах, скаржаться, що «інколи губи перестають їх слухатись», через що вони повинні завершити свою виконавчу кар'єру.

Пацієнти зазначають, що провокуючі фактори, такі як роздратування, переживання, стрес, обумовлюють погіршення, а спокійне, доброзичливе ставлення полегшує виконання проблемної дії. Наростання зазначених змін суттєво ускладнює професійну діяльність, змушує працівника змінювати професію. Спроби подолати труднощі, що виникли, шляхом більш інтенсивних тренувань викликають посилення симптоматики. Короткі перерви (вихідні, відпустки) сприяють лише тимчасовому поліпшенню.

Професійні дискінезії відрізняються дисфункцією, суворо обмеженою певним руховим актом. Так, пацієнти з дискінезією кисті довго зберігають здатність вільно виконувати практично всі інші рухи: шити, писати, вирізати ножицями, користуватися ножом. При прогресуванні й подальшому розвитку захворювання патологічні зміни з'являються відразу при спробі ініціювати рух, поширюються на суміжні рухові функції. Незручність кисті починає виникати при інших дрібних рухах, що вимагають чіткої координації вже навіть у побутових умовах, що і є причиною звернення пацієнта до лікаря: застібання/розстібання гудзиків, зав'язування шнурків, тримання ножа, ложки. Дискінезія губ відзначається при питті через трубочку, відзначається її поширення на жувальні м'язи, що ускладнює пережовування їжі.

На сучасному етапі за формою рухових розладів розрізняють такі клінічні форми цієї патології: судомну, паретичну, атактичну, дрижальну, невралгічну, змішану (табл. 2) [4].

Таблиця 2. Клінічні форми професійної дискінезії та їх прояви

Клінічна форма	Прояви
Судомна	Виконання певного рухового стереотипу порушується і призводить до спазму м'язів. Судоми в пальцях, що виникають на фоні підвищеного тону дрібних м'язів кисті після написання декількох букв або слів чи виконання будь-яких точних рухів. У тяжких випадках при написанні слів судоми можуть поширюватися з м'язів кисті й передпліччя на м'язи плеча і плечового пояса
Паретична	При спробі письма швидко настає різка слабкість у пальцях і кисті на фоні обмеження рухів, аж до парезу. Пальці стають слабкими, погано керованими, мимоволі розслабляються. Ручка, олівець або інший інструмент випадає з рук. М'язова слабкість домінує, виникає раптово при виконанні проблемного рухового акту
Атактична	Варіант паретичної форми. Розвивається переважно під час роботи на клавіатурі, а також у піаністів. Хворий не може влучити в ту клавішу, яка йому потрібна
Дрижальна	У процесі письма або виконання диференційованих рухів пальцями з'являється виражене тремтіння всієї верхньої кінцівки, яка більше навантажена під час виконання тієї чи іншої роботи. Скомпрометований руховий акт супроводжується скороченням м'язів дрібної амплітуди, що клінічно проявляється тремором
Невралгічна (невральна)	Виразений больовий синдром у м'язах кисті, передпліччя або всієї верхньої кінцівки, що виникає при спробі письма і виконанні висококоординованих рухів. Біль є основним симптомом дискінезії. Він виникає при початку руху і примушує хворого зупинити його подальше виконання
Змішана	У хворого наявне поєднання кількох форм хвороби. Дана форма розвивається при тривалому перебігу і прогресуванні хвороби

Професійна дискінезія має тенденцію до прогресування. Спостерігається поєднання уражень рухового аналізатора, м'язів і периферичної нервової системи.

Діагностика

У початковому періоді діагностика професійної дискінезії викликає певні труднощі, пов'язані з поширенням симптоматики виключно на одну дію, труднощами перевірки дискінезії, що описується пацієнтом. У більшості ситуацій має місце пізні звернення до лікаря у зв'язку з неочевидністю порушень для самого пацієнта або страхом нашкодити своїй кар'єрі.

Діагноз встановлюють на підставі санітарно-гігієнічної характеристики умов праці (робота, пов'язана зі значним напруженням верхньої кінцівки, виконанням швидких координованих рухів, тривалий стаж такої роботи), професійного анамнезу, характерних клінічних проявів захворювання. Найхарактернішою ознакою професійної дискінезії є ураження лише однієї специфічної функції, яка базується на тій чи іншій професійній діяльності при збереженні інших.

Згодом можуть порушуватися й інші рухові функції верхньої кінцівки.

Для професійної дискінезії характерний прогресивний перебіг зі схильністю до прогресування. Тому в таких випадках настає раннє порушення працездатності.

Професійні дискінезії діагностуються на підставі неврологічного огляду, даних електронейроміографії. Проводиться також магнітно-резонансна томографія (МРТ) для виключення органічної патології головного мозку.

Огляд невролога дозволяє виявити дискінезію, незгоджене скорочення м'язів-антагоністів. Тривалий перебіг патології супроводжується зниженням сили залучених до руху м'язів. Інші неврологічні ознаки відсутні.

При дослідженні м'язів, що беруть участь у дискінезії, виявляється посилена біоелектрична активність під час спокою, швидке виснаження при напруженні. Електронейроміографія допомагає диференціювати вторинні рухові розлади, що виникають на тлі демієлінізації, аксональної дегенерації, травм нерва, м'язової патології.

МРТ головного мозку необхідна для виключення органічного ураження ЦНС (пухлина головного мозку, церебральна кіста), що здатне перебігати під виглядом фокальних дискінезій. У разі професійного походження захворювання морфологічні зміни відсутні.

Іноді потрібна також консультація психіатра. Включає психологічне тестування, вивчення психічної сфери шляхом спостереження й розмови. Дозволяє визначити особистісні особливості пацієнта, виключити наявність психічного розладу.

Зв'язок захворювання з умовами праці встановлюють за наявності:

— стажу роботи у відповідних умовах праці понад 10 років;

— виписки з амбулаторної карти із зазначенням початку розвитку захворювання, особливостей перебігу патологічного процесу (його оборотність), ефективності лікування з цього приводу і психоневрологічного статусу;

— санітарно-гігієнічної характеристики з місця роботи (із зазначенням обсягу й тривалості роботи, кількості за зміну стереотипних рухів пальців кистей тощо).

Зв'язок захворювання з умовами праці зазвичай встановлюють безпосередньо в період роботи в цій професії, коли працівник за станом здоров'я не може виконувати свою роботу.

Диференціальну діагностику проводять з функціональними захворюваннями ЦНС (істерія), при яких може спостерігатися тремтіння рук і навіть функціональний парез працюючої кінцівки. При істерії парез верхньої кінцівки розвивається зазвичай швидко, порушуються всі її функції.

Професійну дискінезію диференціюють з органічними ураженнями ЦНС, особливо з тими, що супроводжуються екстрапірамідними й мозочковими порушеннями.

Органічні захворювання ЦНС характеризуються вогнищевими симптомами й ніколи не обмежуються порушеннями лише професійної функції верхньої кінцівки.

Диференціювати професійні неврози потрібно від невритів, початкових проявів гіперкінезів (атетозу, торсійної дистонії) при центральному ураженні екстрапірамідної системи, корінцевого синдрому, захворювань м'язів.

Лікування

Починати лікування слід якомога раніше, оскільки воно ефективне лише в початковій стадії захворювання. Необхідне повне і досить тривале припинення професійної діяльності. Терапія починається з нормалізації режиму дня з обов'язковою достатньою кількістю годин на сон і відпочинок. Під час лікування протипоказана будь-яка робота, пов'язана з напруженням кінцівок. Необхідно обмеження проблемного руху, виключення побутових навантажень кисті: носіння важких сумок, рукоділля.

Лікування тривале, проводиться за участю невролога, кінезіолога (лікаря лікувальної фізкультури), реабілітолога, психотерапевта. Лікування включає фармакотерапію, кінезіотерапію, використання ортезів, введення ботулотоксину, масаж, психокорекцію.

Лікування має бути комплексним, тривалим і спрямованим насамперед на усунення невротичного стану, у зв'язку з чим рекомендується загальнозміцнювальна терапія в поєднанні з транквілізаторами, седативними засобами. Спастична форма дискінезії є показанням до призначення толперизону, дрижальна — пропранололу. Можливе застосування похідних бензодіазепіну. Ефективне застосування курсу бромідів у комбінації з акупунктурою і електросном, бальнеотерапією.

У ранній стадії захворювання рекомендують активну фізіотерапію — гідропроцедури, гідромасаж (переважно

надлопаткових ділянок і плечового поясу), лікувальну гімнастику (кінезіотерапія), психотерапію, аутогенне тренування. Особливу увагу приділяють лікувальній гімнастиці з виконанням спеціальних вправ, спрямованих на вироблення нового рухового стереотипу письма. Вимагає регулярності, завзятості, поступового нарощування навантажень і збільшення часу виконання. У таких випадках рекомендують рухи за рахунок проксимальних м'язів верхньої кінцівки: креслення паличок, вертикальних і горизонтальних ліній, друкованих літер. Рекомендується писати під метроном із прискоренням ритму. Заняття слід проводити на фоні седативної терапії і за допомогою методиста.

Важливим є застосування ортезів. При спазмі письма використовуються фіксатор пальців, спеціальні ручки, при комп'ютерній клавішній дискінезії — гелева подушка під зап'ястя. Зазначені пристрої знімають навантаження з м'язів, що беруть участь у русі, змінюють моторний стереотип.

Ботулотоксин вводиться лише в скомпрометовані м'язи. Препарат ускладнює передачу нервового імпульсу до м'язів, блокуючи мимовільні рухи, спазм, тремор. Точне введення пов'язане з певними складнощами, що обмежує широке застосування методу.

Психотерапія потрібна пацієнтам з невротичними станами. Здійснюється методами психоаналізу, когнітивно-поведінкової психотерапії, психокорекції. Спрямована на розуміння хворим внутрішнього конфлікту, перегляд свого ставлення до життєвих ситуацій, у тому числі до необхідності професійної переорієнтації.

Результат терапії залежить від своєчасності її початку. В окремих випадках слід виключити дискінетичний руховий акт на період лікування, іноді протягом 1 року. Досягши успіху в лікуванні, у подальшій роботі за професією рекомендується стежити за правильністю виконання рухів, швидкістю, ступенем навантаження, робити перерви.

Однак ефективність проведеного лікування залежить як від ступеня проявів захворювання, так і від подальшого характеру роботи хворого.

Експертиза працездатності

Більшість фахівців вважають за доцільне радикально змінити професію. В усіх випадках показане раціональне працевлаштування з урахуванням кваліфікації хворого і подальше проведення активної реабілітаційної терапії, у тому числі в санаторно-курортних умовах. Якщо через перехід на іншу роботу, не пов'язану з будь-яким напруженням кінцівок, знижується кваліфікація та зменшується заробіток, показане направлення на медико-соціальну експертну комісію для визначення ступеня втрати працездатності на термін перекваліфікації. Характер інвалідності — професійний.

Профілактика

Профілактичні заходи передбачають правильну організацію праці з рівномірним розподілом професійного навантаження. Рекомендується щорічне проведення

відпусток, дотримання перерв і мікропауз під час робочого процесу, контроль робочої пози, правильна організація робочого місця, використання пристосувань, що полегшують працю і знімають напруження зі структур, що зазнають підвищеного навантаження в процесі виробничої діяльності. Варто ретельно дотримуватись раціональних, методичних прийомів під час роботи, пов'язаної з виконанням точних висококоординованих рухів. Особливо це актуально під час підготовки майбутніх музикантів і стосується правильної «постановки верхньої кінцівки», дотримання правильної пози тулуба і збалансованої діяльності всього опорно-рухового апарату. Обов'язковим є тренування і загартовування організму.

Важливе значення має самомасаж пальців під час роботи.

Прогноз

Виникнення професійних дисоціативних моторних розладів є предметом переживань, підвищеного напруження хворого, що посилює цю дискінезію. Формується порочне коло, яке зумовлює прогресуючий перебіг захворювання. Компенсаторні прийоми, що полегшують дію (струшування рук, розминання пальців, написання тексту в положенні стоячи), стають неефективними. Пацієнту доводиться відмовитись від подальшої професійної діяльності, перейти на іншу роботу. Егоцентричні, себелюбні якості характеру зумовлюють дезадаптацію хворого до нових обставин життя, є підґрунтям для розвитку невротичних розладів: іпохондрії, депресії, генералізованого тривожного розладу.

Оскільки професійна дискінезія діагностується пізно, на етапі вже розгорнутих клінічних проявів, то прогноз щодо одужання сумнівний. Професійний прогноз, як правило, несприятливий. Пацієнтам потрібні переорієнтація і перекваліфікація на суміжні професії.

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

Список літератури

1. Коломоєць М.Ю., Хухліна О.С. *Професійні хвороби*. Київ: Здоров'я, 2004. С. 482-484.
2. Капустник В.А., Костюк І.Ф., Бондаренко Г.О. та ін. *Професійні хвороби / за ред. В.А. Капустника, І.Ф. Костюк. 5-е вид., випр.* Київ: Медицина, 2017. С. 160-162.
3. Качишин В.С. *Захворювання опорно-рухового апарату та прилеглих структур, спричинені фізичним перевантаженням в процесі виробничої діяльності. Лекція 5. Професійна дискінезія, захворювання м'язів та периферичних нервів. Український ревматологічний журнал. 2006. № 1. С. 3-10.*
4. Качишин В.С. *Професійні хвороби*. Київ: Інформаційно-аналітичне агентство, 2011. С. 225-230.

Отримано/Received 04.09.2023

Рецензовано/Revised 15.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 23.09.2023 ■

Information about authors

Volodymyr Tkachyshyn, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Medicine № 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tkachishin@i.ua; phone: +380(97)2551472; <https://orcid.org/0000-0003-2217-7416>

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.

V.S. Tkachyshyn

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Dissociative motor disorders — occupational dyskinesia

Abstract. Occupational dyskinesia is a functional damage to the central nervous system, characterized by an impaired coordination of precise movements that are necessary to perform certain operations. The disease develops gradually and manifests in employees with a long work experience. At the same time, other motor functions are preserved. There are convulsive, paretic, ataxic, trembling, neuralgic and mixed clinical forms of this pathology at the present stage. In the initial period, the diagnosis of occupational dyskinesia causes certain difficulties associated with the spread of symptoms exclusively to one action. It is also difficult to verify the presence of dyskinesia itself, which is described by a patient. Treatment should

be started as early as possible, as it is effective only at the initial stage of the disease. A complete and sufficiently long cessation of professional activity is necessary. Treatment is long and comprehensive. Preventive measures involve the correct organization of work with an even distribution of professional workload. Since occupational dyskinesia is diagnosed late, at the stage of already developed clinical manifestations, the prognosis for recovery is doubtful. The professional prognosis is unfavorable. Patients need reorientation and retraining for related professions.

Keywords: occupational dyskinesia; clinical forms; diagnosis; treatment; prevention; prognosis

PARA

П А Р А П Л Е К С І Н[®]

PLE

І М П У Л Ь С Є

X I N

ВІДНОВЛЮЄ І
СТИМУЛЮЄ ПРОВЕДЕННЯ
ІМПУЛЬСУ В НЕРВОВІЙ
СИСТЕМІ ТА
НЕРВОВО-М'ЯЗОВУ
ПЕРЕДАЧУ

ПОЛІПШУЄ ПАМ'ЯТЬ,
ГАЛЬМУЄ
ПРОГРЕДІЄНТНИЙ
РОЗВИТОК ДЕМЕНЦІЇ

ВИЯВЛЯЄ
АНАЛГЕТИЧНИЙ
ЕФЕКТ



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ РОКУ
ДИНАМІЧНИЙ
ЛІДЕР 2021

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу П А Р А П Л Е К С І Н[®]. **Склад:** 1 мл розчину містить 5 мг або 15 мг іпідакрину гідрохлориду моногідрату в перерахуванні на безводну речовину; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Паралексін[®] – оборотний інгібітор холінестерази. Паралексін[®] чинить безпосередній стимулюючий вплив на проведення імпульсу по нервових волокнах, міжнейрональних і нерво-м'язових синапсах периферичної і центральної нервової системи. **Показання.** Захворювання периферичної нервової системи: моно- і полінейропатія, полірадикулопатія, міастенія та міастенічний синдром різної етіології. Захворювання ЦНС: бульбарні паралічі і парези; відновний період органічних уражень ЦНС, які супроводжуються руховими порушеннями. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іпідакрину. Епілепсія. Екстрапірамідні порушення з гіперкінезами. Стенокардія. Виражена брадикардія. Бронхіальна астма. Вестибулярні розлади. Механічна непрохідність кишечника і сечовивідних шляхів. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Вагітність. Період годування груддю. Не слід застосовувати даний лікарський засіб дітям. **Спосіб застосування та дози.** Розчин для ін'єкцій вводити внутрішньом'язово або підшкірно. Дозу і тривалість лікування слід визначати індивідуально залежно від ступеня тяжкості захворювання. **Побічні реакції.** Підсилене серцебиття, брадикардія, запаморочення, головний біль, бронхоспазм, підсилене слиновиділення, алергічні реакції тощо. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник:** ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36. **Заявник:** ТОВ «ФК «САЛЮТАРИС», Україна, 01042, м. Київ, бульв. Міхновського Миколи, 9. РП UA/15763/01/01. Термін дії РП необмежений з 13.01.2022. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу П А Р А П Л Е К С І Н[®]. Інформація призначена виключно для дипломованих фахівців медичної сфери, для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформацію підготовлено: листопад 2023 р. П А Н А Ц Е Я . П Р Е П А Р А Т Р О К У 2 0 2 1 – за результатами щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» у номінації «Препарат року. Динамічний лідер».

