

УВАГА, КОНЦЕНТРАЦІЯ ТА ОБРОБКА ІНФОРМАЦІЇ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ТРАВМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Цей огляд підготовлений на основі наукової та професійної інформації, наданої Evidence Based Review of Acquired Brain Injury (ERABI-2022), щодо покращення результатів реабілітаційного періоду у пацієнтів з середніми та тяжкими травмами головного мозку. Відомо, що у пацієнтів з ЧМТ виникають когнітивні порушення, і перш за все дефіцит уваги, що часто проявляється під час щоденної рухової активності і пов'язаний зі сповільненою швидкістю обробки інформації, відволіканням, нездатністю утримувати увагу та труднощами її переключення.

ERABI розглядає немедикаментозні та фармацевтичні втручання, які можуть мати користь для покращення уваги, концентрації та обробки інформації після набуті середньої та тяжкої травми головного мозку. Серед фармацевтичних втручань вивчався вплив донепезилу, метилфенідату, бромокриптину, ривастигміну, амантадину, декстроамфетаміну, Церебралізіну та гіпербаричної кисневої терапії. В ході аналізу багатьох досліджень було виявлено, що тільки Церебралізин є ефективною терапією, яка може покращити функцію уваги в осіб з середньою та тяжкою ЧМТ (рівень доказовості 1b). У відкритому дослідженні за участю пацієнтів з ЧМТ Alvarez et al. (2003) було показано, що використання Церебралізіну значно покращує біоелектричну активність мозку, увагу, пам'ять та рівень свідомості. У дослідженні Roop et al. (2020) призначення Церебралізіну покращувало тест на кольорове сприйняття та показники за шкалою HADS. У метааналізі Vester et al. (2021) також була підтверджена ефективність та безпека Церебралізіну в осіб з середньою та тяжкою ЧМТ. Всі ці дані свідчать про те, що Церебралізин може бути ефективною нейропротекторною терапією з відчутними когнітивними перевагами для осіб, які живуть з ЧМТ.

Дефіцит уваги є найпоширенішою та найбільш виснажливою проблемою для людей з ЧМТ. Він часто проявляється під час щоденної рухової активності і пов'язаний зі сповільненою швидкістю обробки інформації, відволіканням, нездатністю утримувати увагу та труднощами її переключення. Люди з ЧМТ демонструють значні порушення порівняно з контрольною групою населення. Так, у роботі A.R. Dymowski et al. (2015) було встановлено, що пацієнти з ЧМТ мають проблеми зі швидкістю виконання завдань на обробку інформації. У дослідженні P. M. Dockree et al. (2006) показано, що у цих пацієнтів підвищений рівень помилок в експериментах на стійкість уваги. Повільніший час реакції та підвищені розумові зусилля при виконанні завдань на уважність були продемонстровані у роботі P. Azouvi et al. (2004). У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі J.A. Walz et al. (2021) було виявлено, що в осіб із ЧМТ значно порушена зорова увага, зокрема здатність розподіляти увагу при використанні її низхідного контролю за допомогою вказівки напрямку, а також труднощі з відключенням уваги від неправильної просторової вказівки.

З метою покращення уваги, концентрації і обробки інформації у пацієнтів з ЧМТ клініцистами та дослідниками ERABI були оцінені ефективність та безпека багатьох немедикаментозних та фармакологічних втручань в ретроспективних та проспективних дослідженнях, що дозволило виділити ті, які мають користь та відповідають критеріям доказової медицини.

➔ Було доведено, що із немедикаментозних втручань ефективними є:

➔ Тренування з подвійним завданням покращує показники виконання завдань на увагу порівняно з неспецифічним/узагальненим тренуванням (рівень доказовості 2).

➔ Комп'ютерна програма перепідготовки уваги може покращити увагу в осіб з ЧМТ порівняно з тренуванням пам'яті або рекреаційними комп'ютерними програмами (рівень доказовості 2).

➔ Повторювані завдання у середовищі віртуальної реальності ефективно покращують увагу та концентрацію в осіб з ЧМТ (рівень доказовості 2).

➔ Тренування процесів уваги може покращити функціонування уваги у людей з ЧМТ (рівень доказовості 1a). Управління часовим тиском може покращити продуктивність уваги та швидкість обробки інформації (рівень доказовості 2).

➔ Тренінги з управління цілями ефективно допомагають тим, хто страждає від ЧМТ, навчитися керувати життєвими цілями завдяки покращенню уваги (рівень доказовості 2) та тренінги з усвідомленості можуть бути корисними для людей з ЧМТ з точки зору уваги, однак тривалість впливу потрібно ретельно зважити (рівень доказовості 2).

➔ Нейром'язова музична терапія може призвести до змін у функціональній нейропластичності, покращуючи когнітивні функції, такі як увага, у людей з середньою та тяжкою ЧМТ; однак необхідні подальші дослідження (рівень доказовості 1a).

➔ Лікування за допомогою тварин (анімалотерапія) може покращити увагу та концентрацію в осіб із ЧМТ (рівень доказовості 1b).

➔ Транскраніальна стимуляція постійним струмом (tDCS) може бути ефективною для усунення дефіциту уваги в поєднанні з комп'ютерним навчанням у людей з ЧМТ (рівень доказовості 1b).

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



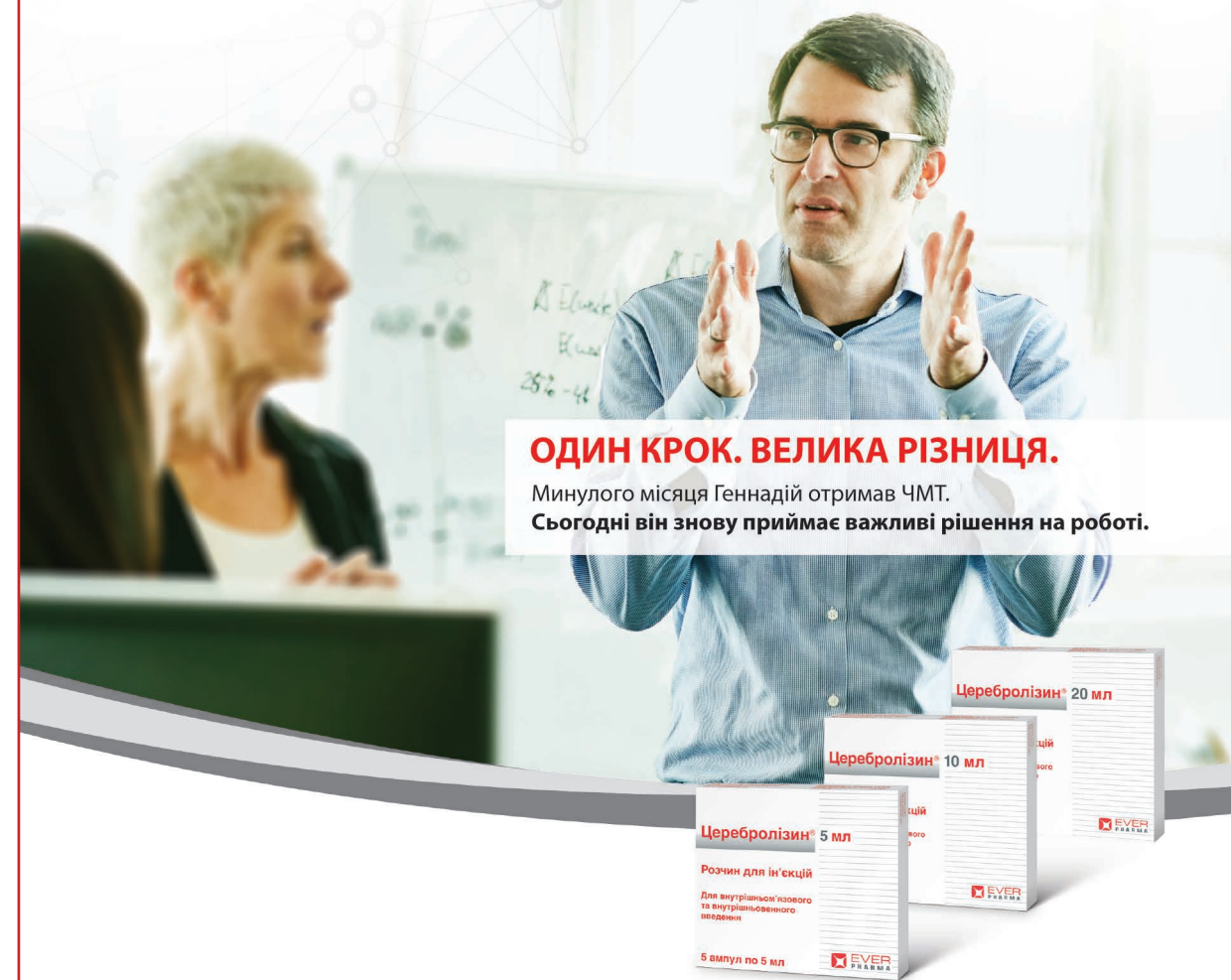
Повний текст гайдлайну

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.



Церебралізин®
Возз'єднує 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 Церебралізіну (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізин® відмічаються рідко (> 1/10000 – < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебралізин® стимулює диференціацію клітин активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну 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. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дійсне від 18.03.2014.

www.cerebralysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Докладніше читайте на с. 17



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 19, № 8, 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, № 8, 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, № 8, 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 *Купрінено 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. 5,58.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2023-inj-142.*

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

Оригінальні дослідження

- Дуве Х.В., Венгер О.П.*
Залежність між когнітивним функціонуванням та синдромальною характеристикою й нейровізуалізаційними змінами у пацієнтів з різними типами енцефалопатій.....4
- Белявський С.К., Борисов Б.М., Луценко В.І., Трінус К.Ф., Шипило Л.М., Тріщинська М.А.*
Присінкові (вестибулярні) порушення при вибухових ураженнях: додаткові симптоми..... 11

Огляд

- Чистик Т.*
Увага, концентрація та обробка інформації після перенесеної травми головного мозку 17
- Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А., Площенко Ю.О.*
Мозочковий синдром при тепловому інсульті (літературний огляд).....22
- Зозуля І.С., Волосовець А.О.*
Щодо хронічної недостатності мозкового кровообігу, зумовленої кардіальною патологією (огляд літератури)30
- Тріщинська М.А., Кононов О.Є., Луценко Г.В., Невгад Ю.В., Романенко І.П.*
Сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку хвороби дрібних судин34

Практикуючому неврологу

- Ясній О.М., Лебединець Д.В., Тріщинська М.А.*
Особливості перебігу гострого мозкового інсульту у пацієнтів із цукровим діабетом II типу.....41

Contents

Original Researches

- K.V. Duve, O.P. Venger*
The relationship between cognitive functioning and syndromic characteristics and neuroimaging changes in patients with different types of encephalopathies.....4
- S.K. Byelyavsky, B.M. Borysov, V.I. Lutsenko, K.F. Trinus, L.M. Shipilo, M.A. Trishchynska*
Vestibular disorders in blast injuries: additional symptoms..... 11

Review

- T. Chistyuk*
Attention, concentration and information processing after brain injury 17
- O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin, Yu.O. Ploshchenko*
Cerebellar syndrome in heat stroke (literary review) 22
- I.S. Zozulya, A.O. Volosovets*
About chronic cerebrovascular insufficiency caused by cardiac pathology (literature review) 30
- M.A. Trishchynska, O.Ye. Kononov, H.V. Lutsenko, Yu.V. Nevgad, I.P. Romanenko*
Modern understanding of the pathogenetic mechanisms of small vessel disease..... 34

To Practicing Neurologist

- O.M. Yasnii, D.V. Lebedynets, M.A. Trishchynska*
Features of the course of acute cerebral stroke in patients with type 2 diabetes 41

УДК 616.831:616.89-008.45/.46

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.8.2023.1028>

Дуве Х.В., Венгер О.П.

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

Залежність між когнітивним функціонуванням та синдромальною характеристикою й нейровізуалізаційними змінами у пацієнтів з різними типами енцефалопатій

Резюме. Когнітивні порушення можуть бути наслідком прямої та непрямой травми мозку, гіпоксії, набряку, метаболічних порушень, нейродегенеративних процесів, метаболічних енцефалопатій, електролітних аномалій, органної недостатності, дії пестицидів, токсинів, ліків та інфекційних процесів. Наведено результати дослідження взаємозв'язків між когнітивним функціонуванням та синдромальною характеристикою й нейровізуалізаційними змінами у пацієнтів з хронічною посттравматичною (ХТЕ), хронічною судинною (ХСЕ), хронічною алкогольною (ХАЕ) та післяінфекційною (ПІЕ) енцефалопатіями. Проаналізовано дані 520 медичних карт пацієнтів з ХТЕ ($n = 145$), ХСЕ ($n = 145$), ХАЕ ($n = 102$) та ПІЕ ($n = 128$). Нейровізуалізація проводилася за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії. Оцінка когнітивних функцій проводилася за допомогою Монреальського когнітивного тесту. Статистичний аналіз даних здійснювався за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Microsoft Excel та Statistica 13.0. Встановлено вірогідну залежність між когнітивним функціонуванням та екстрапірамідним синдромом у пацієнтів з ХСЕ; синдромом когнітивних розладів та емоційно-лабільним розладом у пацієнтів з ХАЕ; цефалгічним синдромом, синдромом рухових розладів та синдромом мозочкової атаксії у пацієнтів з ПІЕ. У пацієнтів з ХТЕ та ХАЕ встановлено вірогідну залежність між когнітивним функціонуванням та розширенням шлуночків, у пацієнтів з ПІЕ — між когнітивним функціонуванням та розширенням субарахноїдальних просторів.

Ключові слова: енцефалопатії; синдроми; когнітивний дефект; нейровізуалізаційні зміни

Вступ

Когнітивні порушення можуть бути наслідком прямої та непрямой травми мозку, гіпоксії, набряку, метаболічних порушень, нейродегенеративних процесів, метаболічних енцефалопатій, електролітних аномалій, органної недостатності, дії пестицидів, токсинів, ліків та інфекційних процесів [1]. До інших факторів ризику когнітивних дефіцитів належать похилий вік, депресія, посттравматичний стресовий розлад, неконтрольований діабет, емфізема, розлади сну та дисфункція ши-

топодібної залози, інфекції, зокрема ВІЛ або сифіліс, зловживання алкоголем і рекреаційними речовинами, дефіцит вітаміну B_{12} , вплив органічних розчинників і свинцю. Це може підвищити сприйнятливості організму до розвитку когнітивної дисфункції незалежно від первинного чинника, а також зумовити розвиток енцефалопатій [2]. У свою чергу, поліпрагмазія може сприяти погіршенню когнітивних функцій, особливо при застосуванні антихолінергічних, антидепресантних і протиепілептичних препаратів [3]. На сьогодні зали-

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

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

Для кореспонденції: Дуве Христина Володимирівна, доктор філософії (PhD), доцент кафедри неврології, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: duve.khrystyna@gmail.com; тел.: +380 (68) 068-00-10

For correspondence: Khrystyna Duve, PhD, Associate Professor at the Department of the neurology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: duve.khrystyna@gmail.com; phone: +380 (68) 068-00-10

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

шаються до кінця нез'ясованими асоціації між клініко-діагностичними характеристиками енцефалопатій та когнітивними розладами.

Мета дослідження: проаналізувати взаємозв'язки між когнітивним функціонуванням та синдромальною характеристикою й нейровізуалізаційними змінами у пацієнтів з хронічною посттравматичною (ХТЕ), хронічною судинною (ХСЕ), хронічною алкогольною (ХАЕ) та післяінфекційною (ПІЕ) енцефалопатіями.

Матеріали та методи

У дослідженні було проведено аналіз 520 медичних карт пацієнтів з ХТЕ (n = 145), ХСЕ (n = 145), ХАЕ (n = 102) та ПІЕ (n = 128), які перебували на стаціонарному лікуванні на базі комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» впродовж 2021–2022 рр. 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, їх верифікація проводилася за критеріями, запропонованими різними дослідниками [4, 5].

Критерії включення пацієнтів: вік від 18 до 75 років; відповідність критеріям діагнозу кожного типу енцефалопатії. Критерії виключення пацієнтів: наявність онкопатології; наявність супутньої патології у стадії декомпенсації; прийом медикаментів, які впливають на когнітивні та мнестичні функції, як мінімум за 4 тижні до включення в дослідження; підозра на хворобу Альцгеймера чи інші дегенеративні захворювання.

Нейровізуалізація проводилася за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (апарати фірми Asteion 4 Toshiba або Toshiba Aquilion TSX-101A/QC, Японія) або магнітно-резонансної томографії (Siemens Magnetom Avanto 1.5 T, з передовою ТІМ-технологією, Німеччина).

Оцінка когнітивних функцій здійснювалася за допомогою Монреальського когнітивного тесту (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Усім обстежуваним проводилось тестування за стандартною методикою відповідно до оцінювання когнітивних доменів. Максимально можлива кількість балів — 30. Результат у 26 балів і вище розглядається як норма. Оцінка 22–25 балів означає легке порушення когнітивного функціонування, 19–21 бал — помірне порушення когнітивного функціонування, до 19 балів — деменцію [6].

Статистичний аналіз даних здійснювався за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Microsoft Excel та Statistica 13.0. Для частотних показників вказано абсолютну кількість (n) та відсоток (%). Для порівняння частотних характеристик у групах використовували χ^2 Пірсона для таблиць 3×2 та більше, при рівні вірогідності якого $p < 0,05$ визнавали відмінність між досліджуваними групами. При порівнянні таблиць 2×2 використовували двосторонній точний критерій Фішера, рівень вірогідності якого теж становив $p < 0,05$.

Результати

Оцінюючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу тесту MoCA від наявних клінічних синдромів у пацієнтів з різними типами енцефалопатій, ми вибрали синдроми, які зустрічалися у понад 30 % пацієнтів кожної групи дослідження. У пацієнтів з ХТЕ синдром когнітивних розладів був наявний у 88,46 % випадків (табл. 1). Варто вказати, що частка пацієнтів з цефалгічним синдромом серед осіб з легким когнітивним дефектом на 29,29 % перевищувала кількість хворих з легким когнітивним дефектом, у яких цефалгічний синдром не був наявний, проте ці зміни виявилися статистично невірогідними.