SALUTARIS

Лицевий біль: питання діагностики та менеджменту

Лицевий біль (прозопалгія) є одним із частих больових синдромів у клінічній практиці лікарів-неврологів. Цей інтенсивний і найжорстокіший біль спричиняє тяжкі страждання хворих, у більшості випадків призводить до тимчасової або постійної втрати їх працездатності і значно знижує якість життя пацієнтів.

19 жовтня за підтримки Видавничого дому «Заславський», газети «Новини медицини та фармації», «Міжнародного неврологічного журналу», медичного порталу <http://www.mif-ua.com> у форматі офлайн/онлайн відбувся медичний форум «UkraineNeuroGlobal-2023. Session 9», у рамках якого розглядали актуальні питання профілактики й нейрореабілітації мозкового інсульту, сучасного лікування розсіяного склерозу, вертеброгенної радикулопатії, мігрені, запаморочення, головного болю напруження, лицевого болю.

З доповіддю «Лицевий біль: питання діагностики та менеджменту» виступила доктор медичних наук, професорка, завідувачка кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Тетяна Іванівна Негрич.

Лицевий біль у 90 % випадків викликаний хворобами зубів, найчастіше карієсом і періодонтитом. Також лицевий біль може бути пов'язаний з невралгією трійчастого нерва (НТН), невралгією внаслідок неврити лицевого нерва, невралгією язикоглоткового нерва, верхнього гортанного нерва, під'язикового нерва, постгерпетичною невралгією, больовою м'язово-функціональною дисфункцією, хворобами лор-органів, лицевими психалгіями (Gerschman J.A. et al., 1984).

Первинним патогенетичним фактором виникнення тригемінального болю вважається нейроваскулярна компресія верхніми артеріями мозочка, що спостерігається в зоні трійчастого нерва. Вона призводить до його пошкодження, локальної демієлінізації чутливих аксонів і посилення регуляції потенціалзалежних натрієвих каналів. У результаті формується комплекс патофізіологічних і патобіохімічних порушень, що призводять до виникнення пароксизмів болю.

Невралгія трійчастого нерва — хронічний больовий розлад, при якому вражається одна або кілька гілок трійчастого нерва. НТН проявляється раптово, як правило, однобічними, сильними, короткими, колючими, повторювальними епізодами болю в одній або кількох гілках трійчастого нерва. Це найпоширеніша форма черепно-лицевого нейропатичного болю, що вважається одним з найсильніших типів болю, який може відчувати людина. Вона суттєво знижує якість життя й підвищує частоту самогубств, що обумовлює її медико-соціальне значення (Latorre G. et al., 2023).

Згідно з епідеміологічними даними, при НТН приблизно в 60 % випадків відбувається ураження лише однієї гілки — верхньої або нижньої щелепи, у 35 % — ураження обох гілок трійчастого нерва, менше ніж у 4 % пацієнтів — ураження офтальмологічної гілки (Gambeta E. et al., 2020). Фактором ризику розвитку НТН є старіння, оскільки ця патологія найчастіше виникає в пацієнтів, старших за 50 років. Захворюваність серед жінок вища, ніж у чоловіків, і становить 2–3 : 1. Щорічно НТН виникає в 4–13 осіб на 100 000 населення.

На основі етіології НТН класифікують на ідіопатичну, класичну і вторинну невралгію трійчастого нерва. Причини ідіопатичної НТН, як правило, невідомі, приблизно в 10 % пацієнтів навіть після хірургічних втручань або магнітно-резонансної томографії (МРТ) захворювання залишається без діагностованої причини. Класична НТН пов'язана із нейроваскулярною компресією (НВК) у зоні входу корінця трійчастого нерва, що спричиняє його атрофію або зміщення. Вона має відмінні особливості як щодо патофізіології процесу, так і щодо терапевтичних підходів. Вторинна НТН може бути спричинена основним захворюванням, таким як пухлини, вад розвитку артерій, розсіяний склероз. Відомо, що в пацієнтів з розсіяним склерозом поширеність НТН у 20 разів більша.

Класична невралгія трійчастого нерва спричинена НВК, найчастіше — стисненням верхньою мозочковою артерією корінців трійчастого нерва в мості.

Це стиснення зазвичай призводить до демієлінізації нервових волокон, які потім починають працювати ектопічно. Гіпотеза НВК підтверджується доказами того, що після хірургічних процедур, які приводять до мікросудинної декомпресії, більшість пацієнтів досягають тривалого полегшення болю. Незважаючи на ці докази, НВК також може спостерігатися в безсимптомних пацієнтів. Було описано кілька змін у результаті стиснення судин, що включали вогнищеву демієлінізацію в зоні входу трійчастого нерва, атрофію або гіпертрофію периферичних аксонів і пошкодження шваннівських клітин і периферичного мієліну.

Щодо патофізіології НТН накопичуються докази того, що потенціалзалежні натрієві канали відіграють вирішальну роль у генерації ектопічної активності в аферентах трійчастого нерва. Дослідження за допомогою нейровізуалізації показали, що в пацієнтів з НТН спостерігаються зміни в структурі, функціях і зв'язках мозку, які були продемонстровані різними підходами. Також були виявлені зміни об'єму білої речовини в стовбурі мозку, мозолистому тілі, поясній звинині, променевому вінчику і верхньому поздовжньому пучку. Крім структурних змін, результати функціональної МРТ продемонстрували різні моделі активації мозку в пацієнтів з НТН порівняно зі здоровими особами контролю. З огляду на це було висловлено припущення, що зміни в структурі мозку в пацієнтів із цією патологією мають кореляцію з тривалістю захворювання і пов'язані з гіршим прогнозом.

Лікування НТН спочатку передбачає фармакологічне лікування у вигляді монотерапії. При її низькій ефективності може бути використана комбінована терапія різними препаратами. За відсутності реакції на лікування або при серйозних побічних явищах розглядаються інвазивні стратегії — блокада нерва/хірургічне втручання.

Основним фармакологічним класом препаратів, що використовується для контролю болю в пацієнтів із НТН, є протисудомні засоби. Як препарати першої лінії призначаються карбамазепін і окскарбазепін. Будь-який з них можна замінити прегабаліном, габапентином, топіраматом і/або баклофеном або поєднати з ними.

Для альтернативного лікування можуть розглядатися інші протисудомні засоби (прегабалін, габапентин, ламотриджин, фенітоїн); баклофен; ботулінічний токсин типу А. Однак слід пам'ятати, що на сьогодні якість доказів для їх використання в управлінні НТН — від низького до дуже низького рівня.

Новим у лікуванні НТН є використання окскарбазепіну (еслікарбазепіну) із пролонгованим вивільненням, селективного блокатора каналів (ВІВ074 або Vixotrigeni), а також антагоністів CGRP (пептид, споріднений з геном кальцитоніну).

У лікуванні НТН більш практичним і ефективним, ніж перехід на нове лікування, може бути до-

дання одного лікарського засобу до іншого, тобто використання комбінованої терапії. Це потенційно зменшує побічні ефекти певних фармакологічних засобів завдяки застосуванню комбінації нижчих доз. Заслугує на увагу й подальше вивчення досвіду використання іпідакрину в терапії пацієнтів з больовим синдромом.

Іпідакрин (Параплексін) — це оборотний інгібітор холінергетичних рецепторів (антихолінергетичний засіб), який чинить безпосередній стимулюючий вплив на проведення імпульсу до нервових волокон, міжнейрональних і нервово-м'язових синапсів периферичної та центральної нервової системи. Фармакологічна дія іпідакрину ґрунтується на комбінації двох механізмів дії: блокаді калієвих каналів мембрани нейронів і м'язових клітин і оборотному інгібуванні холінергетичних рецепторів у синапсах.

Знеболювальна дія іпідакрину відбувається за рахунок стимуляції M_2 -рецепторів. Іпідакрин проникає через гематоенцефалічний бар'єр, полегшуючи холінергетичну передачу в структурах центральної нервової системи. Серед мускаринових рецепторів за антиноцицепцію переважно відповідають підтипи M_2 і M_4 . У багатьох дослідженнях було доведено, що на тлі застосування іпідакрину в пацієнтів з нейропатіями різної етіології спостерігалось зменшення рухових і сенсорних проявів захворювання, у тому числі больових.

Фактів, які вказують на важливу роль холінергетичної системи мозку в сприйнятті болю, опубліковано достатньо багато. Так, виявлено, що внутрішньозлуночкове введення фізіостигміну, який є оборотним інгібітором ацетилхолінергетичних рецепторів, послаблює ранню і пізню фази індукованої формаліном больової реакції в гризунів (Mojtahedin A. et al., 2009).

Крім того, холінергетична система мозку бере участь у реалізації знеболювальної дії габапентину. Анальгезія, яку було індуковано системним введенням габапентину, відмінялася спінальною блокадою мускаринових рецепторів, і навпаки, введення донепезилу (інгібітору ацетилхолінергетичних рецепторів) потенціювало знеболювальну дію габапентину в шурів з невропатичним болем (Hayashida K. et al., 2007). Подібні результати були отримані й у клініці: одночасне застосування донепезилу й габапентину посилювало дію габапентину в пацієнтів з невропатичним болем (Basnet A. et al., 2014).

Загальне сприйняття болю є результатом мережевої роботи багатьох структур мозку, пов'язаних із сенсорними, когнітивними й емоційними функціями. У більшості досліджень з вивчення клінічної ефективності іпідакрину в пацієнтів із захворюваннями нервової системи відзначено не тільки добру переносимість препарату, але й зменшення вираженості симптомів депресії, тривоги, поліпшення когнітивних функцій (Zivolupov S.A. et al., 2010, 2011), що позитивно відбивається на рівні загального сприйняття болю й додатково покращує якість життя пацієнтів.

Знеболювальна дія Параплексину вивчалась у спостереженні проф. М.М. Ороса (2022). Було продемонстровано, що інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою в групі, яка отримувала Параплексін (15 мг/мл 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 30 днів), зменшувалася на 44 %, а в групі, яка не отримувала цей препарат, — на 31 %.

За даними онлайн-опитування неврологів України у грудні 2021 року, наявність знеболювальної дії Параплексину відзначили 82,1 % лікарів.

Отже, можна зробити такі висновки:

1. Хоча НТН вважається рідкісним захворюванням, вона різко знижує якість життя пацієнтів не лише через напади болю, але й через інші супутні захворювання, такі як тривога і депресія.

2. Застосування іпідакрину є перспективним напрямком у комплексній терапії больових синдромів, особливо тих, які супроводжуються тривожними розладами й депресією.

3. Протибольова дія іпідакрину, імовірно, зумовлена активацією холінергічної системи мозку, переважно мускаринових рецепторів M_2 , M_4 підтипів.

4. Для вдосконалення поточних алгоритмів лікування або розробки інноваційних фармакологічних схем необхідне подальше вивчення патофізіології НТН, значна кількість випадків якої на сьогодні залишаються без діагностованої причини.

Підготувала Тетяна Чистик ■

УДК 616.22-006.6-089:615.47

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.7.2023.1025>Белявський С.К.¹, Борисов Б.М.¹, Луценко В.І.², Трінус К.Ф.¹, Тріщинська М.А.³, Шипило Л.М.¹¹Київський міський клінічний госпіталь ветеранів війни, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка», м. Київ, Україна³Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Електрокардіограма при різних типах запаморочень

Резюме. Предметом цього дослідження є виявлення впливу неврологічних навантажень на частоту серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів із запамороченнями та пошук кореляційних зв'язків між типами запаморочень і змінами показників електрокардіограми (ЕКГ). Обстежено 221 хворого віком $44,82 \pm 14,15$ року. Ресстрували ЕКГ і ЧСС до і після неврологічних тестів: лічби, Такагаші, стеження, опускання й діадохокінезу. Помічено, що всі навантаження призводили до змін ЧСС. Отримані результати обговорюють з погляду соматоморфних розладів, кардіоневрозів (F45.3 за МКХ-10) і можливостей їх виявлення у хворих з кардіологічними скаргами, у яких дослідження ЕКГ не виявили порушень. Обговорені кореляції між окремими типами запаморочень і показниками інтервалів ЕКГ.

Ключові слова: запаморочення; головокружіння; електрокардіограма; частота серцевих скорочень; кардіоневроз

Вступ

Відомо, що інтенсивна присінкова (вестибулярна) стимуляція, наприклад морська хвороба, викликає вегетативні порушення, зокрема зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) [1]. У патологічних ситуаціях роль присінка як тригера при формуванні аритмій обговорювали в літературі [6]. Було показано, що електрична стимуляція присінкового нерва викликає значні зміни активності симпатичного нерва, але не викликає зміни активності блукаючого нерва. Оскільки всі парасимпатичні впливи на серце опосередковані через блукаючий нерв, цей експеримент дає право вважати, що парасимпатична й симпатична системи по-різному можуть бути керовані структурами лабіринту [2]. Зрозуміло, що присінкові сигнали інтегровані воедино з багатьма іншими входами, що відбивають положення тіла в просторі, включно з пропріоцептивними, зоровими, слуховими й вісцеральними сигналами, які

необхідні для корекції ЧСС і перерозподілу крові при локомоції [3].

Метою роботи було виявлення впливів неврологічних навантажень на ЧСС, кількісну характеристику змін інтервалів електрокардіограми (ЕКГ) і пошук кореляційних зв'язків з різними типами запаморочень.

Матеріали та методи

Обстежено 221 хворого віком $44,81 \pm 14,15$ року. Усі обстежені мали скарги на запаморочення. Серед них у 36,24 % стреси фігурували як основна причина захворювання, у 30,87 % причина невідома, інші причини: травма голови, інфекція тощо — менше за 10 %. Загальні скарги в них: запаморочення — 82,86 %, заніміння кінцівок — 71,43 %, ортостатичні реакції — 62,86 %, вушні шуми — 60,00 %, порушення координації — 54,29 %.

ЕКГ реєстрували за допомогою DEGO Cardiomed 3 (DEGO, Німеччина). Хворий знаходився в лежачому положенні на функціональному ліжку. Спочатку реєстрували контрольну ЕКГ у спокої. Потім протягом 20 с виконували одне з наступних неврологічних навантажень:

1) проба Такагаші: 10 рухів головою з частотою 1 Гц у секторі 90°;

2) стеження за яскравим предметом, що рухається на відстані 30 см від очей хворого, у секторі 30° (оптокінетичне навантаження);

3) лічба: хворому пропонували від 100 віднімати по 7 протягом 30 с;

4) випробування на діадокінез — за допомогою пронації-супінації долонь рук;

5) реакція на освітлення: закривання й відкривання затемнених окулярів;

6) реакція на подачу різких хлопаючих звуків 60–80 дБА;

7) фізичне навантаження — вправа «велосипед» у лежачому положенні;

8) опускання функціонального ліжка на 15 см за час 10 с.

Після контрольного випробування знову записували ЕКГ, хворому давали декілька хвилин на відновлення ЧСС, знову записували контрольну ЕКГ, давали наступне навантаження, записували ЕКГ тощо. Оскільки в параметрах інтервалів і сегментів змін не виявлено, наведені лише дані статистичної обробки ЧСС. Дані оброблено за допомогою стандартного пакета Excel, вірогідність різниць оцінювали за допомогою χ^2 і F-тесту. Спочатку оцінювали середні значення й стандартні відхилення, особливу увагу приділяли кореляційному аналізу. Значимими вважали кореляції, що перевищували 0,4.

Результати

У 186 хворих виявлено такі реакції на неврологічні навантаження.

Проба Такагаші дозволила виявити збільшення ЧСС із $69,9 \pm 6,9$ уд/хв до $77,0 \pm 9,0$ уд/хв, тобто на 10 %, $p = 0,19$, що вказує, що дані не є статистично значимими. Детальний аналіз показав збільшення ЧСС у 83,8 %, зниження — в 8,1 %, без змін — у 8,1 %. Статистично значимі зміни були відзначені в 60,00 % хворих, у яких збільшення ЧСС перевищувало 5 уд/хв, — від $69,3 \pm 6,8$ уд/хв до $80,5 \pm 7,5$ уд/хв, $p = 0,0099$, що означає статистично вірогідну різницю. Ці дані показують, що в багатьох хворих проба Такагаші викликає вірогідне збільшення ЧСС, діагностично значимим є підвищення ЧСС більше ніж на 5 уд/хв.

Оптокінетичне навантаження викликало збільшення ЧСС з $69,5 \pm 7,6$ уд/хв до $73,2 \pm 8,8$ уд/хв, або на 5 %, $p = 0,88$, що є статистично незначимим, причому збільшення ЧСС було зареєстроване в 73 % хворих, зменшення — в 24 %, без змін — 3 %. Причому в тих групах хворих, у кого збільшення ЧСС було до 10 уд/хв, статистично вірогідних відмінностей не відзначено. Зате в 3 % хворих, у яких збільшення ЧСС перевищувало

10 уд/хв, вона зросла з $66,3 \pm 12,9$ до $80,3 \pm 13,6$ уд/хв, $p = 0,02$, що вже є статистично вірогідним.

Лічба (віднімання) призвела до збільшення ЧСС з $70,3 \pm 7,7$ уд/хв до $78,8 \pm 11,8$ уд/хв, тобто на 12 %, $p = 0,001$, що є статистично вірогідним. Збільшення ЧСС відзначено в 75,7 % хворих, зменшення — у 21,6 %, без змін — у 2,7 % хворих.

Опускання функціонального ліжка не виявило значимих змін ЧСС. Розподіл змін значно відрізнявся від такого для інших тестів: збільшення ЧСС відбулось у 37,8 % хворих, зменшення — в 54,1 %, без змін — 8,1 %. Ці дані отримані під час опускання (D1). Виявилось також, що результат залежав від періоду опускання — реєстрували ЕКГ у процесі опускання (D1) і після закінчення опускання ліжка (D2). Після закінчення опускання також не було значимих статистично змін ЧСС, але розподіл змін був зовсім інший: збільшення ЧСС — 45,9 % хворих, зменшення — 45,9 %, без змін — 8,1 % хворих.

При детальному опитуванні скарги мали такий профіль (деякі хворі скаржились на декілька симптомів одразу). Запаморочення й поєднані симптоми: власне запаморочення — 82,86 %, заніміння кінцівок — 71,43 %, ортостатичні реакції — 62,86 %, вушні шуми — 60,00 %, порушення координації — 54,29 %, агорафобія — 54,29 %, ніктофобія — 54,29 %, акрофобія — 48,57 %, затьмарення — 48,57 %, нудота — 42,86 %, блювання — 11,43 %, об'єктивне головокружіння — 34,29 %, суб'єктивне головокружіння — 8,57 %, кінетоз — 34,29 %, клаустрофобія — 20,00 %, асцендофобія — 20,00 %, десцендофобія — 22,86 %, болі голови — 20,00 %, оптокінез — 2,86 %. На болі в ділянці серця скаржились 31,43 % хворих, задишку в спокої — 11,43 %, серцебиття — 40,00 % хворих.

Аналіз показників розмірів зубців і довжини інтервалів не виявив вірогідних змін ЕКГ в описаних хворих: P — $95,00 \pm 29,76$ мс, PQ — $175,00 \pm 31,23$ мс, QRS — $57,50 \pm 15,61$ мс, ST — $310,00 \pm 14,14$ мс.

Кореляційний аналіз різних типів запаморочень із ЧСС за даними ЕКГ дозволив виявити такі особливості.

Запаморочення — порушення сприйняття руху, простору і часу. Негативна кореляція з об'єктивним головокружінням ($r = -0,4700$). ЕКГ: негативна кореляція з пробєю Такагаші ($r = -0,5932$) і фізичним навантаженням ($r = -0,4304$), позитивна — з освітленням ($r = 0,4481$).

Заніміння — дискомфортне відчуття втрати свідомого контролю за рухами частин тіла. Серед інших скарг корелює з вушними шумами ($r = 0,4462$). При реєстрації ЕКГ помічена позитивна кореляція з результатами тесту діадокінезу ($r = 0,5913$) і негативна — з даними тесту фізичного навантаження ($r = -0,6159$).

Ортостатика — дискомфортні відчуття, що з'являються при різкому вставанні. Корелює також зі скаргами на нудоту ($r = 0,4267$). ЕКГ: негативна кореляція з даними тестів діадокінезу ($r = -0,5042$) та освітлення ($r = -0,4454$).

Шуми вушні й у голові, як замітник запаморочення, мали позитивну кореляцію із занімінням ($r = 0,4462$).

При реєстрації ЕКГ помічена негативна кореляція з результатами тесту фізичного навантаження ($r = -0,4601$).

Порушення координації рухів іноді зустрічаються окремо. Хворі скаржаться, що їх водить, хитає, «на мить перемкнуло» тощо. Має кореляції також з акрофобією ($r = 0,4328$) і десцендофобією ($r = 0,4995$). ЕКГ: виражена позитивна кореляція з тривалістю зубця Р ($r = 0,6956$) і негативна — з тривалістю комплексу QRS ($r = -0,5375$), позитивна кореляція з результатами оптокінетичного тесту ($r = 0,5213$) і негативна — з реакцією на різкі звуки ($r = -0,4041$).

Агорафобія (грец. *αγορα* — базар) — дискомфорт на відкритих залюднених місцях, великих площах, базарах, у супермаркетах. Має позитивну кореляцію з асцендофобією ($r = 0,4588$) та асоційованими болями голови ($r = 0,4588$). ЕКГ: зареєстровано позитивну кореляцію з результатами тесту освітлення ($r = 0,6478$) і негативні — з тестами діадохокінезу ($r = -0,6244$), стеження ($r = -0,6264$) і фізичного навантаження ($r = -0,5186$).

Ніктофобія — дискомфорт, непевність у темряві, в сутінках. ЕКГ: характеризується вираженою позитивною кореляцією з довжиною інтервалу QRS ($r = 0,8321$) і негативними кореляціями з тривалістю зубця Р ($r = -0,5185$), інтервалами PQ ($r = -0,4623$) і ST ($r = -0,4082$), зареєстрована позитивна кореляція з даними стрес-тесту ($r = 0,4755$), реакцією на різкий звук ($r = 0,5200$) і негативна кореляція з результатами тесту стеження ($r = -0,6255$).

Акрофобія — дискомфорт, який виникає на висоті при погляді вниз. Має позитивну кореляцію з порушеннями координації рухів ($r = 0,4328$). ЕКГ: виражена позитивна кореляція з тривалістю зубця Р ($r = 0,7258$) і реакцією на стеження ($r = 0,4335$).

Затьмарення чи потемніння в очах можуть виникати при різких рухах голови, фізичних напруженнях або самі по собі. ЕКГ: вони мають позитивну кореляцію з тривалістю зубця Р ($r = 0,5101$) і комплексу PQ ($r = 0,6202$) і негативну кореляцію з тривалістю комплексу ST ($r = -0,5477$). При навантаженнях зареєстрували позитивну кореляцію з даними стрес-тесту ($r = 0,4755$) і проби Такагаші ($r = 0,6244$) і негативну — з ЧСС при фізичному навантаженні ($r = -0,4749$).

Нудоту визначають як позов до блювання. Вона має позитивну кореляцію зі скаргами на ортостатику ($r = 0,4267$), епізоди блювання ($r = 0,4148$), напади задишки ($r = 0,4148$). Відзначають негативну кореляцію з підвищенням систолічного тиску ($r = -0,4110$), при реєстрації ЕКГ помічена негативна кореляція з тривалістю комплексу QRS ($r = -0,6472$), виражена позитивна кореляція з результатами проби Такагаші ($r = 0,7368$) і негативна — з реакцією на різкі звуки ($r = -0,6351$).

Блювання — акт насильного викидання шлункового вмісту назовні. Воно позитивно корелює з нудотою ($r = 0,4148$). При реєстрації ЕКГ помічена негативна кореляція з тривалістю комплексу QRS ($r = -0,6472$), виражена позитивна кореляція з результатами проби

Такагаші ($r = 0,7368$) і негативна — з реакцією на різкі звуки ($r = -0,6351$).

Об'єктивне головокружіння — відчуття, що предмети рухаються довкола хворого. Негативна кореляція із запамороченням ($r = -0,4700$), негативна кореляція з тривалістю захворювання ($r = -0,5046$), негативна кореляція зі зростом ($r = -0,4040$). ЕКГ: негативна кореляція з ЧСС при пробі фізичного навантаження ($r = -0,5046$), позитивна — з пробю Такагаші ($r = 0,4808$).

Суб'єктивне головокружіння — ілюзія неіснуючого руху, хворий відчуває, ніби рухається сам. Негативна кореляція з віком ($r = -0,4251$) і позитивна зі зростом ($r = 0,4225$). ЕКГ: позитивна кореляція з результатом проби Такагаші ($r = 0,5932$) і фізичного навантаження ($r = 0,4304$), негативна — з переходом із темряви на світло ($r = -0,4481$).

Псевдоголовокружіння (англ. *giddiness*) часто супроводжує напади мігрені. Хворі не можуть охарактеризувати напрямок і швидкість, вказують, що «кружіння відбувається в голові». Негативна кореляція зі зростом ($r = -0,4522$). ЕКГ: позитивна кореляція з тривалістю інтервалу QRS ($r = 0,5447$), що вказує на ризик серцевих порушень при хронічному перебігу мігрені із псевдоголовокружіннями. ЕКГ з навантаженнями: виражена позитивна кореляція з ЧСС при стрес-тесті ($r = 0,9303$) і реакцією на звук ($r = 0,6351$) і негативна — при оптокінетичному й фізичному навантаженнях ($r = -0,5734$ і $r = -0,6382$ відповідно).

Кінетоз — комплекс симптомів, які виникають при захитуванні в транспортних засобах. Позитивно корелює зі збільшенням ваги ($r = 0,4146$) і фотофобіями при мігренозних болях голови ($r = 0,4414$). ЕКГ: негативна кореляція з освітленням ($r = -0,5762$) і реакцією на різкий звук ($r = -0,5196$).

Клаустрофобія — некомфортні відчуття в малих закритих просторах. ЕКГ: негативна кореляція з величиною інтервалу ST ($r = -0,4082$), при навантаженнях — позитивна кореляція зі стрес-тестом ($r = 0,5391$) і виражена негативна — з фізичним навантаженням ($r = -0,8639$).

Асцендофобія — дискомфорт при підйомі нагору, зокрема по сходах. Хворі відзначають необхідність візуального контролю. Серед скарг відзначають кореляції з агорафобією ($r = 0,4588$) і десцендофобією ($r = 0,5784$). ЕКГ: виражена позитивна кореляція з тривалістю зубця Р ($r = 0,7259$) та інтервалу PQ ($r = 0,6472$), негативна кореляція з тривалістю інтервалу ST ($r = -0,4082$), при навантаженнях — позитивна кореляція з авторотаційною пробю Такагаші ($r = 0,4808$) і негативна — з фізичним навантаженням ($r = -0,5046$).

Десцендофобія — дискомфорт при спусканні згори, зокрема по східцях, хворі скаржаться на необхідність візуального контролю. Відзначають позитивну кореляцію з віком ($r = 0,4037$), порушеннями координації рухів ($r = 0,4995$), асцендофобією ($r = 0,5784$) і скаргами на задишку ($r = 0,4461$). ЕКГ: виражена позитивна кореляція з тривалістю зубця Р ($r = 0,7259$) та інтервалу PQ ($r = 0,6472$), негативна кореляція з тривалістю

інтервалу ST ($r = -0,4082$), при навантаженнях — позитивна кореляція з авторотаційною пробою Такагаши ($r = 0,4808$) і негативна — з фізичним навантаженням ($r = -0,5046$).

Болі голови, як замітник запаморочення, мають позитивну кореляцію з агорафобією ($r = 0,4588$). При реєстрації ЕКГ помічена виражена негативна кореляція між ЧСС при тесті діадохкінезу ($r = -0,6865$).

Оптокінез — відчуття дискомфорту, що викликає оптокінетична стимуляція, рух потягу, рух автомобілів, миготіння сонячних променів через ряд дерев тощо. Має позитивну кореляцію з підвищенням систолічного ($r = 0,5202$) і діастолічного ($r = 0,5033$) тиску.

Обговорення

Згідно з даними літератури, у 37–43 % осіб, які скаржаться на серцеві болі, не знаходять ніяких змін при застосуванні коронарографії та інших інструментальних методів дослідження серцевої функції [7]. Наші дослідження дають можливість документувати в таких хворих соматоформні розлади (F45.3 за МКХ-10) та описувати їх за допомогою кількісних характеристик. Свого часу нами було показано вплив неврологічних навантажень на дані ЕКГ, зокрема ЧСС [6]. У даній праці показано, що при запамороченні виявляють ознаки кардіоневрозів. Локалізація патологічного процесу в мозку виявляється різною в окремих хворих і для окремих типів запаморочення, подібністю відзначаються параметри дисфункції при нападах нудоти й блювання.

Особливу увагу привертає кореляція між окремими типами запаморочень і показниками інтервалів ЕКГ. Так, при десцендофобії відзначена виражена позитивна кореляція з тривалістю зубця Р (0,7259) та інтервалу PQ ($r = 0,6472$). При ніктофобії, навпаки, виражена позитивна кореляція з тривалістю інтервалу QRS ($r = 0,8321$). Ці дані слід розглядати з погляду стану натрієвих і калієвих каналів, що призводить до подовження інтервалів ЕКГ [5]. Привертає особливу увагу факт певної автономності функціонального стану вказаних інтервалів, що буде потребувати подальшого вивчення. З іншого боку, описані кореляційні відношення між окремими типами запаморочень і тенденціями до подовження чи вкорочення інтервалів можуть мати значення для визначення факторів ризику при призначенні окремих лікарських засобів. Наголосимо, що ми обстежували хворих з нормальними показниками ЕКГ! Зрозуміло, що якщо даний тип запаморочення корелює з подовженням інтервалу PQ, то призначення препаратів, які також можуть подовжувати цей інтервал, небезпечно. У літературі подано немало даних про зупинку серця, викликану препаратами [4]. Отже, отримані результати дають можливість передбачати негативні наслідки від використання деяких лікарських засобів. Прості визначення типів запаморочення дають можливість таких передбачень не лише для високоспеціалізованих центрів, але також

і для поліклінічного сімейного лікаря, кардіолога, алерголога, ендокринолога, що постійно зустрічають описані типи запаморочень у своїй щоденній практиці.

Висновки

1. У хворих з кардіологічними скаргами використання простих неврологічних навантажень дало змогу інструментально документувати соматоформні розлади, кардіоневрози (F 45.3 за МКХ-10).

2. Активація різних рівнів мозку (кори, мозочка, стовбура) може ізольовано викликати зміну частоти серцевих скорочень, вказуючи таким чином на топографію виникнення порушень серцевого ритму.

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

Внесок авторів. *Белявський С.К.* — обстеження хворих, статистична обробка результатів, підбір літератури, формулювання обговорення та висновків; *Борисов Б.М.* — керування проведенням роботи, розробка дизайну дослідження, вибір критеріїв статистичних розрахунків, обговорення результатів і формування висновків; *Луценко В.І.* — визначення мети і завдань дослідження, обговорення результатів і формування висновків; *Трінус К.Ф., Шинило Л.М.* — розробка дизайну дослідження, обстеження хворих, статистичні розрахунки, обговорення результатів; *Трищинська М.А.* — розробка дизайну дослідження, обговорення результатів.

Список літератури

1. Bodo G. Connection between the vestibular and circulatory systems. Vertigo, nausea, tinnitus, and hearing loss in cardio-vascular diseases. *Excerpta medica*. Claussen C.F., Kirtane M.V., editors. Amsterdam — New York — Oxford: Elsevier Science Publishers B.V., 1986. P. 19–23.
2. Bolton P.S., Kerman I.A., Woodring S.F., Yates B.J. Influences of neck afferents on sympathetic and respiratory nerve activity. *Brain Res. Bull.* 1998. 47. 413–419. PMID: 10052569. DOI: 10.1016/s0361-9230(98)00094-x.
3. Claussen C.F., Franz B. *Contemporary & practical neurootology*. Ilde Werbeagentur GmbH, 2006. 410 p.
4. Glassman A.H., Bigger J.R. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes and sudden death. *Am. J. Psychiatry.* 2001 Nov. 158(11). 1774–82. PMID: 11691681. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.11.1774.
5. Schwartz P.J. The Long QT Syndrome. *Am. Heart J.* 1975 Mar. 89(3). 378–90. doi: 10.1016/0002-8703(75)90089-7.
6. Trinius K. Chornobyl vertigo, vestibulocardiac syndrome. *Proceeding of the NES.* 1992. Vol. 20. P.121–126.
7. Вейн А.М. *Заболевания вегетативной нервной системы*. Москва: Медицина, 1991.

Отримано/Received 24.09.2023

Рецензовано/Revised 02.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 07.11.2023 ■

Information about authors

S.K. Byelyavsky, Kyiv City Clinical Hospital for War Veterans, Kyiv, Ukraine
B.M. Borysov, Kyiv City Clinical Hospital for War Veterans, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0000-9177-210X>
V.I. Lutsenko, State Institution "Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomiychenko of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6517-2223>
K.F. Trinus, Kyiv City Clinical Hospital for War Veterans, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2972-8930>
M.A. Trishchynska, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>
L.M. Shipilo, Kyiv City Clinical Hospital for War Veterans, Kyiv, Ukraine

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

Authors' contribution. S.K. Byelyavsky — examination of patients, statistical processing of results, selection of literature, writing the discussion and conclusion sections; B.M. Borysov — management of the work, development of survey design, selection of criteria for statistical calculations, discussion of results and writing the conclusion section; V.I. Lutsenko — determining the research purpose and objectives, discussion of results and writing the conclusion section; K.F. Trinus, L.M. Shipilo — development of survey design, examination of patients, statistical calculations, discussion of results; M.A. Trishchynska — development of survey design, discussion of results.

S.K. Byelyavsky¹, B.M. Borysov¹, V.I. Lutsenko², K.F. Trinus¹, M.A. Trishchynska³, L.M. Shipilo¹

¹Kyiv City Clinical Hospital for War Veterans, Kyiv, Ukraine

²State Institution "Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomiychenko of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Electrocardiogram in different types of dizziness

Abstract. We have studied the influence of neurological loadings on heart rate (HR) in patients with dizziness and correlations between types of dizziness and changes in the electrocardiography (ECG) parameters. Two hundred and twenty-one patients aged 44.82 ± 14.15 years were examined. ECG and HR have been recorded before and after neurological loadings: calculation, Takahashi, tracking, lowering the bed and diadochokinesis. All the tests resulted in HR changes. The data obtained

have been discussed from the point of view of somatomorphic disorders, cardiac neurosis (F45.3 according to ICD-10) and the possibility of their detection in patients with cardiac complaints in whom ECG studies did not reveal any abnormalities. Correlations between certain types of dizziness and ECG interval indicators are discussed.