У пацієнтів з ХСЕ встановлено значиму залежність між когнітивним функціонуванням та екстрапірамідним синдромом, який був діагностований

Таблиця 1. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ХТЕ за результатами аналізу тесту MoCA залежно від домінуючих клінічних синдромів

Клінічний синдром		Норма		Когнітивний дефект						χ^2 ; p
				Легкий		Помірний		Виражений		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Цефалгічний синдром	–	3	60,00	2	40,00	0	0	0	0	$\chi^2 = 2,63$; $p = 0,269$
	+	38	27,14	97	69,29	5	3,57	0	0	
Астенічний синдром	–	12	31,58	23	60,53	3	7,89	0	0	$\chi^2 = 3,60$; $p = 0,165$
	+	29	27,10	76	71,03	2	1,87	0	0	
Синдром когнітивних розладів	–	34	50,75	30	44,78	3	4,48	0	0	$\chi^2 = 32,70$; $p < 0,001^*$
	+	7	8,97	69	88,46	2	2,56	0	0	
Синдром мозочкової атаксії	–	29	30,53	62	65,26	4	4,21	0	0	$\chi^2 = 1,32$; $p = 0,516$
	+	12	24,00	37	74,00	1	2,00	0	0	
Синдром пірамідно-рефлекторної недостатності	–	20	25,64	54	69,23	4	5,13	0	0	$\chi^2 = 1,82$; $p = 0,403$
	+	21	31,34	45	67,16	1	1,49	0	0	

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «–» — відсутність синдрому; «+» — наявність синдрому.

у 74,71 % осіб з легким когнітивним дефектом, що вірогідно перевищувало відсоток осіб з помірним когнітивним дефектом (12,64 %) та вираженим когнітивним дефектом (1,15 %) (табл. 2). Щодо інших домінуючих синдромів у пацієнтів з ХСЕ (цефалгічний, вестибулярний, астеничний та синдром когнітивних розладів), то між відсотком хворих з наявними/відсутніми синдромами та когнітивними функціями за результатами аналізу тесту МоСА статистично значимих відмінностей не виявлено.

У пацієнтів з ХАЕ встановлено значиму залежність між когнітивним функціонуванням та емоційно-лабільним розладом. Крім того, серед пацієнтів з ХАЕ з легким когнітивним дефектом відсоток осіб з емоційно-лабільним синдромом вірогідно перевищував кількість осіб, у яких цей синдром не виявлений (на 20,09 %).

У пацієнтів з ПІЕ встановлено значиму залежність між когнітивним функціонуванням за результатами

аналізу тесту МоСА та цефалгічним синдромом. При цьому серед осіб з легким когнітивним дефектом вірогідно переважали пацієнти з відсутністю цефалгічного синдрому, а серед осіб з помірним когнітивним дефектом — пацієнти з наявним цефалгічним синдромом (табл. 4). Крім того, статистично значима залежність виявлена між когнітивним функціонуванням та синдромом рухових розладів і синдромом мозочкової атаксії. Зокрема, кількість пацієнтів із наявним синдромом рухових розладів (66,67 %) у групі осіб з легким когнітивним дефектом на 20,16 % перевищувала кількість пацієнтів без синдрому рухових розладів. Аналогічна тенденція відмічена і у пацієнтів з помірним когнітивним дефектом. Щодо синдрому мозочкової атаксії, то кількість пацієнтів з цим синдромом також вірогідно перевищувала кількість пацієнтів, яким не діагностували мозочкову атаксію, як у групі осіб з легким когнітивним дефектом, так і у групі осіб з помірним когнітивним дефектом.

Таблиця 2. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ХСЕ за результатами аналізу тесту МоСА залежно від наявних клінічних синдромів

Клінічний синдром		Норма		Когнітивний дефект						χ^2 ; p
				Легкий		Помірний		Виражений		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Цефалгічний синдром	-	6	13,95	32	74,42	4	9,30	1	2,33	$\chi^2 = 1,05$; p = 0,790
	+	20	19,61	73	71,57	8	7,84	1	0,98	
Екстрапірамідний синдром	-	16	27,59	40	68,97	1	1,72	1	1,72	$\chi^2 = 10,28$; p = 0,016*
	+	10	11,49	65	74,71	11	12,64	1	1,15	
Вестибулярний синдром	-	6	10,71	42	75,00	6	10,71	2	3,57	$\chi^2 = 6,57$; p = 0,087
	+	20	22,47	63	70,79	6	6,74	0	0	
Астеничний синдром	-	15	22,39	45	67,16	5	7,46	2	2,99	$\chi^2 = 4,28$; p = 0,233
	+	11	14,10	60	76,92	7	8,97	0	0	
Синдром когнітивних розладів	-	11	22,45	33	67,35	5	10,20	0	0	$\chi^2 = 2,46$; p = 0,483
	+	15	15,63	72	75,00	7	7,29	2	2,08	

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «-» — відсутність синдрому; «+» — наявність синдрому.

Таблиця 3. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ХАЕ за результатами аналізу тесту МоСА залежно від наявних клінічних синдромів

Клінічний синдром		Норма		Когнітивний дефект						χ^2 ; p
				Легкий		Помірний		Виражений		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Синдром когнітивних розладів	-	17	40,48	20	47,62	5	11,90	0	0	$\chi^2 = 20,48$; p < 0,001*
	+	3	5,00	48	80,00	8	13,33	1	1,67	
Судомний синдром	-	13	18,57	47	67,14	9	12,86	1	1,43	$\chi^2 = 0,59$; p = 0,899
	+	7	21,88	21	65,63	4	12,50	0	0	
Аміостатичний синдром	-	15	23,44	44	68,75	5	7,81	0	0	$\chi^2 = 6,36$; p = 0,095
	+	5	13,16	24	63,16	8	21,05	1	2,63	
Емоційно-лабільний синдром	-	18	25,35	43	60,56	10	14,08	0	0	$\chi^2 = 7,86$; p = 0,049*
	+	2	6,45	25	80,65	3	9,68	1	3,23	

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «-» — відсутність синдрому; «+» — наявність синдрому.

Оцінюючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу тесту МоСА від вибраних нейровізуалізаційних змін у пацієнтів з різними типами енцефалопатії, ми встановили у пацієнтів з ХТЕ та ХАЕ значиму залежність між когнітивним функціонуванням та розширенням шлуночків (табл. 5, 6).

Варто вказати, що серед пацієнтів з ХТЕ відсоток осіб з легким когнітивним дефектом був практично однаковий як за наявного, так і за відсутнього розширення шлуночків. Водночас серед пацієнтів з ХТЕ з діагностованим розширенням шлуночків відсоток осіб з помірним когнітивним дефектом був вірогідно вищий

стосовно осіб без розширення шлуночків (відповідно 10,26 проти 0,94 %).

Серед пацієнтів з ХАЕ відсоток осіб з легким когнітивним дефектом без розширення шлуночків вірогідно перевищував цей показник в осіб з діагностованим розширенням шлуночків. Водночас за наявності розширення шлуночків відсоток осіб з помірним когнітивним дефектом вірогідно перевищував аналогічний показник в осіб без розширення шлуночків (табл. 6).

На противагу цьому у пацієнтів з ХСЕ статистично значимої залежності когнітивного функціонування від нейровізуалізаційних змін не виявлено (табл. 7).

Таблиця 4. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ПІЕ за результатами аналізу тесту МоСА залежно від наявних клінічних синдромів

Клінічний синдром		Норма		Когнітивний дефект						χ^2 ; p
				Легкий		Помірний		Виражений		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Цефалгічний синдром	-	20	38,46	32	61,54	0	0	0	0	$\chi^2 = 6,74$; p = 0,034*
	+	32	42,11	36	47,37	8	10,53	0	0	
Астенічний синдром	-	13	38,24	20	58,82	1	2,94	0	0	$\chi^2 = 1,16$; p = 0,560
	+	39	41,49	48	51,06	7	7,45	0	0	
Менінгеальний синдром	-	29	40,28	38	52,78	5	6,94	0	0	$\chi^2 = 0,14$; p = 0,934
	+	23	41,07	30	53,57	3	5,36	0	0	
Синдром пірамідно-рефлекторної недостатності	-	20	35,09	32	56,14	5	8,77	0	0	$\chi^2 = 1,99$; p = 0,368
	+	32	45,07	36	50,70	3	4,23	0	0	
Синдром рухових розладів	-	43	50,00	40	46,51	3	3,49	0	0	$\chi^2 = 11,03$; p = 0,004*
	+	9	21,43	28	66,67	5	11,90	0	0	
Синдром чутливих розладів	-	38	48,10	37	46,84	4	5,06	0	0	$\chi^2 = 4,84$; p = 0,089
	+	14	28,57	31	63,27	4	8,16	0	0	
Синдром мозочкової атаксії	-	40	50,00	38	47,50	2	2,50	0	0	$\chi^2 = 10,69$; p = 0,005*
	+	12	25,00	30	62,50	6	12,50	0	0	

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «-» — відсутність синдрому; «+» — наявність синдрому.

Таблиця 5. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ХТЕ за результатами аналізу тесту МоСА залежно від вибраних нейровізуалізаційних змін

Нейровізуалізаційні зміни		Норма		Когнітивний дефект						χ^2 ; p
				Легкий		Помірний		Виражений		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Розширення шлуночків	-	35	33,02	70	66,04	1	0,94	0	0	$\chi^2 = 10,60$; p = 0,005*
	+	6	15,38	29	74,36	4	10,26	0	0	
Розширення субарахноїдальних просторів	-	30	33,71	56	62,92	3	3,37	0	0	$\chi^2 = 3,38$; p = 0,185
	+	11	19,64	43	76,79	2	3,57	0	0	
Гліоз	-	24	31,58	50	65,79	2	2,63	0	0	$\chi^2 = 1,07$; p = 0,586
	+	17	24,64	49	71,01	3	4,35	0	0	
Наявність кіст	-	22	34,92	39	61,90	2	3,17	0	0	$\chi^2 = 2,43$; p = 0,297
	+	19	23,17	60	73,17	3	3,66	0	0	

Примітки: * — статистично вірогідний результат; «-» — відсутність патологічних змін; «+» — наявність патологічних змін.

Таблиця 6. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ХАЕ за результатами аналізу тесту МоСА залежно від вибраних нейровізуалізаційних змін

Нейровізуалізаційні зміни		Норма		Когнітивний дефект						χ^2 ; p
				Легкий		Помірний		Виражений		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Розширення шлуночків	-	10	15,87	48	76,19	5	7,94	0	0	$\chi^2 = 8,02$; p = 0,046*
	+	10	25,64	20	51,28	8	20,51	1	2,56	
Розширення субарахно-їдальних просторів	-	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	
Гліоз	-	4	10,00	33	82,50	3	7,50	0	0	$\chi^2 = 7,64$; p = 0,054
	+	16	25,18	35	56,45	10	16,13	1	1,61	
Наявність кіст	-	17	20,73	54	65,85	10	12,20	1	1,22	$\chi^2 = 0,65$; p = 0,884
	+	3	15,00	14	70,00	3	15,00	0	0	

Примітки: * – статистично вірогідний результат; «-» – відсутність патологічних змін; «+» – наявність патологічних змін.

Таблиця 7. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ХСЕ за результатами аналізу тесту МоСА залежно від вибраних нейровізуалізаційних змін

Нейровізуалізаційні зміни		Норма		Когнітивний дефект						χ^2 ; p
				Легкий		Помірний		Виражений		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Розширення шлуночків	-	12	17,91	50	74,63	5	7,46	0	0	$\chi^2 = 1,90$; p = 0,593
	+	14	17,95	55	70,51	7	8,97	2	2,56	
Розширення субарахно-їдальних просторів	-	13	14,94	69	79,31	5	5,75	0	0	$\chi^2 = 7,19$; p = 0,066
	+	13	22,41	36	62,07	7	12,07	2	3,45	
Гліоз	-	13	19,70	45	68,18	6	9,09	2	3,03	$\chi^2 = 3,00$; p = 0,391
	+	13	16,46	60	75,95	6	7,59	0	0	
Наявність кіст	-	23	19,17	87	72,50	9	7,50	1	0,83	$\chi^2 = 2,60$; p = 0,457
	+	3	12,00	18	72,00	3	12,00	1	4,00	

Примітки: * – статистично вірогідний результат; «-» – відсутність патологічних змін; «+» – наявність патологічних змін.

Таблиця 8. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ПІЕ за результатами аналізу тесту МоСА залежно від вибраних нейровізуалізаційних змін

Нейровізуалізаційні зміни		Норма		Когнітивний дефект						χ^2 ; p
				Легкий		Помірний		Виражений		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Розширення шлуночків	-	48	44,86	52	48,60	7	6,54	0	0	$\chi^2 = 5,48$; p = 0,064
	+	4	19,05	16	76,19	1	4,76	0	0	
Розширення субарахно-їдальних просторів	-	52	44,07	59	50,00	7	5,93	0	0	$\chi^2 = 7,43$; p = 0,024*
	+	0	0	9	90,00	1	10,00	0	0	
Гліоз	-	45	42,86	55	52,38	5	4,76	0	0	$\chi^2 = 2,85$; p = 0,241
	+	7	30,43	13	56,52	3	13,04	0	0	
Наявність кіст	-	47	44,34	54	50,94	5	4,72	0	0	$\chi^2 = 4,97$; p = 0,083
	+	5	22,73	14	63,64	3	13,64	0	0	

Примітки: * – статистично вірогідний результат; «-» – відсутність патологічних змін; «+» – наявність патологічних змін.

У пацієнтів з ПІЕ, оцінюючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу тесту МоСА від вибраних нейровізуалізаційних змін, ми встановили значиму залежність між когнітивним функціонуванням та розширенням субарахноїдальних просторів (табл. 8). За умови діагностованого розширення субарахноїдальних просторів відсоток пацієнтів з легким когнітивним дефектом був вірогідно вищий стосовно пацієнтів з помірним когнітивним дефектом (17,71 проти 7,29 %). При цьому частота реєстрації легкого когнітивного дефекту в осіб з розширенням субарахноїдальних просторів вірогідно перевищувала відповідний показник в осіб з відсутністю цієї нейровізуалізаційної зміни. Отримані результати вказують на гетерогенність та поліморфність нейровізуалізаційної картини кожного типу енцефалопатії.

Обговорення

Приблизно 65 % пацієнтів із помірною та тяжкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ) повідомляють про довгострокові проблеми з когнітивним функціонуванням, а 15 % пацієнтів із ЧМТ мають стійкі когнітивні проблеми. При цьому наукові дані підтверджують зв'язок між контузійними травмами в анамнезі та хронічними когнітивними та поведінковими порушеннями [7–9], проте наразі відсутні епідеміологічні, перехресні або проспективні дослідження ХТЕ [10].

Поширеність когнітивних порушень після інсульту варіює в широких межах — 20–70 % залежно від інструментів скринінгу, відсікання для нормальності, використовуваних критеріїв виключення [11]. У Фремінгемському дослідженні було виявлено, що поширеність деменції становить 19,3 % через 10 років після інсульту [12]. Зниження когнітивних функцій при судинних енцефалопатіях зазвичай спричинене поширеними невеликими цереброваскулярними ураженнями, що пошкоджують ділянки, необхідні для пізнання, пам'яті та поведінки [13].

Хронічне вживання алкоголю спричиняє когнітивні порушення, що в основному впливають на виконавчі функції, епізодичну пам'ять, зорово-просторову здатність і метакогнітивні здібності, та пов'язані з цим порушення емоційних процесів і соціального пізнання. Повідомлялося про дефіцит вирішення проблем, вербальної та невербальної абстракції, зорово-моторної координації, навчання та пам'яті [14]. За даними Тесленко та співавт., клінічна картина хронічної алкогольної енцефалопатії характеризувалася комплексом об'єктивних і суб'єктивних неврологічних розладів з основними астенічним (100 %), атактичним (75,8 %), цефалгічним (65,8 %), пірамідним (50,8 %), аміостатичним (35 %) синдромами [15]. Автори зазначають, що у пацієнтів з вищезазначеною енцефалопатією атактичний синдром включав вестибулоатактичні і мозочково-атактичні порушення, вираженість яких зростала із збільшенням термінів зловживання алкоголем. Окрім когнітивних порушень, що також підтверджені результатами нашого дослідження, дуже поширені нейропсихіатричні симптоми [16].

Інфекційні захворювання можуть впливати на роботу мозку і викликати розвиток ПІЕ, навіть якщо збудник не впливає безпосередньо на центральну нервову систему. Зокрема, периферичні інфекції, спричинені вірусами, бактеріями або паразитами, можуть призвести до вторинної запальної відповіді в мозку, широко відомої як нейрозапалення [17, 18]. Встановлено, що біологічні маркери запалення були пов'язані з когнітивною дисфункцією [19]. Ваупе та ін. [20] виявили, що запальний біомаркер інтерлейкін-8 був пов'язаний із погіршенням пам'яті, розумовою швидкістю та руховою функцією. Запалення пов'язане з нейропсихіатричними розладами та нейродегенеративними захворюваннями [19].

Підсумовуючи отримані дані, відзначимо, що у пацієнтів з різними типами енцефалопатії виявляють когнітивні порушення, які асоціюються з характерними клінічними синдромами та нейровізуалізаційними змінами.

Висновки

Встановлено вірогідну залежність між когнітивним функціонуванням та екстрапірамідним синдромом у пацієнтів з ХСЕ; синдромом когнітивних розладів та емоційно-лабільним розладом — у пацієнтів з ХАЕ; цефалгічним синдромом, синдромом рухових розладів та синдромом мозочкової атаксії — у пацієнтів з ПІЕ.

Встановлено вірогідну залежність між когнітивним функціонуванням та розширенням шлуночків у пацієнтів з ХТЕ та ХАЕ; розширенням субарахноїдальних просторів — у пацієнтів з ПІЕ.

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

Інформація про внесок кожного автора. Дуже Х.В. — концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, написання тексту; Венгер О.П. — написання й редагування тексту.

Список літератури

1. Hugo J., Ganguli M. *Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. Clin. Geriatr. Med.* 2014. № 30 (3). P. 421–42.
2. Rapoport M.J., McCullagh S., Shammi P., Feinstein A. *Cognitive impairment associated with major depression following mild and moderate traumatic brain injury. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 2005. № 17 (1). P. 61–65.
3. Gellad W.F., Grenard J.L., Marcum Z.A. *A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: Looking beyond cost and regimen complexity. The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy.* 2011. № 9 (1). P. 11–23.
4. 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. № 18. P. 459–480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
5. Erkinen M.G., Berkowitz A.L. *A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. Am. J. Med.* 2019. № 132 (10). P. 1142–1147. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.001.

6. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)». Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я 03.08.2012 № 602. Режим доступу: <https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012-602/2012-602dod4ykpmd.pdf>.
7. Hurford R., Charidimou A., Fox Z., et al. Domain-specific trends in cognitive impairment after acute ischaemic stroke. *J. Neurol.* 2013. № 260 (1). P. 237-241.
8. Sobral M., Pestana M.H., Paul C. Cognitive reserve and the severity of Alzheimer's disease. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2015. № 73 (6). P. 480-486.
9. Tang E.Y., Amiesimaka O., Harrison S.L., et al. Longitudinal Effect of Stroke on Cognition: A Systematic Review. *J. Am. Heart Assoc.* 2018. № 7 (2).
10. Sun J.H., Tan L., Yu J.T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann. Transl. Med.* 2014, № 2 (8). P. 80.
11. Rist P.M., Chalmers J., Arima H., et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke. *Stroke.* 2013. № 44 (7). P. 1790-1795.
12. Satizabal C.L., Beiser A.S., Chouraki V., Chêne G., Dufouil C., Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 2016. № 11. 374 (6). P. 523-532.
13. Jellinger K.A. Pathogenesis and treatment of vascular cognitive impairment. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2014. № 4 (6). P. 471-490.
14. Madhusudhan S., Anitha A., Sharon Ruth. Cognitive deficits and alcohol dependence syndrome — a paradigm relationship ASEAN. *Journal of Psychiatry.* 2021. Vol. 5 (2). P. 01-07.
15. Тесленко О.О., Григорова А.О., Тесленко Н.І. Клініко-діагностичні особливості хронічної алкогольної енцефалопатії. *Карпатські читання*, 19–21 червня. Ужгород, 2014. С. 23.
16. Gerridzen I.J., Hertogh C.M., Depla M.F., Veenhuizen R.B., Verschuur E.M., Joling K.J. Neuropsychiatric symptoms in people with Korsakoff syndrome and other alcohol-related cognitive disorders living in specialized long-term care facilities: prevalence, severity, and associated caregiver distress. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2018. № 19 (3). P. 240-247.
17. Amanollahi M., Jameie M., Heidari A., et al. The Dialogue Between Neuroinflammation and Adult Neurogenesis: Mechanisms Involved and Alterations in Neurological Diseases. *Mol. Neurobiol.* 2023. № 60 (2). P. 923-959. doi: 10.1007/s12035-022-03102-z.
18. Barbosa-Silva M.C., Lima M.N., Battaglini D., et al. Infectious disease-associated encephalopathies. *Crit. Care.* 2021. № 25 (1). P. 236. doi: 10.1186/s13054-021-03659-6.
19. Chalmers R.A., Cervin M., Choo C., et al. Networks of inflammation, depression, and cognition in aging males and females. *Aging Clin. Exp. Res.* 2022. № 34 (10). P. 2387-2398. doi: 10.1007/s40520-022-02198-6.
20. Baune B.T., Ponath G., Gollidge J., et al. Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population — the MEMO-Study. *Neurobiol. Aging.* 2008. № 29. P. 937-944. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.003.

Отримано/Received 05.11.2023

Рецензовано/Revised 19.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.12.2023 ■

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) 068-00-10; <https://orcid.org/0000-0001-9036-2459>

Olena Venger, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: venger-ol@tdmu.edu.ua

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. Duve K.V. — research concept and design, collection of material, material processing, writing the text; Venger O.P. — writing and editing the text.

K.V. Duve, O.P. Venger

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

The relationship between cognitive functioning and syndromic characteristics and neuroimaging changes in patients with different types of encephalopathies

Abstract. Cognitive impairment can be a consequence of direct and indirect brain injury, hypoxia, edema, metabolic disorders, neurodegenerative processes, metabolic encephalopathies, electrolyte abnormalities, organ failure, the effects of pesticides, toxins, drugs, and infectious processes. The results are presented from the study on correlations between cognitive functioning and syndromic characteristics and neuroimaging changes in patients with chronic post-traumatic (CTE), chronic vascular (CVE), chronic alcohol-induced (CAIE) and post-infectious (PIE) encephalopathies. The data of 520 medical records of patients with CTE (n = 145), CVE (n = 145), CAIE (n = 102) and PIE (n = 128) were analyzed. Neuroimaging was performed using multislice computed tomography. Cognitive functions were examined

using the Montreal Cognitive Assessment. Statistical analysis of data was carried out with the help of computer software Microsoft Excel and Statistica 13.0. There was a probable relationship between cognitive functioning and extrapyramidal syndrome in patients with CVE; cognitive impairment and emotional lability disorder in patients with CAIE; cephalalgia syndrome, motor disorder syndrome and cerebellar ataxia syndrome in patients with PIE. In participants with CTE and CAIE, there was a significant correlation between cognitive functioning and ventricular enlargement; in patients with PIE — between cognitive functioning and the enlargement of the subarachnoid spaces.

Keywords: encephalopathies; syndromes; cognitive defect; neuroimaging changes

УДК 612.8-007:358

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.8.2023.1029>Белявський С.К.¹, Борисов Б.М.¹, Луценко В.І.², Трінус К.Ф.¹, Шипило Л.М.¹, Тріщинська М.А.³¹Київський міський клінічний госпіталь ветеранів війни, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка», м. Київ, Україна³Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Присінкові (вестибулярні) порушення при вибухових ураженнях: додаткові СИМПТОМИ

Резюме. Попередньо нами було показано, що в учасників АТО виявили виражені скарги на присінкові (вестибулярні) порушення, об'єктивне і суб'єктивне головокружіння, кінетоз. Усього обстежено 110 хворих, серед яких учасників АТО з легким травматичним ушкодженням мозку (ЛТУМ) було 65 (група АТО), осіб, які не були учасниками АТО, без ЛТУМ — 44 (група не-АТО). Опитувальник «Види запаморочень» використовували згідно з Міжнародним клінічним протоколом з присінкових порушень (запаморочень). Скарги на оптико-кінетичні порушення (оптокінетичний ністагм, ОКН) зустрічали в 43,08 % (27) хворих групи АТО і 15,91 % (7) хворих групи не-АТО, Ф-тест = 0,04, Т-тест = 0,0026. Отже, скарги на ОКН виявились специфічною рисою хворих із синдромом вибухового пошкодження. Скарги на нудоту зустрічали в 58,46 % (38) хворих групи АТО і 25,00 % (11) хворих групи не-АТО, Ф-тест = 0,38, Т-тест = 0,00035; отже, ця скарга наявна і кількісно більше виражена у хворих групи АТО, але не є притаманною саме хворим із ЛТУМ. Скарги на блювання зустрічали в 29,23 % (19) хворих групи АТО і 13,64 % (11) хворих групи не-АТО, Ф-тест = 0,055, Т-тест = 0,046; отже, ця скарга не є специфічною саме для хворих із ЛТУМ. Скарги на безпричинну тривогу зустрічали в 53,85 % (35) хворих групи АТО і 34,09 % (15) хворих групи не-АТО, Ф-тест = 0,75, Т-тест = 0,041; отже, ця скарга наявна і кількісно більш виражена у хворих групи АТО. Скарги на затьмарення зустрічали в 63,08 % (41) хворих групи АТО і 36,36 % (16) хворих групи не-АТО, Ф-тест = 0,98, Т-тест = 0,006; отже, ця скарга наявна і кількісно більше виражена в хворих групи АТО, але вона не є специфічною саме для хворих із ЛТУМ. Скарги на депресію й заніміння не відрізнялись вірогідно за використаними статистичними показниками. Виявлена низка кореляцій. ОКН: зі скотомами при мігренозних болях голови, кінетозами, десцендофобією і ніктофобією. Нудота: з інтенсивністю запаморочень, нападами блювання, затьмарень, мігренозними болями голови, прискоренням пульсу, кінетозами, ніктофобією, клаустрофобією. Блювання: з асцендофобією, мігренозними болями голови, прискоренням пульсу. Тривожність без причини: з порушенням координації рухів, депресією, затьмареннями, гіперакузією, метеочутливістю, асцендофобією. Депресія без причини: із суб'єктивним головокружінням, агорафобією, затьмареннями, занімінням, пульсуючими болями голови, метеочутливістю, надмірною чутливістю до магнітних полів, збільшенням частоти серцевих скорочень. Затьмарення: зі збільшенням ваги, об'єктивним головокружінням, ортостатикою і пульсуючим болем голови. Заніміння: із запамороченням і його інтенсивністю, агорафобією, асцендофобією, мігренозними болями голови і збільшенням частоти серцевих скорочень. Кореляції обговорені з погляду порушення присінкового стану.

Ключові слова: вибухова хвиля; присінок; оптикокінетичні порушення (миготіння); нудота; блювання; тривога

Вступ

Спостерігають зростання кількості хворих із синдромом вибухового пошкодження (СВП) протягом останнього сторіччя [5, 15]. Первинний СВП виникає внаслідок дії вибухової хвилі, що проходить через тіло. Вибухова хвиля найдуше пошкоджує органи, що заповнені повітрям. Так, вибух уражає легені, органи слуху, око, мозок і травний канал.

Вибухи викликали значну кількість легких травматичних ушкоджень мозку (лТУМ; mild traumatic brain injuries, mTBI). У російськомовній літературі відповідником ТБІ є «черепно-мозкова травма», термін громіздкий і невдалий, бо не буває травми мозку без травми черепа та шкірних покривів, більше того, вибухова хвиля не вражає кісток голови, тому автори пропонують буквальный переклад англійського терміна. Встановили, що близько 20 % (приблизно 300 000 осіб із 1,6 млн) військовослужбовців США, які перебували в Іраку й Афганістані, отримали лТУМ [6].

Попередньо нами було показано, що в учасників АТО виявили виражені скарги на присінкові (вестибулярні) порушення, хворі зі лТУМ (учасники АТО) пережили грубий стрес і ознаки порушення присінкового стану: скарги на об'єктивне й суб'єктивне головокружіння, кінетози відрізнялись кількісно та якісно, тобто притаманні учасникам АТО псевдоголовокружіння, клаустрофобія, десцендофобія відрізнялись тільки якісно, запаморочення, втрата свідомості, ортостатика, агорафобія вірогідно відрізнялись тільки кількісно, високий зріст хворих із лТУМ корелював зі скаргами на падіння кількісно й якісно. У статистичних дослідженнях важливо використовувати матричний критерій Фішера (Ф-тест) [1].

Водночас відомо, що присінкові порушення супроводжують додаткові симптоми: оптокінетичне порушення (оптокінетичний ністагм, ОКН; дискомфорт при миготінні перед очима), нудота, блювання, тривога і депресія без причини [2], затьмарення (короткочасне потемніння в очах) і заміління [18].

Метою даного дослідження було вивчення додаткових симптомів, що супроводжують присінкові порушення.

Матеріали та методи

Усього обстежено 110 хворих, серед яких учасників АТО з лТУМ було 65 (група АТО), осіб, які не були учасниками АТО і не мали лТУМ, — 44 (група

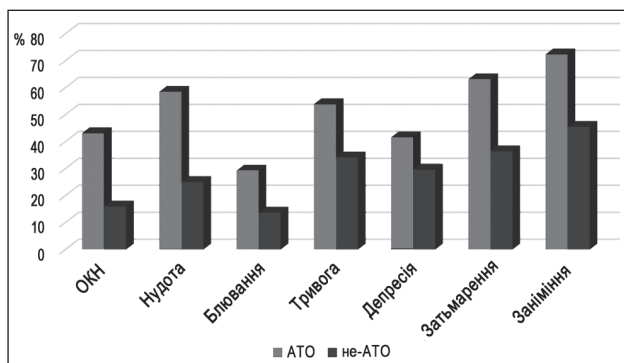


Рисунок 1. Симптоми, тісно пов'язані з присінковими порушеннями

не-АТО), групи були порівнянними за віком, статтю, зростом, вагою, хворі практично не мали хронічних захворювань.

Для уточнення скарг використали опитувальник «Типи запаморочень» відповідно до Міжнародного клінічного протоколу з присінкових порушень (запаморочень) [18]. Статистика: використали стандартний набір Excel для Windows. Для отримання кількісної різниці досліджено несиметричний двобічний критерій Стьюдента (Т-тест), для якісної — матричний критерій Фішера.

Результати

Скарги на симптоми, тісно пов'язані з присінковими порушеннями, візуалізовані на рис. 1, а вірогідність різниць подана в табл. 1.

Скарги на ОКН зустрічали в 43,08 % (27) хворих у групі АТО і 15,91 % (7) хворих у групі не-АТО, Ф-тест = 0,04, Т-тест = 0,0026; тобто за цією скаргою ми маємо справу з двома якісно різними групами. Отже, скарги на ОКН виявились специфічною рисою хворих із синдромом вибухового пошкодження.

Скарги на нудоту зустрічали в 58,46 % (38) хворих у групі АТО і 25,00 % (11) хворих у групі не-АТО, Ф-тест = 0,38, Т-тест = 0,00035; отже, ця скарга наявна і кількісно більше виражена у хворих групи АТО, але вона не є притаманною саме хворим із лТУМ.

Скарги на блювання зустрічали в 29,23 % (19) хворих групи АТО і 13,64 % (11) хворих групи не-АТО, Ф-тест = 0,055, Т-тест = 0,046; отже, ця

Таблиця 1. Симптоми, тісно пов'язані з присінковими порушеннями: вірогідність різниці

Параметр	АТО		не-АТО		Ф-тест	Т-тест
	%	n	%	n		
ОКН	43,08	27	15,91	7	0,04	0,0026
Нудота	58,46	38	25	11	0,38	0,00035
Блювання	29,23	19	13,64	6	0,055	0,046
Тривога	53,85	35	34,09	15	0,75	0,041
Депресія	41,54	27	29,55	13	0,62	0,20
Затьмарення	63,08	41	36,36	16	0,98	0,006
Заміління	58,46	38	45,45	20	0,91	0,19

скарга наявна і кількісно більше виражена у хворих групи АТО, але вона не є специфічною саме для хворих із ЛТУМ.

Скарги на тривогу без причини зустрічали в 53,85 % (35) хворих групи АТО і 34,09 % (15) хворих групи не-АТО, Ф-тест = 0,75, Т-тест = 0,041; отже, ця скарга наявна і кількісно більше виражена у хворих групи АТО, але не є притаманною саме хворим із ЛТУМ.

Скарги на затьмарення зустрічали в 63,08 % (41) хворих групи АТО і 36,36 % (16) хворих групи не-АТО, Ф-тест = 0,98, Т-тест = 0,006; отже, ця скарга присутня і кількісно більше виражена у хворих групи АТО, але вона не є специфічною саме для хворих із ЛТУМ.

Скарги на депресію та заніміння не відрізнялись вірогідно за використаними статистичними показниками.

Кореляції

ОКН: зі скотомами при інтенсивних болях голови ($r = 0,31$) і фотофобіями ($r = 0,32$), кінетозами ($r = 0,37$), десцендофобією (дискомфорт при русі донизу, хворий потребує підтримки, $r = 0,32$) і ніктофобією (дискомфорт у сутінках і темряві, $r = 0,52$).

Нудота: з інтенсивністю запаморочень ($r = 0,45$), нападами блювання ($r = 0,54$), затьмаренням ($r = 0,39$), болями голови ($r = 0,39$), регулярними ($r = 0,36$), інтенсивними ($r = 0,34$), до нудоти ($r = 0,39$), з фонофобіями ($r = 0,32$), прискоренням пульсу ($r = 0,35$), кінетозами ($r = 0,38$), ніктофобією ($r = 0,43$), клаустрофобією ($r = 0,42$).

Блювання: з асцендофобією (дискомфорт при русі догори, не пов'язаному з фізичними навантаженнями, хворий потребує підтримки, $r = 0,48$), інтенсивними болями голови ($r = 0,35$), пульсуючими ($r = 0,31$), до блювання ($r = 0,50$), з прискоренням пульсу ($r = 0,39$).

Тривожність без причини: з порушенням координації рухів ($r = 0,41$), депресією без причини ($r = 0,47$), затьмаренням ($r = 0,31$), вушним шумом із гіперакузією (дратують зовнішні звуки, $r = 0,38$), метеочутливістю ($r = 0,31$), асцендофобією ($r = 0,40$).

Депресія без причини: із суб'єктивним головокружінням (скарги, що хворий рухається сам, відчуває неіснуючий рух, $r = 0,35$), агорафобією (дискомфорт на базарі, відкритій площі, в юрбі, супермаркет-синдром, $r = 0,32$), затьмаренням ($r = 0,32$), занімінням ($r = 0,39$), пульсуючим болем голови ($r = 0,42$), метеочутливістю ($r = 0,32$), надмірною чутливістю до магнітних полів ($r = 0,35$), збільшенням частоти серцевих скорочень ($r = 0,43$).

Затьмарення: зі збільшенням ваги ($r = 0,33$), об'єктивним головокружінням ($r = 0,31$), ортостатикою ($r = 0,34$) і пульсуючим болем голови ($r = 0,31$).

Заніміння: із запамороченням ($r = 0,35$), інтенсивним запамороченням ($r = 0,32$), агорафобією ($r = 0,47$), асцендофобією ($r = 0,36$), інтенсивними ($r = 0,42$), латералізованими ($r = 0,54$) болями голови з пульсуючими тейхопсіями (світлі ламані лінії, фортифікаційні спек-

три, $r = 0,37$), вестибулярною ауурою ($r = 0,34$) і фотофобією ($r = 0,37$), до блювання ($r = 0,47$), збільшенням частоти серцевих скорочень ($r = 0,39$).

Обговорення

ОКН характерне для ЛТУМ, воно відоме в літературі також як мерехтливе чи миготливе головокружіння (flicker vertigo), що іноді називають ефектом Бучі (за ім'ям першовідкривача). Це «дисбаланс активності клітин мозку, викликаний впливом низькочастотного мерехтіння (чи спалаху) яскравого світла». До симптомів належать дезорієнтація, запаморочення, втрата контролю над моторними функціями і нудотний ефект [4]. В огляді літератури, присвяченому миготливій хворобі, Маньковською та співавт. (2022) показано, що мерехтіння може викликати головні болі й мігрені, епілептичні судоми, фотогенну епілепсію. Також виявлено, що миготіння призводять до активації пам'яті в зонах кори мозку, пов'язаних з увагою (ВА10 і дорсолатеральною префронтальною корою) при короткочасній дії миготіння, а при тривалому миготінні — активації зон, що відповідають премоторній (ВА6) і моторній (ВА4) зонам, як ефект планування руху і підготовки до руху [11]. З цього погляду наші дані, виявлені в хворих із ЛТУМ щодо кореляції ОКН зі скотомами при інтенсивних болях голови та фотофобіями, відповідають даним літератури, що мерехтіння викликають напади мігрені, а кореляції з кінетозами, десцендофобією та ніктофобією збігаються зі знахідками, що мерехтіння порушують координацію рухів унаслідок порушень просторової орієнтації. Новизною наших результатів є особливість контингенту потерпілих унаслідок вибухової травми.

Напади нудоти й блювання, типові для багатьох захворювань, траплялись частіше у хворих із ЛТУМ. Блювання — це мимовільне несвідоме видалення вмісту шлунка через рот. Нудота — це неприємне відчуття бажання блювати чи наближення нападу блювання. При хронічному захворюванні воно може відбуватися хвилеподібно і не завжди супроводжуватися блюванням. В англомовній літературі окремо виділяють ще відригування — це процес блювання, але без фактичного вигнання будь-якого вмісту шлунка (спазми поверхневих м'язів живота) [12]. Згідно з літературними даними, хеморецепторна тригерна зона (chemoreceptor trigger zone, CTZ) для блювання, також широко відома як ділянка постrema (area postrema, AP), розташована всередині дорсальної поверхні довгастого мозку, на дні четвертого шлуночка головного мозку. CTZ містить рецептори, що виявляють блювотні агенти в крові та передають інформацію до центру блювання, що відповідає за викликання блювотного рефлексу. Нудоту й блювання, що спричинені хіміотерапією (Chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV), викликають радіація та інші хіміотерапевтичні засоби, що провокують вивільнення серотоніну (5HT-3) зі стінки травного каналу і, отже, стимулюють рецептори 5HT-3 у CTZ. Тому були розроблені фармакологічні

антагоністи рецепторів 5HT-3 у тригерній зоні хеморецепторів для пригнічення й запобігання CINV. Одним з таких агентів є ондансетрон, селективний антагоніст рецепторів серотоніну, один із чотирьох схвалених Адміністрацією ліків і харчових продуктів США (FDA) препаратів цього класу, що використовують для лікування нудоти й блювання. Він діє центрально на CTZ в AP і периферично [10]. Нудоту й блювання можуть викликати декілька механізмів, зокрема: 1) токсини/ліки/бактерії/віруси/грибки, що потрапляють у просвіт травного каналу і згодом опосередковано стимулюють блювотні ядра стовбура мозку, розташовані в дорсальному вагусному комплексі, через вивільнення місцевих блювотних нейромедіаторів у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту і подальшу активацію відповідних рецепторів, присутніх у блукаючих і/або черевних нервах; 2) токсичні агенти/ліки чи інфекційні організми, що системно потрапляють в організм і можуть впливати безпосередньо на блювотні ядра дорсального вагусного комплексу в стовбурі мозку; 3) патології шлунково-кишкового тракту, що стимулюють вагусні аференти чи інші вісцеральні органи (наприклад, серцеві), а також стимулюють вісцеральні аференти; 4) емоційні й когнітивні стимули в центральній нервовій системі, включно з корою головного мозку і лімбічною системою; 5) порушення вестибулярних ядер і мозочка при захитуванні [20]. Щодо останнього пункту помічено, що собаки з видаленими лабіринтами перестають реагувати на введення еметиків [13]. Аналіз літератури показав, що присінок — найбільш чутливий орган щодо неорганічних [14] і органічних сполук [7]. Багато промислових отрут призводять до порушення присінкового стану в концентраціях, які не впливають на будь-які інші функції організму. Хімічні відновники підвищують чутливість присінка, окисники — знижують [17]. Механізм формування даної реакції розкрито в дослідженнях присінка хробаків *Hermissenda crassicornis*. Перфузія волоскових клітин статистично цього хробака відновниками підвищує жорсткість волосків, цилій, окисниками — знижує. В обох випадках змінюється характер механоелектричного перетворення [16]. Чутливість волоскових клітин до змін редокс-потенціалу на 2–5 порядків вища, ніж будь-яких інших тканин організму [8]. Найвні дані показують, що присінок додатково виконує роль датчика метаболізму в організмі. З цього погляду стає зрозуміло однаковість симптомів кінетозу та інтоксикації. Наші дані показують, що у хворих із лТУМ нудота корелює з кінетозами. Кінетоз, або хвороба руху, являє собою надмірне присінкове подразнення [3], тоді як вибухова хвиля навіть невеликої інтенсивності виявляється для наших обстежених потерпілих зашкальним стимулом для присінка, призводячи до підвищення частоти нудоти й блювання.

Тривожність без причини в наших пацієнтів корелювала з порушенням координації рухів та іншими симптомами, характерними для присінкових порушень. У літературі кореляцію між порушенням присінкового стану і тривогою відмітили в хворих із

доброякісним позиційним пароксизмальним головокружінням (ДППГ), хворобою Мен'єра, одностороннім парезом присінка і центральними вестибулопатіями [2].

Депресія без причини в наших пацієнтів корелює із суб'єктивним головокружінням та іншими скаргами, типовими для присінкових порушень. Це збігається з літературними даними, що депресію часто зустрічали у хворих із мігренозним головокружінням і хворобою Мен'єра та дещо рідше — при ДППГ і вестибулярному невриті [19].

Затьмарення в наших потерпілих корелювало з об'єктивним головокружінням, ортостатикою та збільшенням ваги. У літературі вестибулярні синкопе розглядають з погляду взаємодії задньої порції латерального і медіального присінкових ядер із життєво важливими вегетативними ядрами [9].

Заніміння корелювало із запамороченням, інтенсивністю запаморочення, порушеннями просторової орієнтації та симптомами присінкової мігрени. У цілому слід зазначити, що виявлені кореляції свідчать про факт причетності названих симптомів до присінкових порушень, зокрема в потерпілих унаслідок вибухової травми.

Висновки

1. Скарги на ОКН, окрім скарг на головокружіння, виявились специфічною рисою хворих із синдромом вибухового пошкодження.

2. ОКН, напади нудоти, блювання, тривога та депресія без причини, затьмарення і заніміння корелюють між собою та з головокружінням і запамороченням.

3. Скарги на ОКН, напади нудоти, блювання, тривога і депресія без причини, затьмарення і заніміння слід розглядати як симптоми порушення присінкового стану.

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 дискусії та висновків; *Борисов Б.М.* — керівництво проведенням роботи, розробка дизайну обстеження, вибір критеріїв статистичних розрахунків, обговорення результатів і формування висновків; *Луценко В.І.* — визначення мети і завдань дослідження, обговорення результатів і формуванні висновків; *Трінус К.Ф.* — розробка дизайну обстеження, обстеження хворих, статистичні розрахунки, обговорення результатів; *Трищинська М.А.* — розробка дизайну обстеження, підбір методів обстеження хворих, вибір критеріїв статистичних розрахунків, обговорення результатів і формування висновків; *Шипіло Л.М.* — керівництво проведенням роботи, підбір хворих, розробка дизайну обстеження, вибір критеріїв статистичних розрахунків, обговорення результатів і формування висновків.

Список літератури

1. Трінус К. Присінкові (вестибулярні) порушення при вибухових ураженнях. Роль соматотропного гормону. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2023. Т. 19. № 5. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.19.5.2023.1013>.
2. Bayat A., Hoseinabadi R., Saki N., Sanayi R. Disability and Anxiety in Vestibular Diseases: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2020 Nov. 12(11). e11813. doi: [10.7759/cureus.11813](https://doi.org/10.7759/cureus.11813) PMID: PMC7781499. PMID: 33409058.
3. Bertolini G., Straumann D. Moving in a Moving World: A Review on Vestibular Motion Sickness. *Front. Neurol*. 2016. 7. 14. doi: [10.3389/fneur.2016.00014](https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00014). PMID: PMC4753518. PMID: 26913019.
4. Clarence E. Rash. Awareness of Causes and Symptoms of Flicker Vertigo Can Limit Ill Effects. *Human Factors and Aviation Medicine*. 2004. Vol. 51. № 2. 1-6. https://flightsafety.org/hf/hf_mar-apr04.pdf.
5. Greer N., Sayer N., Kramer M. et al. Prevalence and Epidemiology of Combat Blast Injuries from the Military Cohort 2001–2014. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US), 2016 Feb. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447477>.
6. Hoge C.W., Goldberg H.M., Castro C.A. Care of war veterans with mild traumatic brain injury—flawed perspectives. *N. Engl. J. Med*. 2009. 360. 1588-1591. PMID: 19369664. doi: [10.1056/NEJMp0810606](https://doi.org/10.1056/NEJMp0810606).
7. Ishikawa S., Ozawa H., Aoki S., Miyata M. Disturbed balance in chronic organophosphate intoxication. Vestibular and visual control on posture and locomotion equilibrium. 7th Int. Symp. Int. Soc. Postulography. Igarashi M., Black F.O. (Eds.). Basel: Karger, 1985. 295-301.
8. Karlin A. Chemical modification of the active site of the acetylcholine receptor. *Gen. Physiol*. 1969. Vol. 54. № 1. Pt 2. 245-254. PMID: 19873644. PMID: PMC2225893. DOI: [10.1085/jgp.54.1.245](https://doi.org/10.1085/jgp.54.1.245).
9. Kwon H., Kwon E., Kim H.-J., Choi J.-Y., Kim J.-S. Vestibular syncope: clinical characteristics and mechanism. *Ann. Clin. Transl. Neurol*. 2022 Oct. 9(10). 1616-1625. Published online 2022 Sep 2. doi: [10.1002/acn3.51661](https://doi.org/10.1002/acn3.51661). PMID: PMC9539380. PMID: 36056529.
10. MacDougall M.R., Sharma S. Physiology, Chemoreceptor Trigger Zone. PMID: 30725818. Bookshelf ID: NBK537133. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537133>.
11. Mankowska N.D., Grzywinska M., Winklewski P.J., Marcinkowska A.B. Neuropsychological and Neurophysiological Mechanisms behind Flickering Light Stimulus Processing. *Biology*. 2022. 11(12). 1720; <https://doi.org/10.3390/biology11121720>.
12. Mitchelson F.J. Emesis. In: Offermanns S., Rosenthal W. (eds) *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008. https://doi.org/10.1007/978-3-540-38918-7_161. Print ISBN 978-3-540-38916-3. Online ISBN 978-3-540-38918-7.
13. Money K.E., Cheung B.S. Another function of the inner ear: facilitation of the emetic response to poisons. *Aviat. Space Environ. Med*. 1983. Vol. 54. № 3. 208-211. PMID: 6847555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6847555>.
14. Ozawa H., Ishikawa S., Mukuno K. Balance study of methyl mercury poisoning. Vestibular and visual control on posture and locomotor equilibrium: 7th Int. Symp. Int. Soc. Postulography, Igarashi M., Black F.O. (eds.). Basel: Karger, 1985. 302-308.
15. Scherer M.R., Schubert M.C. Traumatic brain injury and vestibular pathology as a comorbidity after blast exposure. *Phys. Ther*. 2009. 89(9). 1-13. PMID: 19628578. DOI: [10.2522/ptj.20080353](https://doi.org/10.2522/ptj.20080353). Epub 2009 Jul 23.
16. Stommel F.W., Stephens R.E., Alkon D.L. Motile statocyst cilia transmit rather than directly transduce mechanical stimuli. *Cell. Biol*. 1980. Vol. 87. 652-662. PMID: 7211078. doi: [10.1083/jcb.87.3.652](https://doi.org/10.1083/jcb.87.3.652).
17. Tham R., Bunnfors I., Eriksson B., Larsby B., Lindgren S., Ödkvist L.M. Vestibulo-ocular disturbances in rats exposed to organic solvents. *Acta Pharmacol. Toxicol*. 1984. Vol. 54. 58-63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1984.tb01895.x>.
18. Trinus K.F., Claussen C.-F. International Clinical Protocol on Vestibular Disorders (Dizziness). *Neurootology Newsletter*. 2016. Vol. 10. № 1. ISSN 1023-6422; Трінус К.Ф., Клауссен К.Ф. Міжнародний клінічний протокол з присінкових порушень (запаморочень). *Східно-європейський неврологічний журнал*. 2015. № 4. 4-47. http://nbuv.gov.ua/UJRN/cenj_2015_4_3.
19. Yuan Q., Yu L., Shi D., Ke X., Zhang H. Anxiety and Depression Among Patients With Different Types of Vestibular Peripheral Vertigo. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Feb. 94(5). e453. Published online 2015 Feb 6. doi: [10.1097/MD.0000000000000453](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000453). PMID: PMC4602710. PMID: 25654382.
20. Zhong W., Shahbaz O., Teskey G., Beever A., Kachour N., Venketaraman V., Darmani N.A. Mechanisms of Nausea and Vomiting: Current Knowledge and Recent Advances in Intracellular Emetic Signaling Systems. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. 22(11). 5797. <https://doi.org/10.3390/ijms22115797>.

Отримано/Received 27. 10.2023

Рецензовано/Revised 01. 12.2023

Прийнято до друку/Accepted 08. 12.2023 ■

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. Kolomyichenko 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>
 L.M. Shipilo, Kyiv City Clinical Hospital for War Veterans, Kyiv, Ukraine
 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>

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

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

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

²State Institution "Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomiychenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Vestibular disorders in blast injuries: additional symptoms

Abstract. Previously, we showed that Anti-Terrorist Operation (ATO) participants had significant complaints of vestibular disturbances, objective and subjective vertigo, kinetosis. One hundred and ten patients were examined, including 65 participants of ATO with mild traumatic brain injury (mTBI), 44 non-ATO without mTBI. The questionnaire "Types of dizziness" was used according to the International Clinical Protocol for Vertigo Disorders (Dizziness). Complaints of optokinetic nystagmus (OKN) were found in 27 (43.08 %) ATO and 7 (15.91 %) non-ATO patients, F-test = 0.04, T-test = 0.0026. Thus, complaints of OKN turned out to be a specific feature of patients with blast injury syndrome. Complaints of nausea were detected in 38 (58.46 %) ATO and 11 (25.00 %) non-ATO patients, F-test = 0.38, T-test = 0.00035, indicating that this complaint is present and quantitatively more pronounced in ATO patients, but it is not specific for patients with mTBI. Complaints of vomiting were found in 19 (29.23 %) ATO and 11 (13.64 %) non-ATO patients, F-test = 0.055, T-test = 0.046, showing that this complaint is not typical for patients with mTBI. Complaints of anxiety without a reason were detected in 35 (53.85 %) ATO and 15 (34.09 %) non-ATO patients, F-test = 0.75, T-test = 0.041. Thus, this complaint is present and quantitatively more significant in ATO patients. Complaints of blackout were found in 41 (63.08 %) ATO

and 16 (36.36 %) non-ATO patients, F-test = 0.98, T-test = 0.006, demonstrating that this complaint is present and quantitatively more pronounced in ATO patients, but it is not specific for patients with mTBI. Complaints of depression and numbness did not differ reliably according to the statistical indicators used. There were certain correlations. OKN: with scotomas in migraine headaches, kinetoses, descendophobia, and nyctophobia. Nausea: with severity of dizziness, vomiting episodes, blackouts, migraine headaches, increased heart rate, kinetoses, nyctophobia, claustrophobia. Vomiting: with ascendophobia, migraine headaches, increased heart rate. Anxiety without a reason: with impaired movement coordination, depression, blackouts, hyperacusis, weather sensitivity, ascendophobia. Depression without a reason: with subjective vertigo, agoraphobia, blackouts, numbness, throbbing headaches, weather sensitivity, electromagnetic hypersensitivity, increased heart rate. Blackouts: with weight gain, objective vertigo, orthostatic and throbbing headache. Numbness: with dizziness and its severity, agoraphobia, ascendophobia, migraine headaches and increased heart rate. Correlations are discussed from the point of view of vestibular dysfunction.

Keywords: blast wave; vestibulum; optokinetic nystagmus (flickering); nausea; vomiting; anxiety

Увага, концентрація та обробка інформації після перенесеної травми головного мозку

Резюме. Цей огляд підготовлений на основі наукової та професійної інформації, поданої Evidence Based Review of Acquired Brain Injury (ERABI) 2022 року щодо покращення результатів реабілітаційного періоду в пацієнтів із середніми й тяжкими травмами головного мозку (traumatic brain injury, ЧМТ). Відомо, що в пацієнтів з ЧМТ виникають когнітивні порушення, і перш за все дефіцит уваги, що часто проявляється під час щоденної рухової активності й пов'язаний зі зовнішньою швидкістю обробки інформації, відволіканням, нездатністю утримувати увагу й труднощами її переключення. ERABI розглядає немедикаментозні й фармацевтичні втручання, які можуть мати користь для поліпшення уваги, концентрації та обробки інформації після набуті середньої та тяжкої травми головного мозку. Серед фармацевтичних втручань вивчався вплив донепезилу, метилфенідату, бромокриптину, ривастигміну, амантадину, декстроамфетаміну, Церебролізину й гіпербаричної кисневої терапії. Під час аналізу багатьох досліджень було виявлено, що тільки Церебролізін є ефективною терапією, яка може покращити функцію уваги в осіб із середньою і тяжкою ЧМТ (рівень доказовості 1b). У відкритому дослідженні за участю пацієнтів з ЧМТ Alvarez et al. (2003) було показано, що використання Церебролізину значно покращує біоелектричну активність мозку, увагу, пам'ять і рівень свідомості. У дослідженні Roop et al. (2020) призначення Церебролізину покращувало результати тесту на кольорове сприйняття і показники за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS). У метааналізі Vester et al. (2021) також була підтверджена ефективність і безпека Церебролізину в осіб із середньою і тяжкою ЧМТ. Усі ці дані свідчать про те, що Церебролізін може бути ефективною нейропротекторною терапією з відчутними когнітивними перевагами для осіб, які живуть з набутими травмами головного мозку.