Keywords: dizziness; vertigo; electrocardiography; heart rate; cardiac neurosis

УДК 616.832-004.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.7.2023.1026>

Гладких Ф.В.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України,
м. Харків, УкраїнаДержавна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної
академії медичних наук України», м. Харків, УкраїнаІнститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України,
м. Харків, Україна

Роль аутоімунних процесів при демієлінізуючих захворюваннях нервової системи: фокус на розсіяний склероз

Резюме. Актуальність. Демієлінізуючі захворювання центральної нервової системи (ЦНС) — це гетерогенна група розладів, які характеризуються пошкодженням мієлінової оболонки аксонів нервових клітин. Розсіяний склероз (РС) є найпоширенішим хронічним запальним демієлінізуючим захворюванням ЦНС, на яке страждають понад 2,9 мільйона людей у всьому світі. **Мета:** узагальнити сучасні відомості про особливості імунопатогенезу розсіяного склерозу за даними відкритих джерел інформації. **Методи.** Підбір публікацій, у яких висвітлювались відомості про особливості імунопатогенезу розсіяного склерозу, виконано у базах даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar за ключовими словами: розсіяний склероз, демієлінізуючі захворювання, нейродегенерація, олігодендроцити. **Результати.** У перебігу РС виділяють три послідовні фази/форми, відомі як рецидивно-ремітуюча, первинно прогресуюча та вторинно прогресуюча. Аномалії імунних механізмів запропоновані як протагоністи патогенезу РС. Автореактивні мієліноспецифічні лімфоцити активуються поза ЦНС, перетинають гематоенцефалічний бар'єр і утворюють нові запальні демієлінізуючі ураження. Мієлінізуючий олігодендроцит є мішенню під час адаптивної імунної відповіді при РС. Запальна реакція в головному мозку пацієнтів з прогресуючим РС спостерігається в основному у великих сполучнотканинних просторах мозкових оболонок і перивентрикулярному просторі. Лікування РС можна розділити на три категорії: лікування гострого рецидиву, лікування, що модифікує захворювання, та симптоматичні методи лікування. **Висновки.** З боку Т-клітин як допоміжні (CD4+), так і цитотоксичні (CD8+) Т-клітини беруть участь в ураженні ЦНС при РС. Периферично активовані підгрупи Т-клітин (CD4+ Th1 та Th17, CD8+) мігрують через гематоенцефалічний бар'єр та активують В-клітини і макрофаги, що обумовлює нейрозапальну реакцію та викликає демієлінізацію і нейродегенерацію у ЦНС. Клітини-попередники олігодендроцитів, які значно поширені по всій ЦНС, опосередковують мієлінізацію та ремієлінізацію. Однією з бажаних особливостей нових методів лікування РС виступає відновлення антигенспецифічної толерантності. **Ключові слова:** аутоімунна патологія; демієлінізуючі захворювання; розсіяний склероз; нейродегенерація; олігодендроцити; безклітинні біологічні засоби

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

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

Для кореспонденції: Гладких Федір Володимирович, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; тел.: +380 (99) 782-78-72

For correspondence: Fedir Hladkykh, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; phone: +380 (99) 782-78-72

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

Вступ

Демієлінізуючі захворювання центральної нервової системи (ЦНС) — це гетерогенна група розладів, які характеризуються пошкодженням мієлінової оболонки аксонів нервових клітин ЦНС [1]. Вказані захворювання поділяють на первинну демієлінізацію (як самостійний патологічний стан) та вторинну демієлінізацію, яка спричинена супутніми відомими причинами, як-от інфекції, недостатнє харчування, дефіцитні захворювання або інтоксикація [2]. Основною репрезентативною групою первинних розладів демієлінізуючого спектра є **розсіяний склероз (РС)**, хвороби спектра оптиконевромієліту (*neuromyelitis optica spectrum disorder* — *NMOSD*), гострий поширений енцефаломієліт (*acute disseminated encephalomyelitis* — *ADEM*) та захворювання, асоційовані з мієліново-олігодендроцитарним глікопротеїном (*myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease* — *MOGAD*). Інші прояви, як-от хвороба Марбурга (лейкодистрофія, *Marburg virus disease*), хвороба Шільдера (дифузний періаксіальний енцефаліт) та концентричний склероз Бало (енцефаліт періаксіальний концентричний), здебільшого вважаються специфічними варіантами цих захворювань [3]. Під час пандемії COVID-19 з'явилися випадки демієлінізуючих уражень як після інфекції SARS-CoV-2 [4], так і після вакцинації [5].

Хоча олігодендроцити є основним типом клітин, які беруть участь у мієлінізації, важливо підкреслити, що як мікроглія, так і астроцити регулюють вироблення та оновлення мієліну. Оскільки мієлінова оболонка є динамічною структурою, яка постійно виробляється, старі сегменти мієліну повинні бути знищені, щоб уникнути утворення дефектних оболонок або патологічних відкладень уламків мієліну в позаклітинному матриксі. Мікроглія, як первинні фагоцитарні клітини ЦНС, є основним елементом, відповідальним за цю функцію. Астроцити, з іншого боку, забезпечують трофічну підтримку, вивільняють фактори, які як стимулюють диференціювання клітин-попередників в олігодендроцити, так і можуть індукувати рекрутинг і міграцію цих клітин у випадках ремієлінізації [1]. Найсуттєвішою проблемою зараз є розуміння того, що «пластичність мієліну» як поточний феномен обміну, здається, не залежить виключно від олігодендроцитів [6].

Зростаюче розуміння молекулярних механізмів того, як відбувається демієлінізація та ремієлінізація як у здорових людей під час старіння, так і за різних патологічних станів, збільшило інтерес до розробки терапевтичних підходів до ремієлінізації ЦНС у дорослих [7]. Одним з найпоширеніших демієлінізуючих захворювань у людей віком 20–40 років (із співвідношенням жінок та чоловіків 3 : 1, що свідчить про гормональний внесок у розвиток захворювання [8]) є РС, що обумовлений нейродегенерацією внаслідок аутоімунної атаки на мієлін ЦНС [9]. Патологічною ознакою РС є наявність вогнищевих демієлінізованих уражень із частковим збереженням

аксонів та реактивним астрогліозом. Демієлінізовані бляшки (місця, де втрачається мієлін) присутні як у білій, так і в сірій речовині, наприклад, у корі головного мозку або мозочка та ядрах стовбура мозку. Про активність патологічного процесу свідчить наявність уражень із триваючим руйнуванням мієліну. Деструкція аксонів і нейронів є основним субстратом для постійного неврологічного дефіциту у пацієнтів з РС [10].

Мета: узагальнити сучасні відомості про особливості імунопатогенезу розсіяного склерозу за даними відкритих джерел інформації.

Методи

Підбір публікацій, у яких висвітлювались відомості про особливості імунопатогенезу розсіяного склерозу, виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: розсіяний склероз, демієлінізуючі захворювання, нейродегенерація, олігодендроцити. На другому етапі вивчали резюме статей та включались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Результати та обговорення

Сучасні уявлення про етіологію та фазовий перебіг РС

Від моменту першого опису РС 155 років тому (у 1893 р.) J.M. Charcot [11] і до сьогодні вказане захворювання вважається одним з флагманів за інвалідацією пацієнтів. Ініціація РС характеризується декількома етіологічними чинниками — екологічними, інфекційними, генетичними, харчовими та епігенетичними компонентами, які потенційно можуть відігравати причинну роль у виникненні та перебігу захворювання [12, 13]. Регіони з найвищою поширеністю РС знаходяться в Північній Америці та Європі [14]. За даними міжнародної федерації РС (*Multiple Sclerosis International Federation* — *MSIF*; <https://www.msif.org/>), відмічається більша поширеність РС у регіонах, які знаходяться на вищих широтах (далі від екватора). Вважається, що це пов'язано зі зниженням сонячного світла/опромінення ультрафіолетом, частково пов'язаним із зниженням рівня вітаміну D. Результати аналізу даних нейроімунологічного реєстру MSBase (<https://www.msbase.org/>) [15] показали, що більш тяжкий РС пов'язаний із проживанням у вищих широтах (широти понад 40°), що включає більшу частину Європи, Канаду та північну половину США і південні частини Аргентини, Чилі та Нової Зеландії (рис. 1). Наприклад, люди з РС, які

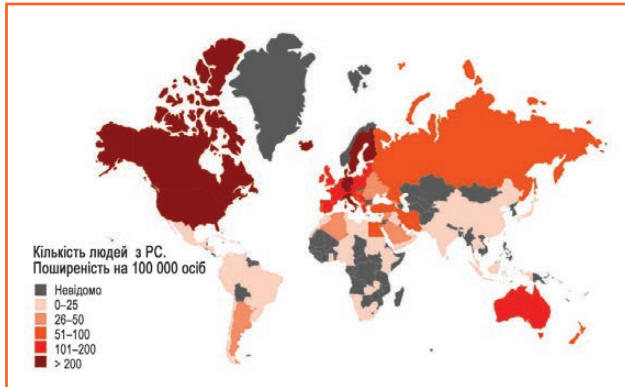


Рисунок 1. Поширеність РС у світі за даними on-line атласу Міжнародної федерації РС (<https://www.atlasofms.org/>)

живуть у Копенгагені (Данія), мають більше шансів на тяжкий РС, ніж люди, які живуть з РС у Мадриді (Іспанія).

Дані нейроімунологічного реєстру MSBase (<https://www.msbase.org/>) показують, що кількість людей із РС у всьому світі зростає з 2,3 мільйона у 2013 році до 2,8 мільйона у 2020 році та 2,9 мільйона у 2023 році. На сьогодні в Україні проживає 20 924 людини зі встановленим діагнозом РС, у Польщі — 51 000, у Німеччині — 280 000, у Великобританії — 133 780 (<https://www.atlasofms.org/>).

На сьогодні у перебігу РС виділяють **три послідовні фази/форми**, відомі як 1) рецидивно-ремітуюча; 2) первинно прогресуюча та 3) вторинно прогресуюча. У межах кожної клінічної фази перебігу у пацієнтів може спостерігатися змінна активність захворювання, що підтверджується або наростаючою неврологічною симптоматикою (порушення мовлення, зорово-просторового сприйняття, пам'яті, концентрації уваги, хиткості при ходьбі, порушення рівноваги, розлади сечовипускання та дефекації тощо), або появою нових симптомів, що вказує на прогресування захворювання (рис. 2) [16].

РС діагностується після доклінічної фази невідомого періоду часу, протягом якого може виникнути запальна активність, але вона не досягає клінічного порогу. Запальні ураження, виявлені за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), які викликають клінічні симптоми, що зникають з часом, сприяють рецидивно-ремітуючому перебігу захворювання. Однак, незважаючи на ремісію клінічних симптомів, субклінічна запальна активність все ще може виникати та сприяти прогресуванню захворювання і втраті об'єму мозку. Згодом хвороба може набувати вторинно прогресуючого перебігу, який характеризується атрофією мозку, незважаючи на меншу кількість запальних явищ (рис. 2). Ця фаза захворювання є важливою для дослідження, оскільки фізіологічні механізми ремієлінізації та відновлення аксонів не можуть подолати пошкодження, яке в кінцевому підсумку сприяє прогресуванню захворювання при РС [16]. Клінічні прояви РС мають широкий спектр неврологічних симп-



Рисунок 2. Фази перебігу РС (адаптовано за [16, 17])

Примітка: чорні стрілки — запальна активність.

томів, починаючи від втрати чутливості до порушення функції м'язів, втрати зору, когнітивної дисфункції тощо [18].

Хоча пусковий механізм РС залишається невідомим, консенсус полягає в тому, що патогенез заснований на активації автоагресії проти білків мієліну, що викликає дефекти в структурі ЦНС [19]. Куріння сигарет підвищує ризик РС, причому ризик у тих, хто коли-небудь курих, на 50 % вище, ніж у тих, хто ніколи не курих [20, 21]. Двома факторами навколишнього середовища, які впливають на ризик РС, є рівень вітаміну D та інфекція вірусу Епштейна — Барр [22]. Дефіцит вітаміну D на ранніх стадіях життя пов'язаний із підвищеним ризиком РС, тоді як тривале перебування на сонці в дитинстві корелює з меншим ризиком захворювання [23]. Крім того, дослідження [20, 24] показало зниження ризику РС на 40 % у жінок, які споживали щонайменше 400 міжнародних одиниць вітаміну D на день. Також із вищим ризиком розвитку РС пов'язують ожиріння, зокрема у дитячому віці [25, 26].

Імунологічний каскад розвитку РС

Аномалії імунних механізмів були запропоновані як протагоністи патогенезу РС [19]. Це припущення ґрунтується на виявленні зниженої кількості та активності циркулюючих Т-регуляторних (T-reg) клітин, що корелює із загостренням симптомів захворювання [27, 28]. Показано, що кількість T-reg знижується під час рецидиву та відновлюється під час ремісії у пацієнтів з РС [28]. Роль імунних механізмів у патогенезі РС також була підтверджена гістологічними дослідженнями, які вказують на наявність лейкоцитарного інфільтрату в бляшках у ЦНС [29, 30]. Одним із найбільш суттєвих доказів, що підтверджують імунні механізми захворювання, є виявлення антитіл і клонів лейкоцитів, специфічних до мозкових антигенів, серед яких автоантитіла до основного білка мієліну (*myelin basic protein* — MBP) виявляються найбільш імуногенними [31]. Проте механізм активації автоімунної відповіді при РС залишається неясним [19].

Наразі припускають, що у патогенезі РС автореактивні мієліноспецифічні лімфоцити активуються поза ЦНС, перетинають гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) та утворюють нові запальні демієлінізуючі ураження [10, 32]. Перетин ГЕБ залежить від взаємодії інтегринів на поверхні лімфоцитів з молекулами клітинної адгезії на ендотеліальних клітинах [33]. Однією з найважливіших взаємодій є зв'язування дуже пізнього інтегрину антигену-4 на лімфоцитах з молекулою адгезії судинних клітин-1 на ендотелії судин головного мозку [10].

У тканині мозку ці лейкоцити можуть активувати мікроглію та макрофаги, сприяючи місцевому запаленню. Розподіл лімфоцитів є популяційно-специфічним, коли CD8+ Т-клітини в основному знаходяться на краю, тоді як CD4+ Т-клітини розташовані глибоко всередині уражень [19, 34]. Крім того, було продемонстровано їх роль у стадюванні захворювання, оскільки CD8+ Т-клітини часто виявлялися в гострих ураженнях [35]. Важливу роль у розвитку РС, імовірно, відіграють CD4+ Т-хелпери (Th1), що підтверджується їх високим титром у спинномоз-

ковій рідині у хворих на вказану патологію [36]. Дослідження внеску CD4+ клітин у патогенез РС виявило алель HLA (*human leukocyte antigen*)-DR15 як антигенпрезентуючу структуру та джерело епітопу для автореактивних CD4+ Т-клітин [37]. Т. Chitnis [37] ідентифікував автореактивні клони Т-клітин CD4+, які можуть перехресно реагувати з власними пептидами DR2a та DR2b, а також пептидами з чужорідних агентів, які показані як потенційна причина РС [19]. CD4+ Т-клітини можуть координувати адаптивну імунну відповідь, вивільняючи цитокіни та хемокіни, підтримуючи активацію мієлін-специфічних CD4+ Т-клітин та інфільтрацію їх у мозок (рис. 3) [38].

W. Elyaman та співавт. [40] продемонстрували, що висока кількість клітин Th17 та підвищена транскрипція мРНК інтерлейкіну (ІЛ)-17 у крові пацієнтів з РС корелюють із тяжкістю захворювання. Велику кількість клітин Th17 було виявлено в спинномозковій рідині на ранній стадії РС [41]. Клітини Th17 можуть виробляти глутамат при контакті з олігодендроцитами в ЦНС [42]. Високий рівень глутама-

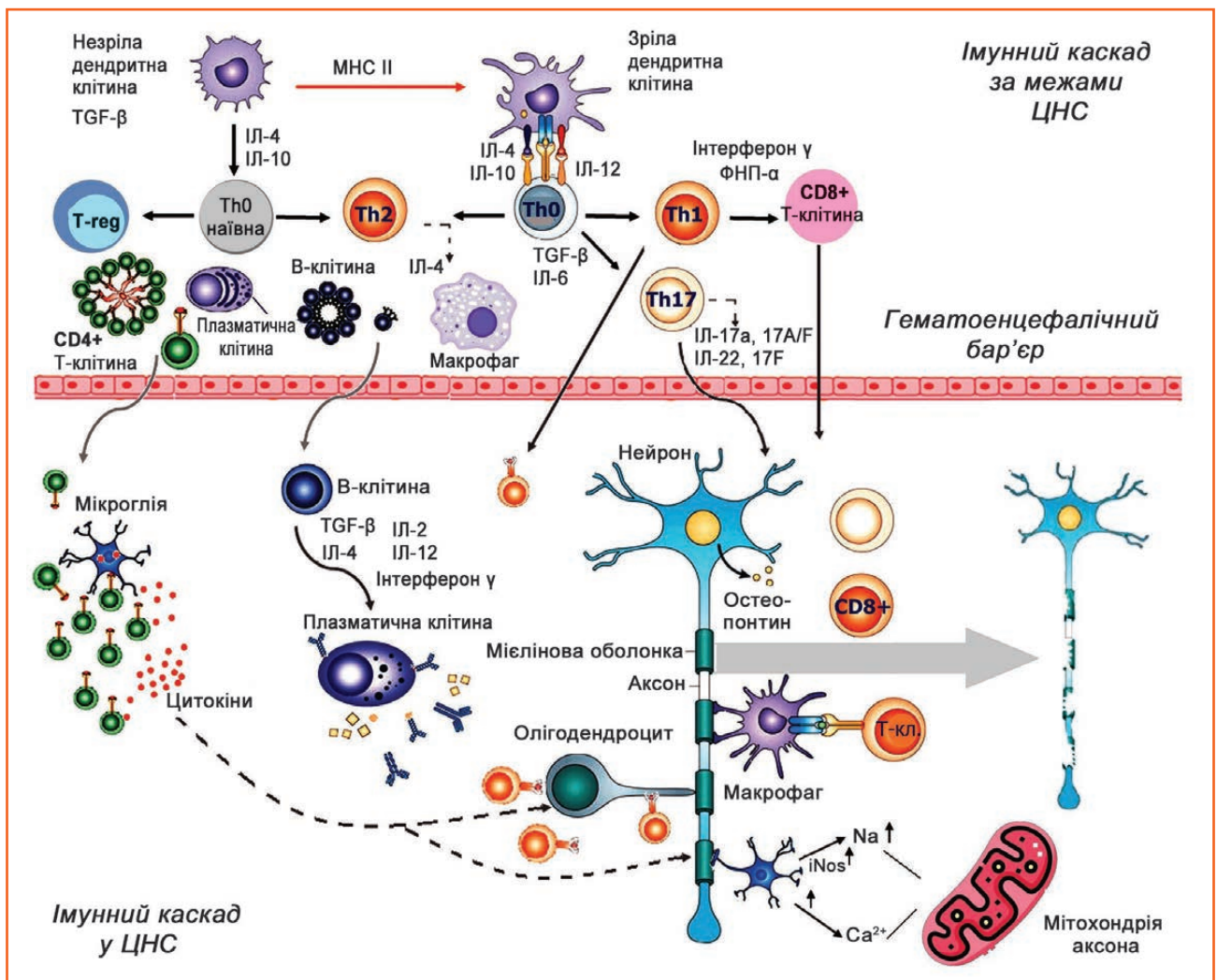


Рисунок 3. Імунологічний каскад РС (адаптовано за [39])

ту може спричинити пошкодження олігодендроцитів, оголюючи мієлінові антигени як мішень для автореактивних лімфоцитів [43].