Ключові слова: ERABI; середня і тяжка травма головного мозку; увага; концентрація; обробка інформації; Церебролізін

Згідно з доказовим оглядом з реабілітації пацієнтів після середньої та тяжкої травми головного мозку (Evidence Based Review of Acquired Brain Injury, ERABI), набута травма головного мозку (acquired brain injury, ЧМТ) — це пошкодження мозку, яке виникає після народження і не пов'язане з уродженими порушеннями, вадами розвитку або процесами, які прогресивно пошкоджують мозок. ЧМТ — це загальний термін, який охоплює травматичну й нетравматичну етіологію. До травматичних причин належать дорожньо-транспортні пригоди, падіння, напади, вогнепальні поранення й спортивні травми (traumatic brain injury); нетравматичними є пухлини (тільки доброякісні/менінгіома), аноксія, субарахноїдальний крововилив (невогнищевий), менінгіт, енцефаліт/енцефалопатія (вірусний, бактеріальний, медикаментозний, печінковий) і субдуральна гематома.

Тяжкість травми головного мозку визначається за допомогою показників коматозного стану за шкалою

Глазго (GCS), тривалості втрати свідомості (LOC) і посттравматичної амнезії (PTA). Залежно від цих показників її класифікують на легку, середню, тяжку і дуже тяжку травму. Для легкої травми головного мозку характерний показник за GCS 13–15 балів, LOC < 15 хвилин, PTA < 1 години; для середньої — GCS 9–12 балів, LOC < 6 годин, PTA 1–24 години; для тяжкої — GCS 3–8 балів, LOC 6–48 годин, PTA 1–7 днів; для дуже тяжкої — GCS не визначено, LOC > 48 годин, PTA > 7 днів.

У пацієнтів, які перенесли середню й тяжку травму головного мозку, виникають когнітивні порушення, і перш за все дефіцит уваги, концентрації та обробки інформації. Увага — здатність людини відбирати інформацію з безлічі доступних сенсорних сигналів, фільтруючи при цьому неважливу інформацію. У роботі E.I. Knudsen виявлено, що вона має чотири компоненти: робочу пам'ять, конкурентний відбір, чутливий контроль зверху вниз і автоматичну фільтрацію важли-

вих стимулів. Механізми уваги відбирають інформацію, яка отримує доступ до робочої пам'яті, де вона детально аналізується, дозволяючи людині приймати рішення і планувати дії щодо цієї інформації.

Клінічна модель уваги, запропонована Sohlberg і Mateer (2001), ґрунтується на дефіциті уваги, який відчувають люди з ЧМТ, і включає п'ять компонентів: сфокусовану увагу, стійкість уваги, вибіркочу увагу, переключення уваги й розподілену увагу. Сфокусована увага стосується реакції на окремі зорові, слухові або тактильні стимули (наприклад, біль, температура). Стійкість уваги — це здатність підтримувати послідовну поведінкову реакцію під час безперервної та повторюваної діяльності, що включає пильність у робочу пам'ять. Вибіркова увага — здатність ігнорувати несуттєві або відволікаючі стимули, вона включає «свободу від відволікання». Переключення уваги — здатність змінювати фокус уваги й переключатися між завданнями, які мають різні когнітивні вимоги, а також контролювати, яка інформація буде оброблятися. Розподілена увага — здатність реагувати на кілька одночасних завдань.

Дефіцит уваги є найпоширенішою і найбільш виразливою проблемою для людей з ЧМТ. Він часто проявляється під час щоденної рухової активності і пов'язаний зі сповільненою швидкістю обробки інформації, відволіканням, нездатністю утримувати увагу й труднощами її переключення. Люди з ЧМТ демонструють значні порушення порівняно з контрольною групою населення. Так, у роботі A.R. Dutoy et al. (2015) було встановлено, що пацієнти з ЧМТ мають проблеми зі швидкістю виконання завдань на обробку інформації. У дослідженні P.M. Dockree et al. (2006) показано, що в цих пацієнтів підвищений рівень помилок в експериментах на стійкість уваги. Повільніший час реакції та підвищені розумові зусилля при виконанні завдань на уважність були продемонстровані в роботі P. Azouvi et al. (2004). У нещодавньому систематичному огляді й метааналізі J.A. Walz et al. (2021) було виявлено, що в осіб із ЧМТ значно порушена зорова увага, зокрема здатність розподіляти увагу при використанні її низхідного контролю за допомогою вказівки напрямку, а також є труднощі з відключенням уваги від неправильної просторової вказівки.

З метою поліпшення уваги, концентрації та обробки інформації в пацієнтів з ЧМТ клініцистами й дослідниками ERABI були оцінені ефективність і безпека багатьох немедикаментозних і фармакологічних втручань у ретроспективних і проспективних дослідженнях, що дозволило виділити ті, які мають користь і відповідають критеріям доказової медицини.

З *немедикаментозних втручань* розглядалися тренування і практика, тренування з подвійним завданням, технологічні втручання (комп'ютерні технології та повторювані завдання в середовищі віртуальної реальності), програми тренування уваги, музична терапія, танцювальна терапія, лікування за допомогою тварин і методи стимуляції мозку (транскраніальна стимуляція

постійним струмом, повторна магнітна транскраніальна стимуляція (rTMS), транскраніальна фотобіомодуляційна терапія).

Було доведено, що серед *немедикаментозних втручань* ефективними є такі:

- тренування з подвійним завданням поліпшує показники виконання завдань на увагу порівняно з неспецифічним/узагальненим тренуванням (рівень доказовості 2);

- комп'ютерна програма перепідготовки уваги може поліпшити увагу в осіб з ЧМТ порівняно з тренуванням пам'яті або рекреаційними комп'ютерними програмами (рівень доказовості 2);

- повторювані завдання в середовищі віртуальної реальності ефективно поліпшують увагу і концентрацію в осіб з ЧМТ (рівень доказовості 2);

- тренування процесів уваги може поліпшити функціонування уваги в людей з ЧМТ (рівень доказовості 1a). Управління часовим тиском може поліпшити продуктивність уваги та швидкість обробки інформації (рівень доказовості 2);

- тренінги з управління цілями ефективно допомагають тим, хто страждає від ЧМТ, навчитися керувати життєвими цілями завдяки поліпшенню уваги (рівень доказовості 2), і тренінги з усвідомленості можуть бути корисними для людей з ЧМТ з точки зору уваги, однак тривалість впливу потрібно ретельно зважити (рівень доказовості 2);

- нейром'язова музична терапія може призвести до змін у функціональній нейропластичності, поліпшуючи когнітивні функції, такі як увага, у людей із середньою та тяжкою ЧМТ; однак необхідні подальші дослідження (рівень доказовості 1a);

- лікування за допомогою тварин (анімотерапія) може поліпшити увагу і концентрацію в осіб із ЧМТ (рівень доказовості 1b);

- транскраніальна стимуляція постійним струмом (tDCS) може бути ефективною для усунення дефіциту уваги в поєднанні з комп'ютерним навчанням у людей з ЧМТ (рівень доказовості 1b).

Серед фармакологічних втручань для поліпшення уваги пацієнтів з ТВІ оцінювалася ефективність лікування такими препаратами: донепезилом, метилфенідатом, бромкриптином, ривастигміном, амантадином, декстроамфетаміном, Церебрولیзином, а також гіпербаричної кисневої терапії.

Донепезил — це інгібітор ацетилхолінестерази центральної дії, показаний для лікування деменції (Traeger et al., 2020) і хвороби Альцгеймера (Cacabelos, 2007). Він є корисним при афазії після інсульту, може сприяти значному поліпшенню швидкості обробки інформації, уваги, пам'яті, обізнаності й функціональних здібностей у людей, які живуть з ЧМТ (Swenson et al., 2021). Оскільки дані свідчать про те, що холінергічна дисфункція може сприяти стійкому когнітивному дефіциту в людей після ЧМТ, при зниженні холінергічної функції очікується поліпшення уваги, пам'яті та інших аспектів пізнання, пов'язаних з ацетилхоліновою системою (Arciniegas, 2003).

У дослідженні Zhang et al. (2004) було продемонстровано, що після завершення лікування донепезилом в обох групах не було суттєвих відмінностей між групами за будь-якими показниками уваги. Khateb et al. (2005) виявили, що після лікування донепезилом люди значно краще виконували тести на розподілену увагу; однак 4 з 15 учасників припинили лікування через негативні побічні ефекти. У дослідженні Campbell et al. (2018) не було виявлено значного впливу донепезилу на будь-які показники когнітивних функцій, включно з увагою.

На цій підставі ERABI зробила такий висновок: **існують суперечливі докази рівня 1b (позитивні) та рівня 2 (негативні), що донепезил може поліпшувати увагу порівняно з плацебо після ЧМТ.**

Метилфенідат — стимулятор центральної нервової системи, який пригнічує зворотне захоплення дофаміну й норадреналіну, що призводить до підвищення дофамінергічної активності. Він використовується для лікування синдрому дефіциту уваги й гіперактивності у дітей і дорослих (Cândido et al., 2021), для лікування розумової втоми й поліпшення когнітивних функцій у людей, які живуть з ЧМТ (Levin et al., 2019). Що стосується безпеки препарату, то в клінічних дослідженнях не було виявлено жодних серйозних побічних ефектів (Godfrey, 2009). Однак є невелика кількість повідомлень про побічні ефекти в осіб, які приймають метилфенідат, тому вкрай важливим є відповідне дозування (Barnett & Reid, 2020).

Різноманітні дослідження з різними режимами дозування та різною тривалістю виявили позитивні ефекти метилфенідату в осіб з ЧМТ (Gualtieri & Evans, 1988; Whyte et al., 1997; Zhang & Wang, 2017). Однак інші дослідження, які вивчали вплив метилфенідату, не виявили суттєвих відмінностей порівняно з плацебо в показниках уваги, швидкості обробки інформації або навчання (Dumowski et al., 2017; Kim et al., 2006; Speech et al., 1993). Потенційне пояснення цих суперечливих результатів пропонують Willmott et al. (2013), які припускають, що реакція людей на метилфенідат залежить від їхнього генотипу. Зокрема, особи, які мають алель метіоніну (Met) у гені катехол-О-метилтрансферази (COMT), мають більшу реакцію на метилфенідат порівняно з особами, які мають алель валіну (Val). Хоча носії як Met/Met, так і Val/Val гірше виконували різні завдання на увагу порівняно зі здоровими людьми, носії Met/Met демонстрували більше поліпшення в стратегічному контролі уваги, ніж носії Val/Val (Jenkins et al., 2019).

Висновок ERABI: **існують суперечливі докази рівня 1a щодо ефективності метилфенідату після травми головного мозку для поліпшення уваги в осіб після ЧМТ. Також існують докази рівня 1b, що особи, які мають алель Met, можуть бути більш чутливими до метилфенідату, ніж особи без алеля Met, коли йдеться про популяцію ЧМТ.**

Бромокриптин є дофамінергічним агоністом, який здійснює свої ефекти переважно через зв'язування D2-рецепторів (Whyte et al., 2008). Припускають, що дофамін є важливим нейромедіатором для префронтальної функції (McDowell et al., 1998). Агоністи дофаміну, такі

як бромокриптин, використовувалися для лікування осіб з ЧМТ, які перебувають у мінімально притомному стані (Passler & Riggs, 2001), а також для поліпшення когнітивних функцій в осіб з ЧМТ (Frenette et al., 2012).

Вплив бромокриптину на когнітивні функції в осіб з ЧМТ вивчався у двох рандомізованих контрольованих дослідженнях (McDowell et al., 1998; Whyte et al., 2008). У дослідженні McDowell (1998) низькі дози бромокриптину (2,5 мг на день) поліпшували функціонування при виконанні тестів виконавчого контролю, включаючи подвійне завдання, тест на прокладання маршруту, тест Струпа, Вісконсинський тест на сортування карток і контрольовану усну асоціацію слів. Однак пізніше дослідження Whyte et al. (2008) виявило, що бромокриптин мало впливає на увагу. Крім того, було відзначено, що кілька учасників відчули помірні або сильні ефекти препарату і відмовилися від участі в дослідженні або були виведені з нього.

Усе це дозволило ERABI зробити висновок, що **існують суперечливі докази (рівень 1b і 2) щодо того, чи поліпшує бромокриптин виконання завдань на увагу порівняно з плацебо в осіб після ЧМТ.**

Церебролізін продемонстрував нейропротективну й нейротрофічну дію та поліпшив когнітивну діяльність у людей похилого віку. Також Церебролізін здійснює захист від нейродегенеративних порушень або захворювань і чинить позитивний вплив на нейропластичність (Fiani et al., 2021).

У відкритому дослідженні за участю пацієнтів з ЧМТ Alvarez et al. (2003) вивчався потенційний вплив Церебролізіну на біоелектричну активність мозку, когнітивні функції та клінічний результат у пацієнтів з ЧМТ. У дослідженні взяли участь 20 пацієнтів (15 чоловіків і 5 жінок), середній вік яких становив 30,1 року, із середнім балом за шкалою коми Глазго 6,1 і часовим інтервалом після травми 23–1107 днів.

Усі учасники отримували 20 внутрішньовенних інфузій розчину Церебролізіну (30 мл/інфузію) протягом 4 тижнів. Оцінку здійснювали на вихідному рівні, під час лікування і після 4-тижневого періоду лікування. Оцінка ефективності проводилася за когнітивним тестом мозку (тест SKT), електроенцефалограмою/результатами картування головного мозку, шкалою результатів Глазго (GOS).

Результати дослідження продемонстрували, що порівняно з вихідним рівнем в учасників з ЧМТ спостерігалось значне зниження частоти повільної біоелектричної активності (дельта: $p < 0,010$; тета: $p < 0,050$) і значне підвищення швидких частот (бета: $p < 0,010$) після застосування Церебролізіну, що вказує на поліпшення біоелектричної активності мозку. Оцінка загального нейропсихологічного стану (Syndrome Kurztest), що включає 9 субтестів, була проведена для оцінки пам'яті й уваги в учасників, які отримували Церебролізін. Спостерігалось значне поліпшення загального стану після лікування, що вказує на когнітивні переваги Церебролізіну. Також відзначалось значне поліпшення показників за GOS порівняно з вихідним рівнем ($3,7 \pm 0,3$ бала і $3,95 \pm 0,30$ бала відповідно; $p < 0,05$).

У дослідженні Roop et al. (2020) оцінювалася ефективність і безпека Церебролізину в пацієнтів із середньою і тяжкою травмою головного мозку. У ньому взяли участь 40 пацієнтів з ЧМТ (32 чоловіки і 8 жінок) із середнім віком 38,1 року, середнім часом після травми < 6 год і середнім балом за шкалою коми Глазго 9,9.

Учасники були рандомізовані в групу Церебролізину (50 мл) або плацебо протягом 10 днів з подальшими двома додатковими циклами лікування (10 мл/добу протягом 10 днів). Результати оцінювали на початку дослідження, на 10, 30 і 90-й день дослідження.

Ефективність терапії оцінювали на підставі тесту на кольорове сприйняття (СТТ), госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS).

Результати дослідження показали, що найбільші ефекти за всіма шкалами результатів Глазго були пов'язані з СТТ 1 і 2 ($p = 0,0223/0,0170$). Згідно з СТТ 1 середній час завершення в групі Церебролізину (58 с) становив менше від половини часу, необхідного в групі плацебо (164 с). Згідно з СТТ 2 середній час завершення становив 117 с у групі Церебролізину і 240 с у групі плацебо. Аналіз чутливості первинного комплексного діапазону результатів продемонстрував статистично значущу перевагу Церебролізину. За HADS була виявлена статистично значуща перевага Церебролізину з великим розміром ефекту ($p = 0,0378$). При цьому аспекти безпеки були порівнянні з такими в плацебо.

Нешодавній метааналіз (Vester et al., 2021) також підтвердив, що Церебролізін є безпечним та ефективним засобом лікування для осіб із середньою та тяжкою ЧМТ. Разом ці дані свідчать про те, що Церебролізін може бути ефективною нейропротекторною терапією з відчутними когнітивними перевагами для осіб, які живуть з ЧМТ.

Отже, існують докази рівня 1b, що Церебролізін є ефективною терапією, яка може поліпшити функцію уваги в осіб із середньою та тяжкою ЧМТ.

Ривастигмін діє як інгібітор ацетилхолінестерази (Lierpert, 2016), який перешкоджає ферменту ацетилхолінестеразі розщеплювати ацетилхолін. Це збільшує концентрацію ацетилхоліну в синапсах. Ацетилхолін найтісніше пов'язаний з гіпокампом і дефіцитом пам'яті, а також бере участь в обробці уваги. Подібно до донепезилу ривастигмін застосовували для лікування деменції при хворобі Альцгеймера і для полегшення когнітивного відновлення в осіб з ЧМТ (Kakehi & Tompkins, 2021).

За результатами трьох рандомізованих контрольованих досліджень дійшли висновку, що ривастигмін не поліпшує увагу після ЧМТ (Silver et al., 2006; Silver et al., 2009; Tenovuo et al., 2009). Ривастигмін був безпечним і добре переносився пацієнтами з ЧМТ, проте не було виявлено суттєвих відмінностей між ривастигміном і плацебо з точки зору уваги або вербальної пам'яті (Silver et al., 2006).

Висновки ERAVI: існують докази рівня 1a, що ривастигмін порівняно з плацебо не є ефективним для

поліпшення концентрації уваги або швидкості обробки інформації після ЧМТ.

Амантадин є агоністом дофамінергічної системи й антагоністом N-метил-D-аспартатних рецепторів (Lierpert, 2016). Амантадин часто застосовують для лікування дискінезії при хворобі Паркінсона, профілактики грипу й поліпшення когнітивного відновлення в людей з ЧМТ (Loggini et al., 2020).

На сьогодні лише одне дослідження вивчало вплив амантадину на увагу і швидкість обробки інформації, яке не виявило значущих ефектів після лікування. Будь-які результати, які виявилися значущими для інших когнітивних показників, не зберігалися протягом 60-денного спостереження (Hammond et al., 2018).

Висновки ERAVI: існують докази рівня 1b, що амантадин не є ефективним для поліпшення уваги порівняно з плацебо після ЧМТ.

Гіпербарична киснева терапія передбачає вдихання чистого кисню під тиском, що дозволяє легням поглинати більше кисню за один вдих. На сьогодні гіпербарична киснева терапія використовується для лікування декомпресійної хвороби, серйозних інфекцій та уповільненого загоєння ран унаслідок супутнього захворювання, такого як діабет (клініка Майо, 2019). Гіпербарична оксигенотерапія також використовується для лікування когнітивних розладів, пов'язаних з ЧМТ та інсультом, таких як дефіцит мовлення і розуміння, а також втрата пам'яті (Gonzalez-Portillo et al., 2019).

У дослідженні Hadanny et al. (2018) гіпербарична киснева терапія значно покращила як увагу, так і швидкість обробки інформації після лікування п'ять днів на тиждень. Також повідомлялося про загальне поліпшення когнітивного функціонування та візуальної обробки. Однак це втручання слід вивчити більш ретельно, перш ніж робити остаточні висновки про його ефективність. Систематичний огляд Daly et al. (2018) показав, що існує позитивний потенціал для використання гіпербаричної оксигенотерапії як методу лікування осіб з ЧМТ в гострому періоді після травми; але перед початком лікування необхідно враховувати стан легень пацієнта (наприклад, наявність набутої вентилятор-асоційованої пневмонії).

Висновки ERAVI: існують докази рівня 4, що гіпербарична оксигенотерапія може поліпшити як увагу, так і швидкість обробки інформації після ЧМТ.

Декстроамфетамін — це стимулятор центральної нервової системи, який використовується для лікування нарколепсії та синдрому дефіциту уваги й гіперактивності (Cutler et al., 2022).

У дослідженні Hart et al. (2018) 32 учасники з ЧМТ отримували плацебо або 10 мг декстроамфетаміну (DEX). Група DEX демонструвала вірогідно більше збудження з плином часу за шкалою ABS (шкала збудженої поведінки) ($p = 0,04$) порівняно з групою плацебо. Інших значущих міжгрупових відмінностей виявлено не було.

Висновки ERAVI: існують докази рівня 1b, що декстроамфетамін не поліпшує увагу після ЧМТ.

Отже, на підставі всього вищевикладеного можна зробити такі висновки:

— набута травма головного мозку — це пошкодження мозку, яке виникає після народження і не пов'язане з уродженими порушеннями, вадами розвитку або процесами, які прогресивно пошкоджують мозок. Набуті травми, спричинені травматичними подіями, класифікують як ЧМТ;

— у пацієнтів із середньою і тяжкою травмою головного мозку виникають когнітивні порушення, і перш за все дефіцит уваги, що часто проявляється під час щоденної рухової активності й пов'язаний зі сповільненою швидкістю обробки інформації, відволіканням, нездатністю утримувати увагу і труднощами її переключення;

— з метою поліпшення уваги, концентрації і обробки інформації в пацієнтів з ЧМТ клініцистами й дослідниками ERABI було оцінено ефективність і безпеку багатьох немедикаментозних і фармакологічних втручань у ретроспективних і проспективних дослідженнях;

— серед немедикаментозних втручань ефективність щодо поліпшення уваги мали: тренування з подвійним завданням; комп'ютерна програма перепідготовки уваги; повторювані завдання в середовищі віртуальної реальності; тренування процесів уваги; управління часовим тиском; тренінги з управління цілями і тренінги з усвідомленості; музична терапія; анімалотерапія; транскраніальна стимуляція постійним струмом;

— серед фармакологічних втручань тільки Церебролізин є ефективною терапією, яка може поліпшити функцію уваги в осіб із середньою і тяжкою ЧМТ (рівень доказовості 1b);

— крім того, існують докази рівня 4, що гіпербарична оксигенотерапія може поліпшити як увагу, так і швидкість обробки інформації після ЧМТ. Однак це втручання слід вивчити більш ретельно, перш ніж робити остаточні висновки про його ефективність.

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

Attention, concentration and information processing after brain injury

Abstract. This review is based on scientific and professional information provided by the Evidence-based Review of Acquired Brain Injury (ERABI-2022) on improving rehabilitation outcomes in patients with moderate to severe traumatic brain injury (TBI). Cognitive impairments, particularly attention deficits, are common in TBI patients, often manifesting during daily activities and associated with slowed information processing, distractibility, inability to sustain attention, and difficulties in shifting attention. ERABI examines nonpharmaceutical and pharmaceutical interventions that may have benefit in improving attention, concentration and information processing after acquired moderate to severe brain injury. Among pharmaceutical interventions, we have studied the effect of donepezil, methylphenidate, bromocriptine, rivastigmine, amantadine, dextroamphetamine, Cerebrolysin, and hyperbaric oxygen therapy. A review of multiple studies found that

only Cerebrolysin is an effective therapy that can improve attentional function in individuals with moderate to severe TBI (level of evidence 1b). In an open-label study involving TBI patients, Alvarez et al. (2003) demonstrated that the use of Cerebrolysin significantly improves brain bioelectrical activity, attention, memory and the level of consciousness. In a study by Poon et al. (2020), the administration of Cerebrolysin improved color trail test and the Hospital Anxiety and Depression Scale scores. In a meta-analysis, Vester et al. (2021) also confirmed the efficacy and safety of Cerebrolysin in individuals with moderate to severe TBI. All these data suggest that Cerebrolysin may be an effective neuroprotective therapy with significant cognitive benefits for patients with acquired brain injury.

Keywords: ERABI; moderate to severe brain injury; attention; concentration; information processing; Cerebrolysin

УДК 616-001.18/.19-031.81-031.81-06:616.89-008:159.972 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.8.2023.1030>Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А., Площенко Ю.О.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Мозочковий синдром при тепловому інсульті (літературний огляд)

Резюме. Центральна нервова система дуже чутлива до гіпертермії, яка спричиняє неврологічні ускладнення через альтерацію мозочка, базальних гангліїв, клітин передніх рогів і периферичних нервів. Пошкодження мозочка асоціюється з генералізованою атрофією та ознаками залучення осередку Пуркінє. Тепловий інсульт (удар) є критичним станом, спричиненим гіпертермією, типовим для якого є симетричне ураження мозочка. Критичною центральною температурою для головного мозку є 40–41 °С, але пошкодження мозочка може виникнути й при нижчих температурах. У центральній нервовій системі мозочкові клітини Пуркінє найбільш схильні до дисфункції, спричиненої гіперпірексією. Ступінь їх втрати корелює з вираженістю й тривалістю гіпертермії. Індукована тепловою гіперпірексією атрофія мозочка, як правило, охоплює як черв'як, так і півкулі мозочка. Тепловий удар також може спричинити неврологічну дисфункцію, найчастіше через ураження мозочка. Під час гострої стадії типовими неврологічними розладами є мозочкова атаксія, когнітивні порушення, дисфагія, афазія. Для реконвалесцентного періоду характерна перехідна мозочкова дисфункція, описано дифузну церебелярну атрофію, добре відомим наслідком теплового удару є мозочкова дегенерація. При сталій мозочковій дисфункції після теплового удару постійний неврологічний дефіцит є відносно рідкісним, а найпоширенішим проявом є мозочковий синдром. Найбільш поширеною рентгенологічною знахідкою при тепловому ударі є дифузна церебелярна атрофія зі збереженим мозковим об'ємом, яка зумовлена дифузною втратою клітин Пуркінє і, за даними комп'ютерної томографії й магнітно-резонансної томографії, здебільшого зачіпає черв'як або півкулі мозочка, при цьому гемісфери головного мозку переважно залишаються неушкодженими. Церебелярні розлади, спричинені тепловим ударом, є складною неврологічною проблемою. Для виключення альтернативного діагнозу необхідне ретельне спеціальне обстеження з нейровізуалізацією.

Ключові слова: тепловий інсульт; мозочок; атаксія; дегенерація; атрофія

Мозочок розташований у задній черепній ямці нижче від великого мозку, становить приблизно одну восьму частину від його розміру, відіграє надважливу роль у координації рухів на основі аферентних та еферентних зв'язків. По аферентних волокнах сигнали надходять до кори мозочка, де кінцеву обробку інформації здійснюють грушоподібні клітини Пуркінє. По їхніх аксонах здійснюється еферентний вихід обробленої інформації з кори мозочка за його межі [1]. Цей орган відповідальний за балансування, координацію довільних рухів, мовлення, відчуття й

навчання моторній (кваліфікованій) кінетиці. Існує багато типів клітин аферентної стимуляції мозочка, найважливішими з яких є клітини Пуркінє, які зворотньо надають інформацію від мозочка до великого мозку, а також до стовбура мозку й спінальних центрів [2, 3]. Нейрони мозочка унікальні за своєю реакцією на тепловий стрес. Клітини Пуркінє вельми чутливі до гіпертермії, зниження кровотоку, дії алкоголю та інших токсинів, у тому числі до впливу деяких медичних препаратів. Втрата (загибель) клітин Пуркінє є найпоширенішою знахідкою при мозочковій атаксії

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij 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: sesuaily@gmail.com; тел.: +380(63)2766435

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: sesuaily@gmail.com; phone: +380(63)2766435

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

будь-якої етіології [4]. Мозочковий синдром визначається як дискоординація довільних рухів, що характеризується клінічними проявами мозочкових розладів. Характерними рисами мозочкової дисфункції є перевищення необхідної амплітуди довільних рухів кінцівок або недосягання їхніх цілей (дисметрія), тремор під час спроби рухів (тремор спроби), порушення сили й ритму діадохокінезу (швидкого чергування рухів), дизартрія, ністагм і статико-локомоторна атаксія, яка є найбільш характерною ознакою [4, 5]. Цікаво відзначити, що в мозочку саме термічне пошкодження може спричинити руйнування клітин Пуркінє. Підвищена продукція білків теплового стресу (HSP) у мозочку піддослідних кроликів гіпертермічної моделі вказує на те, що після теплового пошкодження клітинам Пуркінє обов'язково знадобиться активація додаткових репаративних механізмів. Отже, на додаток до значної сприйнятливості до гіпоксично-ішемічного ушкодження є докази того, що клітини Пуркінє також дуже податливі щодо прямого термічного ушкодження [6].

Центральна нервова система (ЦНС) дуже чутлива до гіпертермії, яка спричиняє неврологічні ускладнення через альтерацію мозочка, базальних гангліїв, клітин передніх рогів і периферичних нервів [7–11]. Пошкодження мозочка асоціюється з генералізованою атрофією та ознаками залучення осередку Пуркінє [12–15].

Тепловий інсульт (удар) є критичним станом, спричиненим гіпертермією, типовим для якого є симетричне ураження мозочка. Критичною центральною температурою для головного мозку є 40–41 °С, але пошкодження мозочка може виникнути й при нижчих температурах [16]. У ЦНС мозочкові клітини Пуркінє найбільш схильні до дисфункції, спричиненої гіперпірексією. Ступінь їх втрати корелює із вираженістю й тривалістю гіпертермії. Індукована тепловою гіперпірексією атрофія мозочка, як правило, охоплює як черв'як, так і півкулі мозочка [17]. Тепловий удар також може спричинити неврологічну дисфункцію, найчастіше через ураження мозочка [18].

У мозочку було визначено втрату нейронів у зубчастому ядрі та дегенерацію мозочкового тракту: верхніх ніжок мозочка, комісури Вернекінка й центромедіанного ядра таламуса. Жирові макрофаги були поширені від мозочка до червоного ядра через верхні мозочкові ніжки. Поширення глії Бергмана і більш виражена клітинна дегенерація були сконцентровані в мозочковому тракті й наметі. Механізми такої вибіркової вразливості нейронів мозочка на сьогодні не з'ясовані [4]. У рідкісних випадках спостерігався легкий гліоз у зубчастих ядрах, але розростання гліальної тканини в усіх мозочкових еферентних шляхах (верхніх мозочкових ніжках, спайці Вернекінка, дентатоталамічному тракті й центромедіанному ядрі таламуса) було практично завжди [9].

Ураження зубчастого ядра та його еферентних волокон у верхній мозочковій ніжці демонструє виникнення міоклонії після седації гіперпірексії (рухи

очної міоклонії та лицевий, щічний і піднебінний міоклонус) [9]. Особливо страждають мозочкові функції при симетричних ураженнях у зубчастих ядрах і ніжках [2, 18–20]. Поширеними неврологічними наслідками гіперпірексії є атаксія, дизартрія, стійкий геміпарез, квадрипарез, судоми й мієлопатія. Атрофія мозочка, що спричинена тепловим ударом, як правило, охоплює як черв'як, так і півкулі мозочка, при цьому гемісфери головного мозку залишаються майже неушкодженими в усіх зареєстрованих випадках. Тепло є безпосередньо згубним для мозочкових клітин Пуркінє, але вони мають найвищу концентрацію білка теплового стресу для протидії патологічному впливу [16]. Втрата клітин Пуркінє відбувається протягом 24 годин після гіперпірексії, а ступінь їх пошкодження корелює з вираженістю й тривалістю гіпертермії. Легкі випадки демонструють незначні клітинні зміни, що складаються з набряку нейронів, пікнозу або вогнищевих відкладень, тоді як глибока втрата клітин супроводжує тяжкі випадки [17].

Під час *гострої стадії* типовими неврологічними розладами є мозочкова атаксія, когнітивні порушення, дисфагія, афазія [9, 19, 21–24], «хода ковбоя (п'яниці, моряка)» на широко розставлених ногах, дисметрія (дефектні пальцево-носова й колінно-п'яткова проби), адіадохокінез (утруднення при виконанні швидких змінних рухів на кшталт пронації або супінації передпліч), тремор (частіше інтенційний), дизритмія (утруднення при виконанні швидких повторних рухів, на кшталт поплескування однією долонею по тильній поверхні іншої або постукування п'ятою однієї ноги по коліну другої), м'язова гіпотонія, дизартрія (скандоване невиразне мовлення, неправильна інтонація), порушення руху очних яблук (у тому числі великоамплітудний зі швидкою фазою в бік ураження або різноспрямований ністагм), пригнічення сухожилкових рефлексів [15]. Здавна вважалося, що пошкодження мозочка пригнічує лібідо чоловіків і обмежує почуття страху.

Регіонарний кровотік у мозочку при тепловому інсульті знижується лише на 15–22 % (супроти 23–53 % у коркових і підкоркових ділянках), а регіонарна проникність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) збільшується на 844–1350 %. Отже, інтенсивність зменшення кровотоку не корелювала з величиною збільшення проникності ГЕБ [25].

У людей з гіпертермічним ураженням при нейропатологічному дослідженні часто спостерігаються ураження, що відповідають клінічному мозочковому синдрому [9].

Для *реконвалесцентного* періоду є характерною перехідна мозочкова дисфункція [4], описано дифузну церебелярну атрофію [7], добре відомим наслідком теплового удару є мозочкова дегенерація [17].

Неврологічні прояви цілком минають у більшості пацієнтів після охолодження й підтримуючої терапії. Серед постраждалих, які пережили тепловий удар, 10–28 % підтримують когнітивну й моторну дисфункцію, а в деяких переважають мозочкові синдроми [22].

Церебелярна дисфункція в більшості випадків була тимчасовою. Після реконвалесцентного періоду церебральна дисфункція зазвичай минала, менше ніж 20 % пацієнтів з тепловим ударом одужували із залишковим неврологічним дефіцитом. Мозочковий дефіцит після теплового удару досить поширений, це пов'язано із дегенерацією клітин Пуркінє, спричиненою високою температурою. Існують повідомлення про інші рідкісні неврологічні дефіцити, які включають периферичну нейропатію з млявим квадрипарезом, порушеннями верхнього або нижнього моторного нейрона зі спастичним або млявим парапарезом (параплегією), поперечною мієлопатією з параплегією та хворобою Паркінсона [4].

Клінічні симптоми мозочкового пошкодження пов'язані: з ураженням зубчастого ядра або його нейров'язків із червоним ядром, що обумовлює хореоатетоїдні гіперкінези; ушкодженням у ділянці черв'яка (грубезні розлади статики, хворий не може рівно стояти й ходити, при спробі закидання голови назад втрачає рівновагу й падає); порушенням вестибуломозочкових зв'язків у ділянці нижніх ніжок, яке здатне проявлятися горизонтальним ністагмом.

При *сталій мозочковій дисфункції* після теплового удару постійний неврологічний дефіцит є відносно рідкісним, а найпоширенішим проявом є мозочковий синдром [4].

Неврологічні наслідки можуть виникати й зберігатися кілька тижнів або місяців (церебелярна атаксія, дизартрія, когнітивні розлади тощо) [26]. Диференціальні ознаки церебральної та мозочкової дисфункції, що спричинені тяжкою загальною тепловою травмою, наведені на рис. 1.

Можуть виникати різні довготривалі цереброваскулярні ушкодження, нейропатії та мозочкова атаксія [27, 28]. Після теплового удару в пацієнтів з'являються певні неврологічні симптоми (дезорієнтація, хитання й запаморочення), хворі прикуті до ліжка, що не дозволяє їм повернутися до нормального життя, що свідчить про пошкодження мозочка [29]. Спостерігається дизеквілібрація — порушення рівноваги, пов'язане з випадінням коригуючого впливу мозочка на вестибулярні ядра Дейтерса, і дизартрія (дизартрикуляція мовлення) [1].

Мозочкова дисфункція є переважною клінічною картиною у випадках стійких неврологічних розладів

[30–32]. Усі ці зміни потенційно оборотні, хоча в тяжких випадках поширені необоротні ушкодження, що включають церебелярний дефіцит, геміплегію, деменцію та особистісні відхилення. Якщо при неврологічних розладах після гострого епізоду не спостерігається поліпшення стану, у подальшому дисфункція мозочка прогресує. Вважається, що це результат надчутливості клітин Пуркінє до термічного пошкодження [2]. Відстрочений початок мозочкового синдрому означає, що початкове ураження не формується автономно, а може бути наслідком постсинаптичної надчутливості або вторинної реорганізації залучених шляхів [4, 20]. Крім того, дегенерація і деаферентація також пов'язані з мозочковими еферентними шляхами [4]. Відстрочена прогресуюча церебелярна атрофія з атаксією може бути рідкісним проявом після теплового удару в тропічних країнах [21, 33].