Відомо, що В-клітини рідкісні в паренхімі за уражень РС порівняно з Т-клітинами, проте вони можуть завдати шкоди шляхом вироблення автоантитіл проти специфічних мієлінових антигенів [44]. В-клітини взаємодіють із CD4+ Т-клітинами та ініціюють адаптивну імунну відповідь на мієлінові антигени [19]. Значна В-клітинна інфільтрація часто виявляється вздовж дрібних кровоносних судин у місці руйнування мієліну, що свідчить про постійне вироблення зрілих В-клітин у ЦНС, що викликає місцеву гуморальну імунну відповідь [45].

Таким чином, сучасна парадигма патогенезу РС пояснюється активацією лімфоцитів Th1 та Th17 [46]. Активацією цих популяцій лімфоцитів керує певний набір цитокінів. Диференціація клітин Th1 регулюється інтерфероном γ , ІЛ-2 та фактором некрозу пухлини α (ФНП- α) [47, 48]. Крім того, активований Th1 може секретувати інтерферон γ та ФНП- α , які підтримують середовище запалення та забезпечують позитивний зворотний зв'язок для підтримки диференціації наївних Т-клітин до Th1 [49]. Диференціювання лімфоцитів Th17 суворо регулюється та потребує трансформуючого фактора росту β та ІЛ-6 [50]. Цитокіни ІЛ-21 та ІЛ-23 підтримують проліферацію та стабілізацію популяції лімфоцитів Th17. Крім того, цитокіни також можуть сприяти міграції автореактивних Т- і В-клітин через ГЕБ [51].

Дифузійний кисень, оксид азоту та азот, які в основному виробляються макрофагами та активованою мікроглією, є ключовими механізмами пошкодження мієліну та олігодендроцитів під час ранньої демієлінації [52].

Патомеханізми запалення та нейродегенерації при РС

Запальна реакція в головному мозку пацієнтів з прогресуючим РС спостерігається в основному у великих сполучнотканинних просторах мозкових оболонок та перивентрикулярному просторі Вірхова — Робіна. Ці запальні вогнища в основному містять CD8+ Т-клітини, основний компонент CD20+ В-клітин та різну кількість плазматичних клітин і можуть у найтяжчих проявах організовуватися в структури з ознаками третинних лімфатичних фолікулів. Крім того, є периваскулярні манжети, що в основному складаються з CD8+ Т-клітин, які більш широко розсіяні в білій речовині мозку. Запалення з Т-клітинами, В-клітинами та плазматичними клітинами пов'язане з повільним розширенням демієлінованих уражень, визначених прошарком активованих клітин мікроглії, які частково містять ранні продукти розпаду мієліну в корі та білій речовині. Активна демієлінація та дифузне ураження тканин відбувається на відстані від лімфоцитарних інфільтратів і, таким чином, може поширюватися розчинним демієлінізуючим або нейротоксичним фактором [53].

Мієлінізуючий олігодендроцит є мішенню під час адаптивної імунної відповіді при РС [16]. Як відомо, мієлін збільшує поперечний ізоляційний опір мембрани аксона, тоді як натрієві та калієві канали, керовані напругою, практично обмежені короткими немієлінованими вузлами Ранв'є. Потенціал дії, таким чином, поширюється за допомогою порівняно швидкого та енергетично ефективного процесу сальтаторної провідності. З цього випливає, що втрата мієліну призводить до уповільнення передачі потенціалу дії, а отже, до тривалої затримки, але також може призвести до блоку провідності [54]. Крім того, олігодендроцити безпосередньо підтримують нейрон, наприклад забезпечуючи лактат для метаболізму та генерації АТФ [55].

Нейродегенерація супроводжується прогресуючою втратою нейронів, синапсів, дендритів, мієліну та тканини мозку. Однак у нейродегенеруючому мозку дуже мало мертвих або відмираючих клітин, і є мало доказів того, що нейродегенерація спричинена загибеллю нейронів [56, 57]. Це підвищує ймовірність того, що тканина мозку під час РС видаляється живою фагоцитами, як-от мікроглія [56, 57]. Як відомо, клітини мікроглії є основними фагоцитами мозку (клітини, здатні поглинати та перетравлювати великі позаклітинні частинки) та захищають мозок шляхом фагоцитозу бактерій, агрегованих білків і клітинного дебрису [58]. Активована мікроглія може вбивати нейрони, вивільняючи ФНП- α , глутамат, катепсин В, супероксид або оксид азоту [59].

Активна демієлінація зазвичай пов'язана з прозапальним фенотипом мікроглії (p22phox+ (синонімічна назва *human neutrophil cytochrome b light chain* — *CYBA*), CD68+, CD86+ і антигени МНС класу II), тоді як протизапальні маркери (CD206, CD163, феритин) досягають піку в неактивному центрі ураження [60, 61]. Демієлінація при РС не є неспецифічним наслідком запального процесу [62]. Картина коркової демієлінації, яка спостерігається у пацієнтів з РС, добре відображена у приматів і щурів з експериментальним автоімунним енцефаломієлітом, коли хвороба індукована поєднанням енцефалітогенної відповіді Т-клітин та присутністю специфічних демієлінізуючих антитіл [63]. У цьому випадку енцефалітогенні Т-клітини індукують запалення, пошкодження ГЕБ, активацію макрофагів або мікроглії та накопичення В-клітин і плазматичних клітин у мозкових оболонках і периваскулярних просторах. Демієлінація, однак, викликається зв'язуванням специфічних демієлінізуючих антитіл та здійснюється через активацію комплементу або антигілозалежну клітинну цитотоксичність. Ці спостереження стимулювали зусилля з пошуку демієлінізуючих або цитотоксичних автоантитіл у сироватці крові та спинномозковій рідині пацієнтів з РС [62].

Дослідження показали, що дегенеруючі нейрони, мієлін та олігодендроцити, ідентифіковані шляхом фрагментації їх відростків і апоптозу, демонструють глибоке окиснення ліпідів [64]. Цей процес пов'язаний із пошкодженням мітохондрій (рис. 3),

що відображається наявністю респіраторно-дефіцитних клітин і накопиченням делецій мітохондріальних генів [65]. Глибоке окиснювальне пошкодження також спостерігається в активних ураженнях білої речовини на ранніх стадіях РС. Пошкодження мітохондрій знаходиться в центрі патогенного каскаду, що призводить до стану гіпоксії та посилення окиснювального пошкодження через витік електронів (рис. 3) [62, 66]. Наслідком гіпоксії є енергетичний дефіцит, який призводить до іонного дисбалансу в уражених клітинах і клітинної дегенерації через Ca^{2+} -залежні шляхи [67].

Терапевтичні мішені та перспективи безклітинної біологічної терапії при РС

Лікування РС можна розділити на три категорії: 1) лікування гострого рецидиву; 2) лікування, що модифікує захворювання (*disease modifying therapies* — DMT), та 3) симптоматичні методи лікування [68]. Британська асоціація неврологів поділяє засоби DMT на **1) помірно ефективні** — зі зниженням річної частоти рецидивів на 30–50 % (β -інтерферони, глатирамеру ацетат, терифлунамід, диметилфумарат і фінголімод) і **2) високоефективні** — зі зниженням річної частоти рецидивів понад 50 % (алемтузумаб і наталізумаб) [69]. Загалом на сьогодні існує 18 імуномодуючих препаратів DMT, які зараз схвалені для лікування РС у США та Європі [70].

Однією з бажаних особливостей нових методів лікування РС та інших аутоімунних захворювань є **відновлення антигенспецифічної толерантності** без впливу на захисний імунітет проти інфекційних агентів та пухлин. Однак розвиток цих толерогенних підходів не є вільним від ризику, на що вказує загострення захворювання у пацієнтів з РС, які отримували модифікований мієліновий пептид, що, як вважається, наділений толерогенною активністю [71]. Перспективні підходи до індукції антигенспецифічної толерантності включають методи на основі клітин, зокрема введення навантажених антигеном толерогенних дендритних клітин, аутоантиген-специфічних клітин T-reg або підходи на основі T-клітинних рецепторів химерного антигену [72].

Клітини Шванна, очевидно, є критичним фактором для підтримки гомеостазу в нервах та полегшення процесу нейрорегенерації, оскільки забезпечують трофіку для підтримки регенерації аксонів і є основним типом клітин, які організовують утворення мієлінових оболонок уздовж аксона [73, 74]. Крім того, клітини Шванна виділяють нейротрофічні фактори та специфічні цитокіни, які можуть посилювати мієлінізацію аксонів [75]. У дослідженні R. López-Leal та співавт. [76] показано, що вміст екзосом, отриманих з клітин Шванна, сприяє регенерації аксона через сигнальний шлях PI3/AKT (*phosphatidylinositol 3'-kinase*). Позаклітинні екзосоми містять мікроРНК-21, що може спричинити

зниження регуляції фосфатази та гомолога тензину (*phosphatase and tensin homolog* — PTEN) і, як наслідок, активацію фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) у нейронах. Крім того, екзосоми, отримані з клітин Шванна, можуть інгібувати апоптоз нейронів та підвищувати життєздатність клітин [77].

Клітини-попередники олігодендроцитів, які значно поширені по всій ЦНС, опосередковують мієлінізацію та ремієлінізацію після того, як вони залучаються до ділянок пошкодження мієліну та диференціюються в мієлінізуючі олігодендроцити [54, 78]. Ремієлінізація при прогресуючому РС є привабливою концепцією через її теоретичну здатність не тільки зупиняти інвалідизацію, але й потенційно відновлювати існуючі порушення. Вважалося, що біотин, кофактор для незамінних карбоксилаз, підтримує відновлення мієліну шляхом посилення синтезу жирних кислот і захисту спричиненої гіпоксією дегенерації аксонів шляхом збільшення вироблення енергії нейронів [79].

Висновки

РС є найпоширенішим хронічним запальним демієлінізуючим захворюванням ЦНС, яке вражає понад 2,9 мільйона людей у всьому світі та є основною причиною інвалідності людей віком 20–40 років. РС супроводжується повністю або частково оборотними епізодами неврологічних розладів, які зазвичай тривають від днів до тижнів. Близько 80 % усіх випадків РС становить рецидивуючо-ремітуюча форма захворювання. Досягнення у фундаментальній імунології, біології мієліну та нейрофізіології відкрили перспективу багатостороннього розуміння РС. З боку T-клітин як допоміжні (CD4+), так і цитотоксичні (CD8+) T-клітини були описані в ураженнях РС. Периферично активовані підгрупи T-клітин (CD4+ Th1 та Th17, CD8+) мігрують через ГЕБ та активують В-клітини і макрофаги, що обумовлює нейрозапальну реакцію та викликає демієлінізацію та нейродегенерацію у ЦНС. Клітини-попередники олігодендроцитів, які значно поширені по всій ЦНС, опосередковують мієлінізацію та ремієлінізацію. Однією з бажаних особливостей нових методів лікування РС є відновлення антигенспецифічної толерантності.

Прикінцеві твердження

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців», номер державної реєстрації 0121U113328, шифр 2.2.6.147, термін виконання: 2022–2026 рр., керівник — в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини інституту, кандидат медичних наук, старший дослідник М.О. Чиж.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного патентно-інформаційного пошуку вказують на перспективність дослідження ефективності засобів безклітинної біологічної терапії у ремієлінізації як інноваційної стратегії лікування хворих на розсіяний склероз.

Конфлікт інтересів. Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування. Робота фінансується МОЗ України як фрагмент науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України.

Список літератури

- Coutinho Costa V.G., Araújo S.E., Alves-Leon S.V., Gomes F.C.A. Central nervous system demyelinating diseases: glial cells at the hub of pathology. *Front. Immunol.* 2023. 14. 1135540. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1135540>.
- Barkhof F., Koeller K.K. Demyelinating Diseases of the CNS (Brain and Spine). 2020. In: Hodler J., Kubik-Huch R.A., von Schulthess G.K., editors. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023; Diagnostic Imaging. Cham (CH): Springer, 2020. Chapter 13. PMID: 32119239.*
- Cañellas A.R., Gols A.R., Izquierdo J.R., Subirana M.T., Gairin X.M. Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system. *Neuroradiology.* 2007. 49(5). 393-409. doi: <https://doi.org/10.1007/s00234-007-0216-2>.
- Ismail I.I., Salama S. Association of CNS demyelination and COVID-19 infection: an updated systematic review. *J. Neurol.* 2022. 269(2). 541-576. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10752-x>.
- Ismail I.I., Salama S. A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. *J. Neuroimmunol.* 2022. 362. 577765. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577765>.
- Hill R.A., Li A.M., Grutzendler J. Lifelong cortical myelin plasticity and age-related degeneration in the live mammalian brain. *Nat. Neurosci.* 2018. 21(5). 683-695. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0120-6>.
- Balestri S., Del Giovane A., Sposato C., Ferrarelli M., Ragnini-Wilson A. The Current Challenges for Drug Discovery in CNS Remyelination. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(6). 2891. <https://doi.org/10.3390/ijms22062891>.
- Walton C., King R., Rechtman L., Kaye W., Leray E., Marrie R.A., et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult. Scler.* 2020 Dec. 26(14). 1816-1821; <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355.
- Lubetzki C., Zalc B., Williams A., Stadelmann C., Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *Lancet Neurol.* 2020. 19(8). 678-688. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30140-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30140-X).
- Höftberger R., Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handb. Clin. Neurol.* 2017. 145. 263-283. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5>.
- Charcot J.M. Histologie de le sclerose en plaques. *Gazette Hopitaux.* 1868. 41 (557–558). 566.
- Amin M., Hersh C.M. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2023. 13(1). 47-70. <https://doi.org/10.2217/nmt-2021-0058>.
- Miclea A., Bagnoud M., Chan A., Hoepner R. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. *Front. Immunol.* 2020. 11. 781. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00781>.
- Simpson S. Jr, Wang W., Otahal P., Blizzard L., van der Mei I.A.F., Taylor B.V. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019. 90(11). 1193-1200. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320189>.
- Vitkova M., Diouf I., Malpas C., Horakova D., Kubala Havrdova E., Patti F., et al. Association of Latitude and Exposure to Ultraviolet B Radiation with Severity of Multiple Sclerosis: An International Registry Study. *Neurology.* 2022. 98(24). e2401-e2412. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200545>.
- Mey G.M., Mahajan K.R., DeSilva T.M. Neurodegeneration in multiple sclerosis. *WIREs Mech. Dis.* 2023. 15(1). e1583. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1583>.
- Fox R.J., Cohen J.A. Multiple sclerosis: the importance of early recognition and treatment. *Cleve Clin. J. Med.* 2001. 68(2). 157-71. <https://doi.org/10.3949/ccjm.68.2.157>.
- Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin. Med. (Lond.).* 2020. 20(4). 380-383. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0292>.
- Liu R., Du S., Zhao L., Jain S., Sahay K., Rizvanov A., et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front. Immunol.* 2022. 13. 996469. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.996469>.
- Frazzei G., van Vollenhoven R.F., de Jong B.A., Siegelhaar S.E., van Schaardenburg D. Preclinical Autoimmune Disease: a Comparison of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Multiple Sclerosis and Type 1 Diabetes. *Front. Immunol.* 2022. 13. 899372. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.899372>.
- Hagan K.A., Munger K.L., Ascherio A., Grodstein F. Epidemiology of Major Neurodegenerative Diseases in Women: Contribution of the Nurses' Health Study. *Am. J. Public Health.* 2016. 106(9). 1650-5. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303324>.
- Bjornevik K., Cortese M., Healy B.C., Kuhle J., Mina M.J., Leng Y., et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022. 375(6578). 296-301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>.
- Tettey P., Simpson S. Jr, Taylor B.V., van der Mei I.A. The co-occurrence of multiple sclerosis and type 1 diabetes: shared aetiological features and clinical implication for MS aetiology. *J. Neurol. Sci.* 2015. 348(1-2). 126-31. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.11.019>.
- Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J., Hemmer B., Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2018. 391(10130). 1622-1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1).
- Schreiner T.G., Genes T.M. Obesity and Multiple Sclerosis — A Multifaceted Association. *J. Clin. Med.* 2021. 10(12). 2689. <https://doi.org/10.3390/jcm10122689>.
- Alfredsson L., Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2019. 9(4). a028944. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028944>.
- Verma N.D., Lam A.D., Chiu C., Tran G.T., Hall B.M., Hodgkinson S.J. Multiple sclerosis patients have reduced resting and

- increased activated CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺T regulatory cells. *Sci. Rep.* 2021. 11(1). 10476. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88448-5>.
28. Rodi M., Dimisianos N., de Lastic A.L., Sakellaraki P., Deraos G., Matsoukas J., et al. Regulatory Cell Populations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients: Effect of Disease Activity and Treatment Regimens. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. 17(9). 1398. <https://doi.org/10.3390/ijms17091398>.
29. Ramaglia V., Sheikh-Mohamed S., Legg K., Park C., Rojas O.L., Zandee S., et al. Multiplexed imaging of immune cells in staged multiple sclerosis lesions by mass cytometry. *Elife.* 2019. 8. e48051. <https://doi.org/10.7554/eLife.48051>.
30. Ahmed S.M., Fransen N.L., Touil H., Michailidou I., Huitinga I., Gommerman J.L., et al. Accumulation of meningeal lymphocytes correlates with white matter lesion activity in progressive multiple sclerosis. *JCI Insight.* 2022. 7(5). e151683. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.151683>.
31. Martinsen V., Kursula P. Multiple sclerosis and myelin basic protein: insights into protein disorder and disease. *Amino Acids.* 2022. 54(1). 99-109. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03111-7>.
32. Ciccarelli O., Barkhof F., Bodini B., De Stefano N., Golay X., Nicolay K., et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol.* 2014. 13(8). 807-22. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70101-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70101-2).
33. Takeshita Y., Ransohoff R.M. Inflammatory cell trafficking across the blood-brain barrier: chemokine regulation and in vitro models. *Immunol. Rev.* 2012. 248(1). 228-39. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01127.x>.
34. Van Kaer L., Postoak J.L., Wang C., Yang G., Wu L. Innate, innate-like and adaptive lymphocytes in the pathogenesis of MS and EAE. *Cell Mol. Immunol.* 2019. 16(6). 531-539. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0221-5>.
35. Denic A., Wootla B., Rodriguez M. CD8(+) T cells in multiple sclerosis. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2013. 17(9). 1053-66. <https://doi.org/10.1517/14728222.2013.815726>.
36. Galli E., Hartmann F.J., Schreiner B., Ingelfinger F., Arvaniti E., Diebold M., et al. GM-CSF and CXCR4 define a T helper cell signature in multiple sclerosis. *Nat. Med.* 2019. 25(8). 1290-1300. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0521-4>.
37. Chitnis T. The role of CD4 T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int. Rev. Neurobiol.* 2007. 79. 43-72. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(07\)79003-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(07)79003-7).
38. Wang J., Jelcic I., Mühlenbruch L., Haunerding V., Toussein N.C., Zhao Y., et al. HLA-DR15 Molecules Jointly Shape an Autoreactive T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis. *Cell.* 2020. 183(5). 1264-1281.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.054>.
39. Ghalamfarsa G., Hojjat-Farsangi M., Mohammadnia-Afrouzi M., Anvari E., Farhadi S., Yousefi M., Jadidi-Niaragh F. Application of nanomedicine for crossing the blood-brain barrier: Theranostic opportunities in multiple sclerosis. *J. Immunotoxicol.* 2016. 13(5). 603-19. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2016.1159264>.
40. Elyaman W., Khoury S.J. Th9 cells in the pathogenesis of EAE and multiple sclerosis. *Semin. Immunopathol.* 2017. 39(1). 79-87. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0604-y>.
41. Baharlou R., Khezri A., Razmkhah M., Habibagahi M., Hosseini A., Ghaderi A., Jaberipour M. Increased interleukin-17 transcripts in peripheral blood mononuclear cells, a link between T-helper 17 and proinflammatory responses in bladder cancer. *Iran Red. Crescent Med. J.* 2015. 17(2). e9244. <https://doi.org/10.5812/ircmj.9244>.
42. Larochelle C., Wasser B., Jamann H., Löffel J.T., Cui Q.L., Tastet O., et al. Pro-inflammatory T helper 17 directly harms oligodendrocytes in neuroinflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2021. 118(34). e2025813118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2025813118>.
43. Schwab N., Schneider-Hohendorf T., Wiendl H. Therapeutic uses of anti- α 4-integrin (anti-VLA-4) antibodies in multiple sclerosis. *Int. Immunol.* 2015. 27(1). 47-53. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxu096>.
44. Kinzel S., Weber M.S. B Cell-Directed Therapeutics in Multiple Sclerosis: Rationale and Clinical Evidence. *CNS Drugs.* 2016. 30(12). 1137-1148. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0396-6>.
45. Batoulis H., Wunsch M., Birkenheier J., Rottlaender A., Gorboulev V., Kuerten S. Central nervous system infiltrates are characterized by features of ongoing B cell-related immune activity in MP4-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin. Immunol.* 2015. 158(1). 47-58. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.03.009>.
46. Wagner C.A., Roqué P.J., Goverman J.M. Pathogenic T cell cytokines in multiple sclerosis. *J. Exp. Med.* 2020. 217(1). e20190460. <https://doi.org/10.1084/jem.20190460>.
47. Kunkl M., Frascaola S., Amormino C., Volpe E., Tuosto L. T Helper Cells: The Modulators of Inflammation in Multiple Sclerosis. *Cells.* 2020. 9(2). 482. <https://doi.org/10.3390/cells9020482>.
48. Kisuya J., Chemtai A., Raballah E., Keter A., Ouma C. The diagnostic accuracy of Th1 (IFN- γ , TNF- α , and IL-2) and Th2 (IL-4, IL-6 and IL-10) cytokines response in AFB microscopy smear negative PTB-HIV co-infected patients. *Sci. Rep.* 2019. 9(1). 2966. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39048-x>.
49. Frade-Barros A.F., Ianni B.M., Cabantous S., Pissetti C.W., Saba B., Lin-Wang H.T., et al. Polymorphisms in Genes Affecting Interferon- γ Production and Th1 T Cell Differentiation Are Associated with Progression to Chagas Disease Cardiomyopathy. *Front. Immunol.* 2020. 11. 1386. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01386>.
50. Magliozzi R., Howell O.W., Nicholas R., Cruciani C., Castellaro M., Romualdi C., et al. Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2018. 83(4). 739-755. <https://doi.org/10.1002/ana.25197>.
51. Wu X., Tian J., Wang S. Insight Into Non-Pathogenic Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* 2018. 9. 1112. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01112>.
52. Filippi M., Bar-Or A., Piehl F., Preziosa P., Solari A., Vukusic S., Rocca M.A. Multiple sclerosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018. 4(1). 43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>.
53. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated with Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front. Immunol.* 2019. 9. 3116. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03116>.
54. Cunniffe N., Coles A. Promoting remyelination in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2021. 268(1). 30-44. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09421-x>.
55. Fünfschilling U., Supplie L.M., Mahad D., Boretius S., Saab A.S., Edgar J., et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature.* 2012. 485(7399). 517-21. <https://doi.org/10.1038/nature11007>.
56. Butler C.A., Popescu A.S., Kitchener E.J.A., Allendorf D.H., Puigdemivol M., Brown G.C. Microglial phagocytosis of neurons in neurodegeneration, and its regulation. *J. Neurochem.* 2021. 158(3). 621-639. <https://doi.org/10.1111/jnc.15327>.
57. Yang Y., Wang J.Z. Nature of Tau-Associated Neurodegeneration and the Molecular Mechanisms. *J. Alzheimers Dis.* 2018. 62(3). 1305-1317. <https://doi.org/10.3233/JAD-170788>.

58. Galloway D., Phillips A., Owen D., Moore C. Phagocytosis in the brain: Homeostasis and disease. *Frontiers in Immunology*. 2019. 10. 790. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00790>.
59. Brown G., Vilalta A. How microglia kill neurons. *Brain Research*. 2015. 1628. 288-297. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.08.031>.
60. Guerrero B.L., Sicotte N.L. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front. Immunol.* 2020. 11. 374. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00374>.
61. Fischer M.T., Sharma R., Lim J.L., Haider L., Frischer J.M., Drexhage J., et al. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain*. 2012. 135(Pt. 3). 886-99. <https://doi.org/10.1093/brain/aws012>.
62. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018. 8(3). a028936. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936>.
63. Storch M.K., Bauer J., Linington C., Olsson T., Weisert R., Lassmann H. Cortical demyelination can be modeled in specific rat models of autoimmune encephalomyelitis and is major histocompatibility complex (MHC) haplotype-related. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006. 65(12). 1137-42. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000248547>.
64. Fischer M.T., Wimmer I., Höftberger R., Gerlach S., Haider L., Zrzavy T., et al. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2013. 136(Pt 6). 1799-815. <https://doi.org/10.1093/brain/awt110>.
65. Campbell G.R., Ziabreva I., Reeve A.K., Krishnan K.J., Reynolds R., Howell O., et al. Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2011. 69(3). 481-92. <https://doi.org/10.1002/ana.22109>.
66. Mahad D.H., Trapp B.D., Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015. 14(2). 183-93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70256-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70256-X).
67. Stys P.K., Zamponi G.W., van Minnen J., Geurts J.J. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. 13(7). 507-14. <https://doi.org/10.1038/nrn3275>.
68. Doshi A., Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin. Med. (Lond.)*. 2016. 16(Suppl. 6). s53-s59. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s53>.
69. Scolding N., Barnes D., Cader S., Chataway J., Chaudhuri A., Coles A., et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract. Neurol.* 2015. 15(4). 273-9. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001139>.
70. Freeman L., Longbrake E.E., Coyle P.K., Hendin B., Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2022. 36(12). 1285-1299. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00965-7>.
71. Charabati M., Wheeler M.A., Weiner H.L., Quintana F.J. Multiple sclerosis: Neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting. *Cell*. 2023. 186(7). 1309-1327. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.008>.
72. Yi J., Miller A.T., Archambault A.S., Jones A.J., Bradstreet T.R., Bandla S., et al. Antigen-specific depletion of CD4+ T cells by CAR T cells reveals distinct roles of higher- and lower-affinity TCRs during autoimmunity. *Sci. Immunol.* 2022. 7(76). eabo0777. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abo0777>.
73. Namini M.S., Daneshimehr F., Beheshtizadeh N., Mansouri V., Ai J., Jahromi H.K., Ebrahimi-Barough S. Cell-free therapy based on extracellular vesicles: a promising therapeutic strategy for peripheral nerve injury. *Stem Cell Res. Ther.* 2023. 14(1). 254. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03467-5>.
74. Kidd G.J., Ohno N., Trapp B.D. Biology of Schwann cells. *Handb. Clin. Neurol.* 2013. 115. 55-79. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00005-9>.
75. Yi S., Yuan Y., Chen Q., Wang X., Gong L., Liu J., et al. Regulation of Schwann cell proliferation and migration by miR-1 targeting brain-derived neurotrophic factor after peripheral nerve injury. *Sci. Rep.* 2016. 6. 29121. <https://doi.org/10.1038/srep29121>.
76. López-Leal R., Díaz-Viraqué F., Catalán R.J., Saquel C., Enright A., Iraola G., Court F.A. Schwann cell reprogramming into repair cells increases miRNA-21 expression in exosomes promoting axonal growth. *J. Cell Sci.* 2020. 133(12). jcs239004. <https://doi.org/10.1242/jcs.239004>.
77. De Gregorio C., Díaz P., López-Leal R., Manque P., Court F.A. Purification of Exosomes from Primary Schwann Cells, RNA Extraction, and Next-Generation Sequencing of Exosomal RNAs. *Methods Mol. Biol.* 2018. 1739. 299-315. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7649-2_19.
78. Hauser S.L., Cree B.A.C. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am. J. Med.* 2020. 133(12). 1380-1390.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>.
79. Sedel F., Papeix C., Bellanger A., Touitou V., Lebrun-Frenay C., Galanaud D., et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2015 Mar. 4(2). 159-69. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.01.005>.

Отримано/Received 01.09.2023

Рецензовано/Revised 12.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.09.2023

Information about authors

Fedir Hladkykh, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; phone: +380 (99) 782-78-72; <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

Relationship with academic programs, plans and themes. The article is a fragment of the planned research project of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine "Peculiarities of the course of destructive inflammatory and reparative processes affected by low temperatures and cryoextracts of organs of mammals", state registration number 0121U113328, code: 2.2.6.147, period for performance: 2022–2026, led by Acting Head of Experimental Cryomedicine Department, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher M.O. Chyzh.

Prospects for further research. The results of the conducted patent information search indicate the perspective of researching the effectiveness of cell-free biological therapy in remyelination as an innovative treatment strategy for patients with multiple sclerosis.

Conflict of interest. The author of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Information about funding. The work is financed by the Ministry of Health of Ukraine as part of the scientific research work of the Department of Experimental Cryomedicine of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine.

F.V. Hladkykh

V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The role of autoimmune processes in demyelinating diseases of the nervous system: focus on multiple sclerosis

Abstract. Background. Demyelinating diseases of the central nervous system (CNS) are a heterogeneous group of disorders characterized by a damage to the myelin sheath of nerve cell axons. Multiple sclerosis (MS) is the most common chronic inflammatory demyelinating disease of the CNS affecting more than 2.9 million people worldwide. The purpose was to summarize current information about the features of the immunopathogenesis of multiple sclerosis according to the data from open sources of information. **Materials and methods.** The selection of publications covering the features of the immunopathogenesis of multiple sclerosis was carried out in the PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection and Google Scholar databases using the following keywords: multiple sclerosis, demyelinating diseases, neurodegeneration, oligodendrocytes. **Results.** The course of MS has three successive phases/forms known as relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive. Abnormalities of immune mechanisms are proposed as protagonists of the pathogenesis of MS. Autoreactive myelin-specific lymphocytes are activated outside the CNS, they cross the blood-brain barrier and form

new inflammatory demyelinating lesions. The myelinating oligodendrocyte is a target during the adaptive immune response in MS. The inflammatory reaction in the brain of patients with progressive MS is observed mainly in the large connective tissues of the meninges and the periventricular space. Treatment of MS can be divided into three categories: treatment of acute relapse, disease-modifying treatment, and symptomatic treatment. **Conclusions.** On the T cell side, both hel-per (CD4+) and cytotoxic (CD8+) T cells are involved in the CNS damage in MS. Peripherally activated subsets of T cells (CD4+ Th1 and Th17, CD8+) migrate through the blood-brain barrier and activate B-cells and macrophages, which causes a neuroinflammatory reaction and leads to demyelination and neurodegeneration in the CNS. Oligodendrocyte progenitor cells, which are widely distributed throughout the CNS, mediate myelination and remyelination. One of the desired features of new methods for treating MS is the restoration of antigen-specific tolerance.

Keywords: autoimmune pathology; demyelinating diseases; multiple sclerosis; neurodegeneration; oligodendrocytes; cell-free biological agents

УДК 616.831-001.34-06:616.89-008.43:616.89-008.45/47]-037

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.7.2023.1027>

Дуве Х.В., Шкробот С.І., Салій З.В.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Хронічна післятравматична енцефалопатія: предиктори розвитку когнітивних порушень і функціональної неспроможності

Резюме. Актуальність. Прогнозування індивідуального ризику розвитку когнітивної дисфункції та функціональної неспроможності в повсякденному житті в пацієнтів із хронічною травматичною енцефалопатією (ХТЕ) дозволить своєчасно призначити адекватне лікування для запобігання розвитку деменції. Тому метою дослідження було розробити математичну модель прогнозування ризику розвитку когнітивних порушень і функціональної неспроможності в пацієнтів з ХТЕ на основі аналізу поліморфних варіантів генів ACE, AT2R1, eNOS, ePONI, IL-1 β , IL-10, TNF- α , а також кофакторів (стать, вікова категорія, катамнез і наявність/відсутність соматичної коморбідності). **Матеріали та методи.** Обстежено 145 пацієнтів із ХТЕ, які перебували на стаціонарному лікуванні на базі комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» впродовж 2021–2022 рр. і яких включили в ретроспективний аналіз, з них 26 хворим проводили молекулярно-генетичне дослідження. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваних поліморфних варіантів генів здійснювали в молекулярно-генетичній лабораторії державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ. Когнітивні функції оцінювали за допомогою Монреальського когнітивного тесту (МОСА); повсякденну життєдіяльність оцінювали за допомогою індексу Бартел. Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Microsoft Excel і Statistica 13.0. Для оцінки ймовірності виникнення когнітивних порушень і функціональної неспроможності в пацієнтів із ХТЕ проведено логістичний регресійний аналіз. **Результати.** Аналізуючи поліморфні варіанти генів ACE, AT2R1, eNOS, ePONI, IL-1 β , IL-10, TNF- α , а також такі кофактори, як стать, вікова категорія, катамнез і наявність/відсутність соматичної коморбідності, в контексті розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з ХТЕ, встановили, що найбільшу прогностичну цінність має I/D поліморфізм гена ACE (за наявності генотипу D/D імовірність виникнення когнітивних порушень становить 83,33%). При цьому в пацієнтів з ХТЕ носійство алелі D гена ACE асоціюється з вірогідним зниженням кількості балів за шкалою МОСА порівняно з групою пацієнтів, які не є носіями цієї алелі. Щодо розвитку функціональної неспроможності в пацієнтів із ХТЕ, то найбільшу прогностичну цінність має C108T поліморфізм гена PONI (за наявності генотипу T/T імовірність виникнення функціональної неспроможності становить 41,49% з вірогідно нижчими значеннями індексу Бартел порівняно з гомозиготами C/C). **Висновки.** Встановлено, що I/D поліморфізм гена ACE і C108T поліморфізм гена PONI вірогідно асоціюються з розвитком когнітивних порушень і функціональної неспроможності в пацієнтів з ХТЕ, що свідчить про доцільність подальших досліджень із залученням більшої вибірки пацієнтів.