Затримка неврологічного погіршення може спостерігатися після певного періоду поліпшення письмових навичок, але через 4 місяці після теплової травми спричиняється значне обмеження дрібної моторики. Зазвичай «мозочковий тремор» досить повільний (менше за 5 Гц), інтенційний тремор (тремор напруження) здебільшого однобічний, може бути наявний постуральний тремор (але без періоду спокою). Коливання церебелярної функції та загострення тремору здатні спричинити затримку здатності до письма. Зазвичай мозочкова регуляція проксимального відділу м'язової системи пригнічується більше, ніж дистального. Моторна амплітуда збільшується при наблизенні рухів пацієнта до мети. Ураження зубчастого ядра й еферентного шляху мозочка є звичайними причинами патологічного стану. Астенія (швидка втома) пов'язана з виконанням великої кількості зайвих недоцільних рухів для досягнення мети. Щодо цих розладів є супутніми адіадохінез (розлади синхронного виконання рухів, їх послідовності й швидкості), дисметрія (порушення рівномірності й амплітуди рухів) та асинергія (порушення співдружності дії м'язових груп, необхідної для забезпечення тонкої моторики, симптом зворотного поштовху Бабінського) [1–3].

Дифузна церебелярна атрофія може вперше проявитися навіть через 90 днів після гострої події [34]. Більшість авторів описує пошкодження, які характеризуються зникненням клітин Пуркінє і, як наслідок,

		1 доба	1 тиждень	1 місяць	1 рік	2 роки
Церебральна дисфункція	Ознаки Бабінського					
	Дезорієнтація					
	М'язова слабкість					
Мозочкова дисфункція	Інтенційний тремор					
	Ністагм					
	Атаксія ходи					
	Атаксична дизартрія					

Рисунок 1. Періоди клінічних неврологічних проявів, спричинених тепловим ударом (за Wang C.-C. зі співавт., 2008) [4]

зменшення маси мозочка, що призводить до тяжких необоротних наслідків [7]. Виникає атрофія кори мозочка, яка обумовлена розвитком панцеребелярного синдрому [35].

D. McNamee зі співавт. (2013) інформували, можливо, про перший зареєстрований випадок мієлінолізу варолієвого мосту в пацієнта з класичним тепловим ударом під час хвилі спеки в Чикаго в 1995 році [36]. Також повідомлялося про синдром Гієна — Барре (у цьому випадку антихолінергічні агенти були призначені для зменшення потовиділення у 28-річного наркомана, який відмовився від вживання опіатів) [21], про пов'язаний з дисфункцією мозочка паркінсонізм [9]. Деякі автори припускають, що це неврологічне ушкодження може бути пов'язане з гіпернатріємічним ураженням мозку [21]. В іншому звіті клітини Пуркінє були вибірково виснажені в пацієнтів, які померли від високої температури внаслідок серотонінового синдрому [37]. При злоякісному нейролептичному синдромі повідомлялося про втрату клітин Пуркінє кори мозочка [38] з їх заміною глією Бергмана. Також подекуди відбувається інфільтрація макрофагами й дегенерація аксонів і мієліну. У молодого пацієнта, який помер після розвитку синдрому злоякісної гіпертермії при анестезіологічному забезпеченні операції апендектомії, переважало пошкодження мозочка з набряком і грижами сірої речовини [39].

Найбільш поширеною рентгенологічною знахідкою при тепловому ударі є дифузна церебелярна атрофія зі збереженим мозковим об'ємом, яка зумовлена дифузною втратою клітин Пуркінє [9] і, за даними комп'ютерної томографії (КТ) й магнітно-резонансної томографії (МРТ), здебільшого зачіпає черв'як або півкулі мозочка, при цьому гемісфери головного мозку переважно залишаються неушкодженими [16].

Обмеження дифузії через цитотоксичний набряк є одним з найпоширеніших результатів МРТ при індукованій перегріванням церебральній ішемії. При дифузній атрофії мозочка гіперінтенсивні ураження візуалізуються на дифузійно-зваженому зображенні (DWI) у зубчастих ядрах і верхніх ніжках мозочка (з обох боків). МРТ головного мозку виявляє гіперінтенсивність на T2-зважених зображеннях в обох півкулях мозочка (зубчасті ядра), здебільшого з правого боку з обмеженою дифузією за послідовністю DWI. Існують повідомлення про можливу наявність гіперінтенсивного вогнища в лівому променевому вінці з обмеженням дифузійних послідовностей і невеликою ділянкою крововиливу в лівій гемісфері мозочка. Було визначено значне поглинання контрасту в уражених церебелярних ділянках (здебільшого білої кулі). Такі результати зумовлені схожістю ознак ішемічних і геморагічних процесів на тлі теплового удару [17, 19, 34, 38].

Інколи вираженість неврологічного дефіциту і рентгенологічна картина корелюють слабо. Так, атрофія мозочка може не відображатися рентгенологічно протягом декількох місяців після епізоду загального перегрівання організму. У пацієнтів може спостерігатися значний неврологічний дефіцит (атрофія мозочка) при

нормальних результатах КТ або МРТ, а їх зміни реєструються в подальшому через місяці або навіть роки [16]. Навпаки, у постраждалого з позитивним клінічним перебігом рентгенологічно можуть відображатися ознаки церебелярної атрофії [4].

В окремих дослідженнях через 16 діб після госпіталізації було виявлено втрату об'єму зовнішньої капсули й кори мозочка зі зникненням цитотоксичного набряку і значним регресом синуситу й отомастоїдиту або, навпаки, наявність цитотоксичного набряку церебелярної кори, що дозволяє вважати саме тепловий інсульт причиною виникнення патологічних змін при МРТ головного мозку [14]. У деяких випадках результати ранньої комп'ютерної томографії головного мозку були нормальними, а помірна атрофія мозочка вперше реєструвалася при МРТ через 10 тижнів після теплового ураження. Такі прояви явно не були тимчасовими і прогресували протягом наступного року [21].

Поєднане ураження гіпокампа і кори мозочка є складовою процесу ішемічної енцефалопатії, оскільки сам тепловий удар здатен спричинити гіпоксичне ушкодження з огляду на високу теплову вразливість мозочка. Висновки відповідали синдрому задньої обертної енцефалопатії (PRES). Проте аксони білої речовини мозочка більш стійкі до гіпоксично-ішемічного впливу [14].

При тепловому інсульті при МРТ неодноразово спостерігалися аномальні сигнали в мозочку [12, 13, 16, 29, 40], які під час гострої фази теплової хвороби проявляють аномальну гіперінтенсивність в обох церебелярних півкулях. При цьому мозочок демонструє тенденцію до атрофії, а методом церебральної перфузійної сцинтиграфії виявляється зниження кровотоку в його зубчастому ядрі. Дифузійно-зважене зображення на МРТ визначило аномально високу дифузну інтенсивність у корі головного мозку і мозочка без зниження уявного коефіцієнта дифузії (ADC), що вказує на набряк клітин Пуркінє внаслідок гіпертермії. Ці коркові зміни були обтяжені симетричним термоіндукованим двобічним вазогенним набряком мозочкових півкуль [28]. Тому необхідно передбачати можливість виникнення наступної церебелярної атрофії, своєчасно визначити наявність або відсутність патологічних наслідків [41, 42].

Дослідження КТ і МРТ продемонстрували атрофію зі значною втратою сірої та меншою мірою — білої речовини мозочка [7, 43], множинні двобічні інфаркти обох півкуль мозочка, двосторонньої потиличної частки й базальних гангліїв [4, 24, 20, 44].

При МРТ після теплового удару були описані різні радіологічні знахідки, включно з ішемією та кровотечею [20, 44]. При МРТ дифузійно-зважена візуалізація чутлива до ішемічних змін, а зважена за чутливістю візуалізація (SWI) визначає схильність до кровотеч. Їх комбінація може бути особливо корисною для виявлення морфологічних змін ЦНС, що були спричинені тепловим ударом [20].

Ознаки кровотечі на МРТ можуть бути підставою для несприятливого прогнозу щодо життя [44]. Крововиливи в мозочок характеризуються різноманітними

ми клінічними проявами, які залежать від величини й локалізації вогнища крововиливу, при цьому можуть формуватися симптоматика стиснення стовбура мозку та оклюзійно-гідроцефальний синдром унаслідок порушення циркуляції ліквору [45].

Ураження при тепловому інсульті відрізняються від алкогольної дегенерації мозочка: вони є дифузними, охоплюють півкулі й черв'як мозочка і не пов'язані із залученням внутрішнього зернистого шару [9].

При ендогенній гіпертермії за даними магнітно-резонансної томографії головного мозку виявляються ділянки негомogeneous малоінтенсивного дифузного ураження структури моста, переважно в зоні правої верхньої ніжки мозочка [1].

Набряклі астроцитарні відростки, заповнені дефрагментованими пучками гліальних клітин/волокон і частками глікогену, візуалізуються при електронній мікроскопії в пошкоджених набряклих тканинах мозочка. Набряки дозволяють тугим пучкам гліальних ниток дисоціювати, що призводить до появи в молекулярному шарі мозочка при тепловому інсульті більшої кількості позитивних щодо *GFAP* (glial fibrillary acidic protein) астроцитів. Ці спостереження підтверджують ідею, що гліальні клітини є однією з важливих потенційних мішеней теплового ушкодження мозочка. Глія Бергмана продемонструвала досить чітке підвищення імунореактивності та *GFAP*-позитивних астроцитів у зернистому шарі, що вказує на прогресування реактивного гліозу, тобто головного компонента проміжних філаментів цитоскелета астроцитів. За більше ніж чотири десятиріччя фундаментальних прикладних досліджень *GFAP* набув статусу класичного маркера астроглії [25, 46].

Підвищення внутрішньосудинної температури було пусковим моментом для розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, унаслідок якого в тканинах мозочка виникали петехіальні крововиливи [2, 47].

Білки теплового шоку (також відомі як теплові стрес-білки) відіграють вирішальну роль у розвитку тимчасової теплової толерантності й захисту від оксидантних пошкоджень, що пов'язані з ішемією головного мозку при загальному перегріванні організму. В умовах теплового стресу це дозволяє клітинам виживати [4]. Мозочок містить кілька варіантів білків теплового стресу, які можуть брати участь у патогенезі теплової енцефалопатії [37]. В експерименті *in vivo* клітинна толерантність захищає лабораторних тварин від гіпертермії, артеріальної гіпотензії та церебральної ішемії. Нейрони мозочка унікальні за своєю реакцією на тепловий стрес [4, 38]. Тепло є безпосередньо згубним для клітин Пуркіньє, які мають найвищу концентрацію білків теплового шоку, щоб протидіяти підвищеній температурній чутливості [16]. Вибіркова вразливість клітин Пуркіньє щодо теплового удару може пояснити підвищену експресію білків теплового шоку (*HSP 70*) у загинувших при достатньому збереженні клітин Пуркіньє та прилеглої глії Бергмана на відміну від інших ділянок цен-

тральної нервової системи. Серйозна дифузна втрата клітин Пуркіньє корелює з експресією *HSP 70* глією Бергмана [9].

При тепловому інсульті в мозочку спостерігається помітне збільшення імунореактивності [25]. На сьогодні для визначення і прогнозування апоптичної загибелі клітин використовується маркування *ISEL* (*in situ end marking*). Хоча позитивний *ISEL* лише позначає розрив ДНК у різних (у тому числі неапоптозних) ситуаціях, його негативність підтверджує експериментальні докази того, що гіпертермія запускає процес апоптозу в клітинах, що діляться, але не в зрілих постмітотичних клітинах мозочка. Виявлено високу пряму кореляцію між фракціями мічених *ISEL* та апоптотичних клітин [9].

Кінцеве маркування було негативним у клітинах Пуркіньє, які вижили, тому можна припустити, що механізм загибелі нейронів не був пов'язаний з апоптозом. Дегенерація аксонів клітин Пуркіньє призвела до збліднення мієліну білої речовини шарів зубчастих ядер. Міжнуклеосомні розриви ДНК були ідентифіковані за допомогою кінцевого маркування *in situ* в зубчастих і центромедіанних ядрах таламуса і були пов'язані з дегенерацією мозочкових еферентних шляхів: дентатоталамічного тракту, верхніх мозочкових ніжок і їх перехрестя (спайки Вернекінка). Ці знахідки свідчать про те, що механізми загибелі нейронів у зубчастих і центромедіальних ядрах таламуса відрізняються від механізмів загибелі нейронів у клітинах Пуркіньє та є результатом деаферентації, оскільки вони не пов'язані з експресією *HSP 70*, у той час як пошкоджені нейрони були сильно забарвлені *ISEL* [9].

Спостерігалася двостороння симетрична втрата нейронів у зубчастих ядрах, у яких більшість клітин, що залишилися життєздатними, були позитивними за *ISEL*, а також прослідковувалася дегенерація еферентних шляхів мозочка. Була визначена виражена дифузна втрата клітин Пуркіньє із залученням рівною мірою черв'яка й півкуль мозочка, що було пов'язано з проліферацією глії Бергмана. Рідкі збережені клітини Пуркіньє мали пікнотичні ядра й зморшкувату еозинофільну гомогенізовану цитоплазму; вони не забарвлювалися за допомогою *ISEL*, тоді як деякі ендотеліальні клітини, які слугували внутрішнім контролем, добре забарвлювалися *ISEL*. Зернисті нейрони були відносно збереженими, а імпрегнація сріблом показала неушкодженість кошикоподібних клітин. Уражені аксони ідентифікували за допомогою імунозабарвлення білка — попередника β -амілоїду, що концентрувався навколо зубчастого ядра, де збігаються відростки клітин Пуркіньє [9].

Через 12 днів після теплового удару втрата нейронів і позитивність *ISEL* у нервових клітинах таламуса переважали в центромедіанному ядрі; у вентролатеральному й парафасцикулярних ядрах вони були присутні в значно меншій кількості. Верхні ніжки мозочка, перехрестя верхніх ніжок мозочка (спайка Вернекінка) і дентатоталамічний (зубошелепний) тракт характеризувалися блідістю мієліну, а дегенерація

нервових клітин була виявлена в центромедіанному ядрі таламуса, яка охоплювала й вентролатеральне ядро [9].

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 Пуркіньє. Індукція *HO-1* посилює пошкоджуючу дію теплового шоку на клітини мозочка [20].

У тяжких випадках (дуже висока температура тіла, затримка з охолодженням, недостатність дихання й кровообігу, колапс) пацієнт може померти протягом перших годин або днів. Найбільш частими причинами смерті бувають набряк мозку, застійні явища і внутрішньомозкові крововиливи [4]. С. Bazille зі співавт. (2013) [9] повідомили, що в загиблих унаслідок теплового удару переважаючими нейропатологічними змінами були майже повна втрата клітин Пуркіньє й ураження зубчастих ядер мозочка й центромедіанних ядер таламуса. Підвищену експресію білка — шаперона теплового шоку HSP70, що надає здатності тканинам переживати летальний стрес, було виявлено поряд із клітинами Пуркіньє, що залишилися, і прилегло до них глією Бергмана [6, 9].

Досить давні посмертні дослідження, що були проведені з 1916 по 1956 рік, показали пошкодження мозочка з додатковими знахідками в корі та стовбурі мозку. Так, в окремих випадках на розтині було виявлено грижу або випинання мигдаликів мозочка через великий отвір [48]. Патогістологічні дослідження показали набряк клітин Пуркіньє та їх загибель, при цьому тривалість гіпертермії корелювала зі ступенем цитолізу. Атрофія мозочка на секції вказує на чутливість клітин Пуркіньє до теплового ушкодження. Це було підтверджено останніми радіологічними дослідженнями [4, 7, 16, 24, 38].

Майже повна втрата або дегенерація клітин Пуркіньє в комбінації з набряком мозку спостерігається у випадках, коли смерть настає більше ніж через 24 години від моменту впливу патогенного чинника [2, 16].

В експерименті на тваринній моделі в білій речовині мозочка демієлінізацію було виявлено через 1 і 3 тижні після теплового удару [29], а порушення координації рухів виникло наприкінці 3-го тижня. Мієлін відновився через 9 тижнів після перегрівання разом з руховою координацією, хоча кількість клітин Пуркіньє протягом експериментальних періодів не поновилася. Дегенеровані клітини Пуркіньє не могли відновитися, а нейрональні зв'язки мозочка після теплового удару були тимчасово порушеними. Залишкові клітини Пуркіньє, що вижили, та інші нейрони мозочка зазнали ремієлінізації. Реконструювалися нові синаптичні зв'язки, імовірно, індукуючи відновлення часткової рухової координації. Існує припущення, що ці явища були пов'язані з пізнім початком неврологічного дефіциту й відновленням після теплового удару [29].

Набряк клітинного шару Пуркіньє був найбільш вираженим, і кількість його клітин значно зменшува-

лася протягом 24 годин після теплової травми. Цікаво, що молекулярний і зернистий шари мозочка не були уражені, за винятком деякої незначної проліферації супутника олігодендроцитів. Через 1 добу після теплового шоку шар клітин Пуркіньє майже цілком зник, а гліальні реакції набули вираженості в глії Бергмана і молекулярному шарі. Після 3 діб теплової хвороби некроз клітин Пуркіньє зустрічається досить часто. Були помітні гіперпластичні зміни [25].

Мозочок дуже чутливий до теплового стресу, і тепловий удар повинен бути включеним до диференціальної діагностики у хворих із двобічними патологічними вогнищами в мозочку. Результати включають симетричну аномалію в межах таламуса, путамена (базального ядра), зовнішніх капсул і гіпокампа. Зустрічається двобічне ушкодження підкіркової білої речовини. Симетричні знахідки здебільшого свідчать про метаболічне або токсичне пошкодження [49].

Втрата клітин Пуркіньє спостерігалася посмертно на тлі ураження інших ділянок мозку [7], що відповідає клінічній картині синдрому загальмованого мозочка з рентгенологічним виявленням ознак церебелярної атрофії в пацієнтів, які перенесли тепловий удар. Ці спостереження підтверджують селективну вразливість клітин Пуркіньє при тепловому ушкодженні й залучення еферентних шляхів мозочка до піднебінної міоклонії [9].

Церебелярні пошкодження, спричинені тепловим ударом, є складною неврологічною проблемою. Мозочок надто вразливий до високої температури, яка може спричинити необоротне пошкодження його клітин з постійною втратою працездатності. Для виключення альтернативного діагнозу є необхідним ретельне спеціальне обстеження з нейровізуалізацією [16, 50].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і 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; *Площенко Ю.О.* — збирання й обробка матеріалів.