Ключові слова: хронічна травматична енцефалопатія; когнітивна дисфункція; функціональна неспроможність; поліморфізм генів; прогнозування

Вступ

Хронічна травматична енцефалопатія (ХТЕ) є унікальною нейродегенеративною таупатією, вторинною щодо травматичних ушкоджень головного мозку і черепа (traumatic brain injury, ТБІ), які повторюються, включно зі струсом головного мозку, що зумовлює довготривалі порушення когнітивних, поведінкових, афективних і рухових функцій [1]. Варто вказати, що нейродегенерація та симптоми хронічної травматичної енцефалопатії прогресують навіть за відсутності подальших травматичних ушкоджень [2]. Найчастіше ХТЕ пов'язана з контактними видами спорту (американський футбол, бокс, регбі, боротьба), але зустрічається і в інших сферах, зокрема в кінному спорті (стрибки з перешкодами), у пацієнтів з епілепсією. Крім того, ХТЕ виявляється у військових ветеранів і цивільних із черепно-мозковою травмою різного ступеня тяжкості [3].

Механізми, що лежать в основі розвитку й прогресування ХТЕ, є складними та залишаються до кінця незрозумілими [4]. Імовірними механізмами потенційного нейродегенеративного впливу ТБІ є зниження когнітивного резерву, хронічне запалення, активація мікроглії, активація інтегрального мембранного протеїну — попередника амілоїда, що бере участь у розвитку мозку, синаптогенезі й адгезії клітин, і наступний каскад подій, який включає вивільнення токсичних цитокінів, хемокінів, імунних медіаторів і ексайтотоксинів, таких як глутамат, аспартат і хінолінова кислота, що зумовлює додаткове гіперфосфорилування таупротейну і дисфункцію мікротрубочок, що супроводжується появою нейрофібрилярних клубочків і повільною дегенерацією аксональних компонентів через змінені процеси деградації протеїнів [5–7]. За даними F. Ruchika та співавт., окрім патологічного накопичення гіперфосфорильованого таупротейну важливу роль у патогенезі ХТЕ відіграють накопичення β -амілоїду і TAR ДНК-з'язуючого протеїну 43 (TDP-43), нейрозапалення, порушення функціонування глімфатичної системи, дегенерація аксонів, деградація білої речовини, втрата нейронів і порушення гематоенцефалічного бар'єра [8].

Клінічно ХТЕ характеризується прогресуванням когнітивних, афективних, поведінкових і моторних (рухових) порушень. Когнітивний домен включає зниження уваги й здатності до концентрації, дефіцит пам'яті, виконавчої функції, візуально-просторову дисфункцію, розлади мовлення і деменцію [3, 9, 10], для якої характерна повна безпомічність у побуті [11]. Такі пацієнти вимагають постійного фізичного й психологічного догляду, що спричиняє колосальні економічні збитки [12]. Тому прогнозування індивідуального ризику розвитку когнітивної дисфункції та функціональної неспроможності в повсякденному житті в пацієнтів з ХТЕ дозволить своєчасно призначити адекватне лікування для запобігання розвитку деменції. Крім того, для оцінки ризику виникнення і прогресування енцефалопатії надзвичайно важливим є розуміння генетичної основи захворювання. З одного боку, алейний поліморфізм (варіації геному, що визначають індивідуальні особливості особи й полягають у наявності точкових змін у генах

або тандемних повторів у різних кількостях) визначає стійкість індивідуума до певного захворювання, а з іншого — схильність до виникнення патології, у тому числі енцефалопатії [13]. У зв'язку з цим пріоритетним напрямом нашого дослідження стало виокремлення генів, поліморфізм яких вірогідно асоціюється з розвитком когнітивних порушень і функціональної неспроможності при ХТЕ.

Метою роботи було розробити математичну модель прогнозування ризику розвитку когнітивних порушень і функціональної неспроможності в пацієнтів з ХТЕ на основі аналізу поліморфних варіантів генів *ACE*, *AT2R1*, *eNOS*, *ePON1*, *IL-1 β* , *IL-10*, *TNF- α* , а також кофакторів (стать, вікова категорія, катамнез і наявність/відсутність соматичної коморбідності).

Матеріали та методи

Обстежено 145 пацієнтів із ХТЕ, які перебували на стаціонарному лікуванні на базі комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» впродовж 2021–2022 рр. і яких включили в ретроспективний аналіз, з них 26 хворим проводили молекулярно-генетичне дослідження. Контрольну групу становили 12 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

З огляду на те, що на сьогодні не існує єдиної класифікації енцефалопатій і ступенів їх тяжкості, яка б враховувала генез і клініку кожного типу енцефалопатії, верифікацію ХТЕ проводили за критеріями, які запропонували різні дослідники [14, 15].

Критерії включення пацієнтів: вік від 18 до 75 років; перенесене травматичне ушкодження головного мозку і черепа різного ступеня тяжкості та катамнезу; наявність інформованої згоди пацієнта.

Критерії виключення пацієнтів: наявність онкопатології; наявність супутньої соматичної патології в стадії декомпенсації; вживання психоактивних речовин, зловживання алкоголем; приймання медикаментів, які впливають на когнітивні й мнестичні функції, як мінімум за 4 тижні до включення в дослідження; підозра на хворобу Альцгеймера чи інші дегенеративні захворювання.

Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваних поліморфних варіантів генів здійснювали методами алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або ПЛР ПДРФ (поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів) згідно зі стандартними операційними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (Київ) відповідно до опублікованих у відкритих джерелах наукових публікацій [16–19] (табл. 1).

Когнітивні функції оцінювали за допомогою Монреальського когнітивного тесту (The Montreal Cognitive Assessment, МОСА). Проводили тестування всіх обстежуваних за стандартною методикою відповідно до оцінювання когнітивних доменів. Максимально можлива кількість балів — 30. Результат у 26 балів і вище розглядають як норму. Оцінка 22–25 балів означає легке

Таблиця 1. Молекулярно-генетична диференціація досліджуваних варіантів генів

Ген	Міжнародна назва генетичного поліморфізму, rs	Посилання на джерело
<i>IL-1β</i>	C3953T, g.8967C>T, rs1143634	[16]
<i>IL-10</i>	C-592A, g.4433A>C, rs1800872	[17]
<i>TNF-α</i>	G308A, c.-488G>A, rs180062	[18]
<i>ACE</i>	I/D, c.2306-117_2306-116insAF118569.1:g.14094_14382, rs4340	[18]
<i>eNOS</i>	4a/4b, g.150997188 AGGGGTGAGGAAGT CTAGACCTGCTGC[1], rs61722009	[19]
<i>PON1</i>	C108T, g.5124C>T, rs705379	[16]
<i>AT2R1</i>	A1166C, g.148742201A>C, rs5186	[18]

порушення когнітивного функціонування, 19–21 бал — помірне порушення, до 19 балів — деменцію [20].

Повсякденну життєдіяльність оцінювали за допомогою індексу Бартел (Barthel Activities of Daily Living (ADL) Index), який включає 10 пунктів, що є складовими повсякденної активності. Кожному пункту відповідає певна кількість балів. Бал 0 — це неможливість виконання завдання або повна залежність від сторонньої допомоги, 5 — потрібна допомога, 10 — повна незалежність від допомоги оточуючих. Згідно з правилами оцінювання, загальна сума балів від 0 до 20 свідчить про повну залежність людини, від 21 до 60 — виражену залежність, 61–90 — помірну залежність, 91–99 — легку залежність, 100 балів — це повна незалежність у повсякденній діяльності [20].

Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Microsoft Excel і Statistica 13.0. Для досягнення поставленої мети проведено логістичний регресійний аналіз, у якому залежною бінарною змінною стала наявність ($Y = 1$)/відсутність ($Y = 0$) когнітивних порушень або ж функціональної неспроможності в пацієнтів із ХТЕ. У базову модель (модель 1) увійшли поліморфні варіанти досліджуваних генів — *ACE*, *AT2R1*, *eNOS*, *ePON1*, *IL-1β*, *IL-10*, *TNF-α*, які стали незалежними змінними. У

модель 2 увійшли алельні варіанти генів *ACE*, *AT2R1*, *eNOS*, *ePON1*, *IL-1β*, *IL-10*, *TNF-α*. До моделі 3 було включено лише прогностично важливі генотипи, а також такі кофактори (коваріати): стать пацієнта (чоловіча, жіноча), його вікова категорія (молодий вік — 18–44 роки; середній вік — 45–59 років; похилий вік — 60–74 роки; старечий вік — 75 років і більше); катамнез (до 1 року; 1–5 років; 6–10 років; понад 10 років), а також наявність або ж відсутність супутніх соматичних захворювань.

Для оцінки ймовірності виникнення когнітивних порушень і функціональної неспроможності в пацієнтів із ХТЕ створено рівняння логістичної регресії:

$$\text{Ризик розвитку когнітивних порушень} = 1/(1 + e^x);$$

$$\text{Ризик розвитку функціональної неспроможності} = 1/(1 + e^x),$$

де e — математична константа 2,72; x — комбінація статистично вірогідних предикторів;

$$x = a + b_1 \times Y_1 + b_2 \times Y_2 + b_n \times Y_n,$$

де a — константа моделі; b_1 , b_2 , b_n — коефіцієнти, розраховані при проведенні регресійного аналізу; Y_1 , Y_2 , Y_n — категоріальні значення статистично вірогідних предикторів.

Таблиця 2. Результати логістичного регресійного аналізу щодо розвитку когнітивних порушень у пацієнтів із ХТЕ

Фактор	Модель 1				Модель 2			
	Генотипи				Алелі			
	β	SE	t	p	β	SE	t	p
Константа	13,80	11,67	1,18	0,010*	2,53	2,40	1,06	0,007*
<i>ACE</i>	-5,14	2,21	-2,32	0,032*	-3,39	1,32	-2,57	0,013*
<i>AT2R1</i>	1,78	1,37	1,30	0,211	2,90	1,38	2,11	0,041*
<i>eNOS</i>	-4,53	3,64	-1,24	0,230	-2,49	1,54	-1,61	0,114
<i>IL-1β</i>	1,21	1,66	0,73	0,473	0,82	1,48	0,55	0,582
<i>TNF-α</i>	1,63	2,42	0,67	0,509	0,29	1,55	0,19	0,853
<i>IL-10</i>	-2,85	2,44	-1,17	0,258	-0,26	1,27	-0,20	0,839
<i>PON1</i>	-1,27	1,17	-1,09	0,291	-0,37	0,87	-0,43	0,67

Примітки: β — коефіцієнт логістичної регресії; SE — стандартна похибка; t — показник тесту Вальда; p — коефіцієнт вірогідності; * — статистично вірогідний результат.

Статистично вірогідними вважали предиктори, для яких згідно з отриманою регресійною моделлю $p < 0,05$. Для кожної події (розвиток когнітивних порушень і розвиток функціональної неспроможності) розрахований ризик у вигляді відсотків (%).

Результати та обговорення

За результатами логістичного регресійного аналізу при ХТЕ прогностично значущими у виникненні когнітивних порушень були варіанти генотипів ACE, а також наявність алелей генів ACE та AT2R1 (табл. 2).

При ХТЕ для моделі 1 формула для розрахунку величини X матиме такий вигляд:

$$X = 13,8 + (-5,14) \times X1,$$

де категоріальні змінні: $X1 - 1$ — наявність генотипу I/I гена ACE; 2 — наявність генотипу I/D гена ACE; 3 — наявність генотипу D/D гена ACE.

Отже, за наявності генотипу D/D гена ACE ймовірність виникнення когнітивних порушень у пацієнтів із ХТЕ становитиме 83,33 %. Водночас за наявності генотипу I/I гена ACE цей ризик становитиме 0,02 %, а за умови наявності гетерозиготи I/D гена ACE — 2,87 %.

При ХТЕ для моделі 2 формула для розрахунку величини X матиме такий вигляд:

$$X = 2,53 + (-3,39) \times X1 + 2,9 \times X2,$$

де категоріальні змінні: $X1 - 1$ — наявність алелі I гена ACE; 2 — наявність алелі D гена ACE; $X2 - 1$ — наявність алелі A гена AT2R1; 2 — наявність алелі C гена AT2R1.

Отже, за наявності алелей ризику обох генів (алелі D гена ACE та алелі C гена AT2R1) ймовірність виникнення когнітивних порушень у пацієнтів із ХТЕ становитиме 17,48 %.

Враховуючи той факт, що прогностично важливими в розвитку когнітивних порушень у пацієнтів із ХТЕ були лише гени ACE та AT2R1, до наступної моделі 3 було включено лише їх, а також попередньо зазначені кофактори — стать пацієнта, вікова категорія, тривалість захворювання й соматична коморбідність.

З'ясовано, що найбільшу діагностичну цінність із запропонованих предикторів у пацієнтів із ХТЕ має лише поліморфізм гена ACE (табл. 3).

З'ясовано, що носійство обох алелей ризику генів ACE та AT2R1 асоційоване з вірогідним зниженням кількості балів за МОСА порівняно з групою пацієнтів, які не є носіями алелей ризику (табл. 4).

Прогностично важливим у контексті розвитку функціональної неспроможності для пацієнтів із ХТЕ є поліморфізм гена PON1 (табл. 5). За наявності генотипу TT гена PON1 ймовірність виникнення функціональної неспроможності в пацієнтів із ХТЕ становитиме 41,49 %. Водночас за наявності генотипу CC гена PON1 цей ризик становитиме 24,21 %, а за наявності гетерозиготи СТ гена PON1 — 32,26 %. За наявності алелі ризику T гена PON1 ймовірність виникнення функціональної неспроможності в пацієнтів із ХТЕ становитиме 35,46 %. Слід підкреслити, що наявність коваріат не зменшує прогностичну значущість генотипу PON1 щодо виникнення функціональної неспроможності в пацієнтів із ХТЕ (табл. 6).

Крім того, серед носіїв генотипу TT гена PON1 виявлено вірогідно нижчі значення індексу Бартел відносно носіїв генотипу CC ($p < 0,05$) (табл. 7).

Розуміння генетичної основи ХТЕ є важливим для пояснення етіології та молекулярних механізмів, що лежать в основі виникнення і/або прогресування захворювання. Сьогодні незрозуміло, чому серед осіб з порівняльним впливом повторюваних травм голови лише в деяких з них розвивається ХТЕ, чому тяжкість захворювання різниться або чому клінічні прояви хвороби спостерігаються через різні проміжки часу після травми (до декількох десятків років) і прогресують навіть за відсутності подальших травматичних ушкоджень. Ці варіації можуть бути пов'язані з індивідуальними відмінностями в генетичних, демографічних, спортивних (атлетичних) чи супутніх патологічних факторах [21–24]. Крім того, генетичні дослідження можуть бути використані для консультування спортсменів, які займаються контактними видами спорту, щодо ризику виникнення і/або прогресування ХТЕ і для ідентифі-

Таблиця 3. Результати логістичного регресійного аналізу щодо розвитку когнітивних порушень у пацієнтів із ХТЕ з урахуванням статі, вікової категорії, наявності соматичної коморбідності, а також катамнезу

Фактор	Модель 3			
	β	SE	t	p
Константа	-0,42	0,64	-0,66	0,046*
ACE	0,33	0,12	2,68	0,015*
AT2R1	-0,16	0,13	-1,19	0,250
Стать	0,17	0,38	0,46	0,654
Вікова категорія	0,12	0,21	0,55	0,587
Соматична коморбідність	0,25	0,28	0,89	0,385
Катамнез	0,13	0,11	1,12	0,276

Примітки: β — коефіцієнт логістичної регресії; SE — стандартна похибка; t — показник тесту Вальда; p — коефіцієнт вірогідності; * — статистично вірогідний результат.

Таблиця 4. Результати аналізу когнітивних функцій у пацієнтів із ХТЕ на підставі результатів МОСА залежно від носійства алелей ризику генів ACE та AT2R1

Група	Діапазон коливань показників, бали		Загальна кількість балів	p
	Min	Max		
Відсутність алелей ризику генів ACE та AT2R1	25	28	26,50 ± 1,29	p ₁₋₃ < 0,05*
Носії однієї алелі ризику генів ACE та AT2R1	18	26	23,91 ± 2,21	
Носії 2 алелей ризику генів ACE та AT2R1	17	26	22,55 ± 3,39	p _{1-2,2-3} > 0,05

Примітка: * – статистично вірогідний результат.

Таблиця 5. Результати логістичного регресійного аналізу щодо розвитку функціональної неспроможності в повсякденному житті в пацієнтів з ХТЕ

Фактор	Модель 1				Модель 2			
	Генотипи				Алелі			
	β	SE	t	p	β	SE	t	p
Константа	1,54	0,99	1,55	0,037*	1,56	0,37	4,24	0,001*
ACE	0,07	0,14	0,53	0,603	0,19	0,16	1,23	0,224
AT2R1	-0,10	0,17	-0,58	0,570	0,10	0,17	0,59	0,561
eNOS	0,38	0,29	1,33	0,200	0,10	0,19	0,53	0,598
IL-1β	0,05	0,23	0,22	0,828	-0,00	0,23	-0,02	0,983
TNF-α	0,02	0,27	0,08	0,935	-0,01	0,22	-0,03	0,978
IL-10	-0,03	0,28	-0,10	0,920	-0,02	0,19	-0,12	0,903
PON1	-0,40	0,14	-2,84	0,011*	-0,48	0,15	-3,14	0,003*

Примітки: β – коефіцієнт логістичної регресії; SE – стандартна похибка; t – показник тесту Вальда; p – коефіцієнт вірогідності; * – статистично вірогідний результат.

Таблиця 6. Результати логістичного регресійного аналізу щодо розвитку функціональної неспроможності в повсякденному житті в пацієнтів із ХТЕ з урахуванням статі, вікової категорії, наявності соматичної коморбідності, а також катамнезу

Фактор	Модель 3			
	β	SE	t	p
Константа	1,91	0,65	2,96	0,008*
PON1	-0,42	0,13	-3,39	0,003*
Стать	0,37	0,36	1,02	0,321
Вікова категорія	-0,05	0,20	-0,24	0,815
Соматична коморбідність	-0,07	0,11	-0,65	0,521
Катамнез	0,34	0,28	1,21	0,241

Примітки: β – коефіцієнт логістичної регресії; SE – стандартна похибка; t – показник тесту Вальда; p – коефіцієнт вірогідності; * – статистично вірогідний результат.

Таблиця 7. Результати аналізу функціональної неспроможності в повсякденному житті на підставі індексу Бартел у пацієнтів із ХТЕ залежно від носійства алелей ризику гена PON1

Група	Діапазон коливань показників, бали		Загальна кількість балів	p
	Min	Max		
Відсутність алелей ризику гена PON1	90	100	97,31 ± 3,30	p ₁₋₃ < 0,05*
Носії однієї алелі ризику гена PON1	80	100	97,00 ± 6,75	
Носії двох алелей ризику гена PON1	80	85	81,67 ± 2,89	p _{1-2,2-3} > 0,05

Примітка: * – статистично вірогідний результат.

кації потенційних мішеней дії лікарських препаратів, які модифікують перебіг ХТЕ, тобто персоналізованого підходу до лікування даної когорти пацієнтів [25, 26].

Проведений нами логістичний регресійний аналіз прогнозування ризику розвитку когнітивних порушень і функціональної неспроможності в пацієнтів з ХТЕ на основі аналізу поліморфних варіантів генів *ACE*, *AT2R1*, *eNOS*, *ePON1*, *IL-1 β* , *IL-10*, *TNF- α* , а також кофакторів (стать, вікової категорії, катамнезу й наявності/відсутності соматичної коморбідності) виявив, що найбільшу прогностичну цінність у контексті когнітивних порушень має I/D поліморфізм гена *ACE* (за наявності генотипу D/D імовірність виникнення когнітивних порушень становить 83,33 %), а найбільшу прогностичну цінність у контексті функціональної неспроможності має C108T поліморфізм гена *PON1* (за наявності генотипу T/T імовірність виникнення функціональної неспроможності становить 41,49 %). Варто вказати, що стать, вікова категорія, катамнез і наявність/відсутність соматичної коморбідності не впливають на прогностичну значущість поліморфізмів генів *ACE* та *PON1* у контексті розвитку як когнітивної дисфункції, так і функціональної неспроможності в пацієнтів з ХТЕ.

Опубліковано низку наукових досліджень, що виявили ймовірні асоціації між ХТЕ і генетичними факторами-кандидатами, такими як аполіпопротеїн Е4 (APOE ϵ 4) [24, 26], асоційований з мікротрубочками тау-протеїн (МАРТ) [27, 28] і трансмембранний протеїн 106b (ТМЕМ106В) [21, 29]. Проте ці взаємозв'язки у більшості досліджень не були статистично значимими і/або не були відтворюваними [27, 30]. У 2023 р. А. Labadorf і співавтори опублікували результати аналізу найбільшого на сьогодні набору даних повного транскриптому mRNASeq головного мозку після смерті пацієнтів з ХТЕ [31]. Дослідники вивчили й ідентифікували гени й біологічні процеси, пов'язані з хворобою, порівнюючи зразки мозку осіб з ХТЕ, що розвинулася після повторюваних ТБІ, з контролем (особи з анамнезом повторюваних ТБІ, у яких ХТЕ не розвинулася). Зразки були розподілені на групи з «низькою ХТЕ» (скупчення р-тау-протеїну у вигляді нейрофібрилярних клубочків обмежені однією або декількома ділянками неокортексу) і «високою ХТЕ» (скупчення р-тау-протеїну у вигляді нейрофібрилярних клубочків більше поширені в неокортексі, а також в інших ділянках головного мозку, таких як СА1 і СА4 гіпокампа, мигдалеподібному тілі, таламусі й зубчастому ядрі мозочка). Визначення «низька ХТЕ» приблизно відповідає I і II стадіям ХТЕ за А.С. МакКее та співавт. (2013) [32], а визначення «висока ХТЕ» — III і IV стадіям. А. Labadorf і співавт. виявили суттєві зміни експресії генів APOE і ТМЕМ106В у зразках осіб з «високою ХТЕ» та їх асоціацію із нейрозапальними й нейроімунними процесами, чого не спостерігалось в зразках осіб з «низькою ХТЕ», що, імовірно, свідчить про те, що ранній процес розвитку ХТЕ відрізняється від того, що відбувається на пізніх стадіях ХТЕ із залученням різних молекулярних механізмів. Крім того, дослідники виявили, що ней-

рональна експресія генів знижується зі збільшенням накопичень р-тау і за наявності алелі ТМЕМ106В, що збільшує ризик ХТЕ. При цьому не виявлено вірогідної зміни нейрональної експресії генів зі збільшенням накопичень р-тау і за наявності алелі APOE, що збільшує ризик ХТЕ, що є дуже цікавим з урахуванням існуючих до цього часу доказів залучення поліморфізму гена APOE до розвитку таупатії при ХТЕ.

Висновки

Аналізуючи поліморфні варіанти генів *ACE*, *AT2R1*, *eNOS*, *ePON1*, *IL-1 β* , *IL-10*, *TNF- α* , а також кофактори (стать, вікову категорію, катамнез і наявність/відсутність соматичної коморбідності) в контексті розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з ХТЕ, встановили, що найбільшу прогностичну цінність має I/D поліморфізм гена *ACE* (за наявності генотипу D/D імовірність виникнення когнітивних порушень становить 83,33 %). При цьому в пацієнтів з ХТЕ носійство алелі D гена *ACE* асоціюється з вірогідним зниженням кількості балів за шкалою МОСА порівняно з групою пацієнтів, які не є носіями цієї алелі. Аналіз поліморфних варіантів генів *ACE*, *AT2R1*, *eNOS*, *ePON1*, *IL-1 β* , *IL-10*, *TNF- α* , а також кофакторів (стать, вікова категорія, катамнез і наявність/відсутність соматичної коморбідності) в контексті розвитку функціональної неспроможності в пацієнтів із ХТЕ показав, що найбільшу прогностичну цінність має C108T поліморфізм гена *PON1* (за наявності генотипу T/T імовірність виникнення функціональної неспроможності становить 41,49 % з вірогідно нижчими значеннями індексу Бартел порівняно з гомозиготами C/C). Отже, I/D поліморфізм гена *ACE* та C108T поліморфізм гена *PON1* вірогідно асоціюються з розвитком когнітивних порушень і функціональної неспроможності в пацієнтів з ХТЕ, що свідчить про доцільність подальших досліджень із залученням більшої вибірки пацієнтів.

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

Список літератури

1. Haarbauer-Krupa J., Pugh M.J., Prager E.M., Harmon N., Wolfe J., Yaffe K. *Epidemiology of Chronic Effects of Traumatic Brain Injury*. *J. Neurotrauma*. 2021 Dec. 38(23). 3235-3247. doi: 10.1089/neu.2021.0062.
2. Pierre K., Molina V., Shukla S., Avila A., Fong N., Nguyen J., Lucke-Wold B. *Chronic traumatic encephalopathy: Diagnostic updates and advances*. *AIMS Neurosci*. 2022 Dec 19. 9(4). 519-535. doi: 10.3934/Neuroscience.2022030.
3. Салій З.В. *Хронічна посттравматична енцефалопатія. Погляд на проблему*. 2020. 3. 167-174. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11528.
4. Omalu B. *Chronic traumatic encephalopathy*. *Prog. Neurol. Surg*. 2014. 28. 38-49. doi: 10.1159/000358761.
5. Hugon J., Hourregue C., Cognat E. et al. *Chronic traumatic encephalopathy*. *Neurochirurgie*. 2021 May. 67(3). 290-294. doi: 10.1016/j.neuchi.2021.02.003.

6. Mavroudis I., Kazis D., Chowdhury R. et al. Post-Concussion Syndrome and Chronic Traumatic Encephalopathy: Narrative Review on the Neuropathology, Neuroimaging and Fluid Biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 18. 12(3). 740. doi: 10.3390/diagnostics12030740.
7. McKee A.C., Stein T.D., Huber B.R. et al. Chronic traumatic encephalopathy (CTE): criteria for neuropathological diagnosis and relationship to repetitive head impacts. *Acta Neuropathol.* 2023 Apr. 145(4). 371-394. doi: 10.1007/s00401-023-02540-w.
8. Ruchika F., Shah S., Neupane D., Vijay R., Mehkri Y., Lucke-Wold B. Understanding the Molecular Progression of Chronic Traumatic Encephalopathy in Traumatic Brain Injury, Aging and Neurodegenerative Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023 Jan 17. 24(3). 1847. doi: 10.3390/ijms24031847.
9. Mez J., Stern R.A., McKee A.C. Chronic Traumatic Encephalopathy. *Semin. Neurol.* 2020 Aug. 40(4). 351-352. doi: 10.1055/s-0040-1715824.
10. Jordan B.D. The clinical spectrum of sport-related traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurol.* 2013 Apr. 9(4). 222-30. doi: 10.1038/nrneurol.2013.33.
11. Мілевська-Вовчук Л.С. Порівняльна характеристика скринінгових шкал для виявлення когнітивних порушень. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2015. 8. 41-44.
12. Пашковська Н.В. Когнітивні порушення при цукровому діабеті 2-го типу: перспективи застосування метформіну. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023. 19(3). 215-224. doi: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1274.
13. Степанова Є.І., Колпаков І.Є., Кондрашова В.Г., Вдовенко В.Ю., Литвинець О.М., Скварська О.О., Зигало В.М. Поліморфізм генів NO-синтази як фактор ризику розвитку ендотеліальної дисфункції функціональних розладів системи дихання та вегетативної нервової системи у дітей — мешканців радіоактивно забруднених територій. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шурика*. 2015. 24(3). 354-364.
14. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May. 18(5). 459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
15. Erkinen M.G., Berkowitz A.L. A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. *Am. J. Med.* 2019 Oct. 132(10). 1142-1147. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.001.
16. Kolov G., Grytsay M., Tsokalo V., Fishchuk L., Rossokha Z. Variants of IL1 (C3954T, rs1143634), PON1 (C108T, rs705379) genes as prognostic markers of osteomyelitis risk and its complications. *Georgian Med. News.* 2021. (318). 93-98. PMID: 34628386.
17. Yao L., Xing S., Fu X., Song H., Wang Z., Tang J., Zhao Y. Association between interleukin-10 gene promoter polymorphisms and susceptibility to liver cirrhosis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015 Sep 1. 8(9). 11680-11684. PMID: 26617910; PMCID: PMC4637726.
18. Gorovenko N.G., Kyryachenko S.P., Rossokha Z.I. Study on association of the polymorphic variants of ACE (I/D), AT2R1 (A1166C), TNF- α (G308A), MTHFR (C677T) genes and their combinations with the risk of development of perinatal pathology and gestation reduction. *Biopolymers and Cell.* 2011. 27(3). 206-213.
19. Safarinejad M.R., Shafiei N., Safarinejad S. The role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) T-786C, G894T, and 4a/b gene polymorphisms in the risk of idiopathic male infertility. *Mol. Reprod. Dev.* 2010 Aug. 77(8). 720-7. doi: 10.1002/mrd.21210.
20. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація): Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 03.08.2012 № 602. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykr.md.pdf.
21. Cherry J.D., Mez J., Cray J.F. et al. Variation in TMEM106B in chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol. Commun.* 2018 Nov 4. 6(1). 115. doi: 10.1186/s40478-018-0619-9.
22. Deng H., Ordaz A., Upadhyayula P.S. et al. Apolipoprotein E Epsilon 4 Genotype, Mild Traumatic Brain Injury, and the Development of Chronic Traumatic Encephalopathy. *Med. Sci. (Basel)*. 2018 Sep 14. 6(3). 78. doi: 10.3390/medsci6030078.
23. Mahar I., Alosco M.L., McKee A.C. Psychiatric phenotypes in chronic traumatic encephalopathy. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017 Dec. 83. 622-630. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.023.
24. Stein T.D., Montenegro P.H., Alvarez V.E. et al. Beta-amyloid deposition in chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol.* 2015 Jul. 130(1). 21-34. doi: 10.1007/s00401-015-1435-y.
25. Abdolmohammadi B., Dupre A., Evers L., Mez J. Genetics of Chronic Traumatic Encephalopathy. *Semin. Neurol.* 2020. 40(4). 420-429.
26. Atherton K., Han X., Chung J. et al. Association of APOE Genotypes and Chronic Traumatic Encephalopathy. *JAMA Neurol.* 2022 Aug 1. 79(8). 787-796. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1634.
27. McKee A.C., Stein T.D., Kiernan P.T., Alvarez V.E. The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. *Brain Pathol.* 2015 May. 25(3). 350-364. doi: 10.1111/bpa.12248.
28. Cherry J.D., Kim S.H., Stein T.D., et al. Evolution of neuronal and glial tau isoforms in chronic traumatic encephalopathy. *Brain Pathol.* 2020 Sep. 30(5). 913-925. doi: 10.1111/bpa.12867.
29. Bieniek K.F., Ross O.A., Cormier K.A. et al. Chronic traumatic encephalopathy pathology in a neurodegenerative disorders brain bank. *Acta Neuropathol.* 2015 Dec. 130(6). 877-89. doi: 10.1007/s00401-015-1502-4.
30. Stamm J.M., Bourlas A.P., Baugh C.M. et al. Age of first exposure to football and later-life cognitive impairment in former NFL players. *Neurology.* 2015 Mar 17. 84(11). 1114-20. doi: 10.1212/WNL.0000000000001358.
31. Labadorf A., Agus F., Aytan N., Cherry J., Mez J., McKee A., Stein T.D. Inflammation and neuronal gene expression changes differ in early versus late chronic traumatic encephalopathy brain. *BMC Med. Genomics.* 2023 Mar 9. 16(1). 49. doi: 10.1186/s12920-023-01471-5.
32. McKee A.C., Stern R.A., Nowinski C.J. et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain.* 2013 Jan. 136 (Pt 1). 43-64. doi: 10.1093/brain/aww307.

Отримано/Received 02.09.2023

Рецензовано/Revised 13.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 21.09.2023 ■

Information about authors

Khrystyna Duve, PhD, Associate Professor at the Department of the neurology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: duve.khrystyna@gmail.com; phone: +380(68)0680010; <https://orcid.org/0000-0001-9036-2459>

S.I. Shkrobot, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: medredactor.vdz@gmail.com

Z.V. Saliy, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: medredactor.vdz@gmail.com

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.

K.V. Duve, S.I. Shkrobot, Z.V. Saliy

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Chronic traumatic encephalopathy: predictors of the development of cognitive disorders and functional disability

Abstract. Background. Predicting the individual risk of developing cognitive impairment and functional disability in everyday life among patients with chronic traumatic encephalopathy (CTE) will allow timely and adequate treatment to prevent dementia. Therefore, the study aimed to develop a mathematical model for predicting the risk of cognitive disorders and functional disability in patients with CTE based on the analysis of polymorphic variants of the ACE, AT2R1, eNOS, ePON1, IL-1 β , IL-10, TNF- α genes, as well as cofactors (gender, age group, follow-up, presence/absence of somatic comorbidity). **Materials and methods.** We examined 145 individuals with CTE who were undergoing inpatient treatment in the Communal Non-Profit Enterprise “Ternopil Regional Clinical Psychoneurological Hospital” in 2021–2022 and were included in the retrospective analysis. The molecular and genetic testing was performed for 26 patients. The molecular and genetic differentiation of the studied polymorphic variants of genes was carried out in the molecular and genetic laboratory of the State Institution “Reference Centre for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine” in Kyiv. Cognitive functions were studied using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), activities of daily living — with the Barthel index. Statistical analysis was done using Microsoft Excel and Statistica 13.0 computer software. A logistic regression analysis was performed to determine the likelihood of cognitive im-

pairment and functional disability in patients with CTE. **Results.** When analyzing polymorphic variants of the ACE, AT2R1, eNOS, ePON1, IL-1 β , IL-10, TNF- α genes, as well as such cofactors as gender, age group, follow-up, presence/absence of somatic comorbidity in the context of the development of cognitive disorders in patients with CTE, it has been found that the I/D polymorphism of the ACE gene has the most significant prognostic value (in the presence of the D/D genotype, the probability of cognitive impairment is 83.33 %). At the same time, patients with CTE who were carriers of the D allele of the ACE gene had a significant decrease in the MoCA score compared to the group of those who didn't carry this allele. Regarding the development of functional disability in patients with CTE, the C108T polymorphism of the PON1 gene has the most significant prognostic value (in the presence of the T/T genotype, the risk of functional disability is 41.49 %, with significantly lower Barthel index compared to the C/C homozygotes). **Conclusions.** It was found that the I/D polymorphism of the ACE gene and the C108T polymorphism of the PON1 gene are likely associated with the development of cognitive impairment and functional disability in patients with CTE that indicates the feasibility of further studies involving a larger sample of patients.

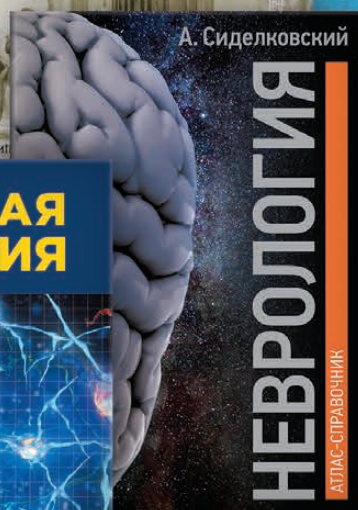
Keywords: chronic traumatic encephalopathy; cognitive impairment; functional disability; gene polymorphism; prognosis



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.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55