Список літератури

1. Lebedynets V.V., Lebedynets D.V., Kryvtsova A.A., Moroz M.I. Occurrence of acute demyelinating encephalomyelitis against the background of acute respiratory viral infection (clinical observation). *Psychiat. Neurol. Medic. Psychol.* 2019. 12. 51-57. doi: 10.26565/2312-5675-2019-12-06. (In Ukrainian).
2. Walter E.J., Carraretto M. The neurological and cognitive consequences of hyperthermia. *Critical Care.* 2016. 20. 199. doi: 10.1186/s13054-016-1376-4.
3. Sirtsov V.K., Sulayeva O.M., Alieva O.G. et al. Histology of regulatory systems: a study guide for the organization of extracurricular training of students. *Zaporizhzhia.* 2016. 158 p. (In Ukrainian)
4. 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.

5. Morton S.M., Bastian A.J. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum*. 2007. 6(1). 79-86. doi: 10.1080/14734220601187741.
6. 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.
7. Bouchama A., Abuyassin B., Lehe C. et al. Classic and exertional heatstroke. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2022. 8. 8. doi:10.1038/s41572-021-00334-6.
8. Peiris A.N., Jaroudi S., Noor R. Heat Stroke. *Article Information*. *JAMA*. 2017. 318(24). 2503. doi:10.1001/jama.2017.18780.
9. Bazille C., Megarbane B., Bensimhon D. et al. Brain damage after heat stroke. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005. 64(11). 970-5. doi: 10.1097/01.jnen.0000186924.88333.0d.
10. Koh Y.H. Heat Stroke with Status Epilepticus Secondary to Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Case. Rep. Crit. Care*. 2018. 2018. 3597474. doi: 10.1155/2018/3597474.
11. 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.
12. 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.
13. Muccio C.F., De Blasio E., Venditto M., Esposito G., Tassi R. A Cerebral Heat-stroke in an epileptic patient treated by topiramate: follow-up by magnetic resonance imaging including diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient measure. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013. 115 (8). 1558-1560. doi:10.1016/j.clineuro.2013.01.005.
14. Yilmaz T.F., Aralasmak A., Toprak H. et al. MRI and MR Spectroscopy Features of Heat Stroke: A Case Report. *Iran J. Radiol.* 2018. 15(3). e62386. doi: 10.5812/iranradiol.62386.
15. Epstein Y., Yanovich R. Heatstroke. *N. Engl. J. Med.* 2019. 380(25). 2449-2459. doi: 10.1056/NEJMra1810762.
16. Kosgallana A.D., Mallik S., Patel V., Beran R.G. Heat stroke induced cerebellar dysfunction: A "forgotten syndrome". *World J. Clin. Cases*. 2013. 1(8). 260-1. doi: 10.12998/wjcc.v1.i8.260.
17. Sardana V., Sharma S.K., Saxena S. Heat Hyperpyrexia-Induced Cerebellar Degeneration and Anterior Horn Cell Degeneration: A Rare Manifestation. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019. 22(2). 244-245. doi: 10.4103/aian.AIAN_333_18.
18. Fushimi Y., Taki H., Kawai H., Togashi K. Abnormal hyperintensity in cerebellar efferent pathways on diffusion-weighted imaging in a patient with heat stroke. *Clin. Radiol.* 2012. 67(4). 389-92. doi: 10.1016/j.crad.2011.09.009.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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).
24. Kamidani R., Okada H., Kitagawa Y. et al. Severe heat stroke complicated by multiple cerebral infarctions: a case report. *J. Med. Case. Reports*. 2021. 15. 24. doi:10.1186/s13256-020-02596-2.
25. 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.
26. Catherine J., Geelhand M., Meert A.-P. Coup de chaleur après unechimiothérapie pendant la semaine la plus chaude de l'année. *RevMedBrux.* 2022. 43 (2). 161-164. doi: 10.30637/2022.21-009.
27. Jain R.S., Kumar S., Agarwal R., Gupta P.K. Acute Vertebrobasilar Territory Infarcts due to Heat Stroke. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2015. 24. 135. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.001.
28. Kuzume D., Inoue S., Takamatsu M., Sajima K., Konno 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). 833-9. doi: 10.5692/clinicalneuro.cn-000755. (In Japanese).
29. Miyamoto K., Nakamura M., Ohtaki H. et al. Heatstroke-induced late-onset neurological deficits in mice caused by white matter demyelination, Purkinje cell degeneration, and synaptic impairment in the cerebellum. *Sci. Rep.* 2022. 12. 10598. https://doi.org/10.1038/s41598-022-14849-9.
30. Deleu D., Siddig A.E., Kamran S., Kamha A.A., Zalabany H.A. Downbeat nystagmus following classical heat stroke. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2005. 108(1). 102-104. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.12.009.
31. Laxe S., Zuniga-Inestroza L., Bernabeu-Guitart M. Neurological manifestations and their functional impact in subjects who have suffered heatstroke. *Manifestaciones neurologicas y su impacto funcional en sujetos que han padecido un golpe de calor*. *Rev. Neurol.* 2013. 56(1). 19-24.
32. 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.
33. Desai D., Desai S., Sapre C. Delayed progressive spastic cerebellar ataxia and cerebellar atrophy after Heat Stroke. *MovDisord*. 2017. 32. 2. https://www.mdsabstracts.org/abstract/delayed-progressive-spastic-cerebellar-ataxia-and-cerebellar-atrophy-after-heat-stroke.
34. Cifuentes M.A., Marín 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.
35. De Cori S., Biancofiore G., Bindi L., Cosottini M., Pesaresi I., Murri L., Mascalchi M. Clinical Recovery despite Cortical Cerebral and Cerebellar Damage in Heat Stroke. *Neuroradiol. J.* 2010. 23(1). 35-7. doi: 10.1177/197140091002300105.
36. 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.

37. 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). e17053. doi: 10.7759/cureus.17053.
38. 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>.
39. Forrest K.M., Foulds N., Millar J.S., Sutherland P.D. et al. RYR1-related malignant hyperthermia with marked cerebellar involvement — a paradigm of heat-induced CNS injury? *Neuromuscul. Disord*. 2015. 25(2). 138-40. doi: 10.1016/j.nmd.2014.10.008.
40. Ookura R., Shiro Y., Takai T., Okamoto M., Ogata M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of a severe heat stroke patient complicated with severe cerebellar ataxia. *Intern. Med*. 2009. 48(12). 1105-8. doi: 10.2169/internalmedicine.48.2030.
41. Fujioka Y., Yasui K., Hasegawa Y., Takahashi A., Sobue G. An acute severe heat stroke patient showing abnormal diffuse high intensity of the cerebellar cortex in diffusion weighted image: a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2009. 49(10). 634-40. doi: 10.5692/clinicalneuro.49.634. (In Japanese).
42. Hirayama I., Inokuchi R., Ueda Y., Doi K. Heat stroke lesions in the globus pallidus. *Intern. Med*. 2020. 59(7). 1015-1016. doi: 10.2169/internalmedicine.3317-19.
43. Huang B.Y., Castillo M. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood. *Radiographics*. 2008. 28(2). 417-439. doi: 10.1148/rg.282075066.
44. Zhang X.Y., Li J. Susceptibility-weighted imaging in heat stroke. *PLoS One*. 2014. 9(8). e105247. doi: 10.1371/journal.pone.0105247.
45. Honcharuk O.M. Spontaneous hemorrhages in the brain stem. *Ukr. Med. Chasopis*. 2010. 1(75). 85-86. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2010_1_20. (In Ukrainian).
46. Tikhomirov A.O., Pavlova O.S., Nedzvetskyi V.S. Dapibus fibrillaribus acidiciis glialis (GFPC): inventio 45 annorum. *Neurophysiologia*. 2016. 48 (1). 58-75. http://nbuv.gov.ua/UJRN/NFL_2016_48_1_9. (In Ukrainian).
47. Yokobori S., Koido Y., Shishido H. et al. Feasibility and Safety of Intravascular Temperature Management for Severe Heat Stroke: A Prospective Multicenter Pilot Study. *Crit. Care Med*. 2018. 46(7). 670-676. doi: 10.1097/CCM.0000000000003153.
48. Chen J., Zhang D., Zhang J., Wang Y. Pathological changes in the brain after peripheral burns. *Burns Trauma*. 2023. 11. 061. doi: 10.1093/burnst/tkac061.
49. Mahajan S., Schucany W.G. Symmetric Bilateral Caudate, Hippocampal, Cerebellar, and Subcortical White Matter MRI Abnormalities in an Adult Patient with Heat Stroke. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2008. 21. 4. 433-436. doi: 10.1080/08998280.2008.11928446.50.
50. 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.

Отримано/Received 01.10.2023

Рецензовано/Revised 12.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.10.2023 ■

Information about authors

Olha 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: sesuality@gmail.com; phone: +380(63)2766435; <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>

Yuliia Ploshchenko, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: ploshchenkoyuliia@gmail.com; phone: +380(67)9210016; <https://orcid.org/0000-0003-0538-0164>

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

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

Cerebellar syndrome in heat stroke (literary review)

Abstract. The central nervous system is very sensitive to hyperthermia, which causes neurological complications through alteration of the cerebellum, basal ganglia, anterior horn cells, and peripheral nerves. Cerebellar damage is associated with generalized atrophy and signs of Purkinje cell involvement. Heat shock (stroke) is a critical condition caused by hyperthermia, typified by symmetrical damage to the cerebellum. The critical core temperature for the brain is 40–41 °C, but damage to the cerebellum can occur at lower temperatures. In the central nervous system, cerebellar Purkinje cells are most susceptible to hyperpyrexia-induced dysfunction. The degree of their loss correlates with the severity and duration of hyperthermia. Heat hyperpyrexia-induced cerebellar atrophy usually involves both the vermis and the cerebellar hemispheres. Heat stroke can also cause neurological dysfunction, most commonly due to cerebellar damage. During the acute stage, typical neurological disorders are cerebellar

ataxia, cognitive impairment, dysphagia, and aphasia. The convalescent period is characterized by transient cerebellar dysfunction; diffuse cerebellar atrophy has been described, and cerebellar degeneration is a well-known consequence of heat stroke. In permanent cerebellar dysfunction after heat stroke, permanent neurological deficit is relatively rare, and the most common manifestation is cerebellar syndrome. The most common X-ray finding in heat stroke is diffuse cerebellar atrophy with preserved brain volume, which is caused by diffuse loss of Purkinje cells and, according to computed tomography and magnetic resonance imaging, mostly affects the vermis or the cerebellar hemispheres, with the hemispheres of the brain mostly remain intact. Cerebellar disorders caused by heat stroke is a complex neurological problem. To rule out an alternative diagnosis, a thorough special examination with neuroimaging is necessary.

Keywords: heat stroke; cerebellum; ataxia; degeneration; atrophy

УДК 616.831-005-06-07-084

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.8.2023.1031>

Зозуля І.С., Волосовець А.О.

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

Щодо хронічної недостатності мозкового кровообігу, зумовленої кардіальною патологією (огляд літератури)

Резюме. Широке впровадження кардіологічних методів діагностики в клінічну ангіоневрологію значно збагатило дані про роль серцево-судинних захворювань у розвитку цереброваскулярної патології. Різноманітна серцева патологія відіграє визначальну роль у розвитку кардіоемболічних і гемодинамічних ішемічних інсультів. Науково доведено, що хронічна серцева недостатність (ХСН) поряд з гіпертонічною хворобою є фактором ризику виникнення хронічної форми цереброваскулярної патології — хронічної недостатності мозкового кровообігу. Характерною ознакою всіх видів серцево-судинної недостатності є неспроможність системи кровообігу доставляти органам, системам, тканинам, у тому числі головному мозку, необхідну для їхнього нормального функціонування кількість крові як у спокої, так і при навантаженні. Неврологи у своїй повсякденній практиці зустрічаються з хворими, у яких є хронічна серцева недостатність і симптоми цереброваскулярної патології (зниження пам'яті, працездатності, депресія). Недооцінка цих станів може обернутися скороченням життя за рахунок необоротних уражень органів-мішеней (серце, мозок, нирки). За відсутності адекватного лікування летальний кінець можливий протягом перших 5 років після виникнення серцевої недостатності. Ступінь прогресування захворювання (ХСН) залежить від багатьох причин: клініко-патогенетичного варіанта ХСН, темпу розвитку патологічного процесу, наявності ураження і ремоделювання міокарда, ускладнень зі сторони органів-мішеней. У даній роботі ми намагалися зробити аналіз літературних даних вітчизняних і зарубіжних авторів щодо патогенетичних механізмів виникнення хронічної серцевої недостатності, впливу на її розвиток і перебіг її ускладнень, і в першу чергу ураження головного мозку у вигляді хронічної недостатності мозкового кровообігу.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність; патогенетичні механізми; хронічна недостатність мозкового кровообігу; огляд

Вивчення серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань має системний характер і включає оцінку не тільки стану церебральної і системної гемодинаміки, але і їх взаємозалежності, що має значення для вдосконалення діагностики, лікування й профілактики хронічної патології мозку при захворюваннях серця.

Характерною ознакою всіх захворювань серця є неспроможність системи кровообігу доставляти органам і тканинам необхідну для їхнього нормального функціонування кількість крові як у спокої, так і при підвищених потребах організму [1, 2].

Спочатку серцево-судинна система не може компенсувати ці потреби, і патологічний процес переходить із прихованого в явний, у маніфестну стадію захворювання, інколи навіть має несприятливий результат. У подальшому при перевантаженні серця спочатку виникає гіпертрофія лівого шлуночка (ексцентрична або концентрична), а далі розвивається його дисфункція. Завершується процес формуванням серцево-судинного континууму — ремоделюванням камер серця, периферичних судин, зниженням гемодинамічних показників.

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

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

Для кореспонденції: Зозуля Іван Савович, доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

For correspondence: I.S. Zozulya, MD, PhD, Professor at the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

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

Ці структурні й функціональні порушення в серцево-судинній системі і визначають патофізіологічний стан, який у клініці має назву «серцева недостатність» (синонім — «недостатність кровообігу») [1].

Найбільш часто хронічна серцева недостатність (ХСН) розвивається при артеріальній гіпертензії (АГ), вадах серця, ішемічній хворобі серця [15]. Ступінь вираженості ХСН може слугувати маркером глибини ураження міокарда.

Термін «ХСН» включає порушення діастолічної і систолічної функції міокарда. Низка авторів [5, 7] вважають, що при гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на АГ у першу чергу порушується діастолічна функція, тобто розслаблення міокарда ЛШ, що призводить до зниження його насосної функції [13–15].

Одним з основних механізмів кардіогенного ураження мозку є недостатність кровообігу і гіпоксія головного мозку, зумовлена зниженням серцевого викиду [6, 14]. Серед параметрів кардіальної гемодинаміки суттєвий вплив на мозковий кровотік мають ударний і хвилинний об'єм серця. Крім того, додатковий вплив мають реологічні властивості крові. Зміна даних величин призведе до дифузного зниження швидкості кровотоку в усьому судинному руслі [13].

У низці праць [5] показано, що ХСН є одним з гемодинамічних факторів, які лежать в основі формування початкових проявів недостатності мозкового кровообігу — хронічної недостатності мозкового кровообігу.

Встановлено [14], що до неадекватного кровонаповнення головного мозку можуть призводити й інші фактори: дисбаланс вазоконстрикторних і вазодилататорних медіаторів (ендотелій, брадикінін, простагліциклін) [15]. На перших порах ці механізми запускаються для підтримки серцево-судинного гомеостазу, щоб нормалізувати серцевий кровотік і тканинну перфузію, але пізніше вони починають негативно впливати на серцево-судинну гемодинаміку, що призводить до підвищення загального периферичного опору судин і подальшого порушення скоротливої функції міокарда [11].

Деякі автори [10, 12] вказують, що зниження серцевого викиду є самостійним фактором розвитку судинної мозкової недостатності.

При ХСН периферичні артерії знаходяться у стані хронічної констрикції, і ступінь її вираженості прямо пропорційний тяжкості ХСН [14, 15]. А останнє призводить до зменшення кровонаповнення мозку, що може викликати розвиток і прогресування хронічної недостатності мозкового кровообігу [15].

Отже, з вищезазначеного зрозуміло, що розвиток і прогресування судинної патології головного мозку перебігає на тлі зменшення скоротливої функції міокарда і наростаючої залежності мозкового кровообігу від центральної гемодинаміки. Разом з тим у хворих з артеріальною гіпертензією найбільш часто спостерігається зниження насосної функції серця. Дуже часто на перших порах ця патологія серця при-

хована і виявляється тільки при цілеспрямованому обстеженні.

Ступінь прогресування захворювання [4, 8, 15] залежить від багатьох причин: клініко-патогенетичного варіанта ХСН, темпу розвитку патологічного процесу, відсутності або наявності ремоделювання міокарда, ускладнень зі сторони органів-мішеней, своєчасності й адекватності медикаментозного і хірургічного лікування [7, 10].

Наявність ХСН можна встановити при виявленні таких симптомів [11]: задишка або примусове положення хворого, набухання шийних вен, набряк обличчя, тахікардія, акцент II тону серця, вологі хрипи в легенях. Вірогідність діагнозу буде вище, якщо характерні симптоми підтверджуються даними інструментального обстеження, одержаними в стані спокою, зменшуються або зникають при призначенні адекватної терапії.

Індикатором виникнення функціональних і структурних змін у головному мозку хворих із ХСН є дефіцит кровотоку і засвоєння мозковою тканиною кисню. Маніфестація цих порушень нерідко випереджає соматичні ознаки хвороби [3, 9, 15].

На початковій стадії ХСН розвивається астеничний симптомокомплекс. У цей час початкові прояви ХСН виявляються тільки на ЕхоКГ. Можливо, у розвитку синдрому хронічної втоми і зниженні скоротливої функції міокарда відіграє роль той самий патогенетичний механізм — імунна активація цитокінового каскаду.

Деякими авторами [14] виявлений вірогідний зв'язок протизапальних цитокінів з основними клінічними й лабораторними характеристиками, стадією і функціональним класом ХСН. Першопричину активації цитокінового пулу пов'язують з наростаючою гіпоксією міокарда і тканин на периферії [15]. З наростанням тяжкості ХСН (ІА, ІБ, ІІІ стадії захворювання) погіршуються психофізіологічні параметри та якість життя хворих. Функціональні (неврозоподібні) розлади змінюються психоорганічними синдромами [7].

З роками все чіткіше формується картина хронічної недостатності мозкового кровообігу. У патологічний процес залучаються різні структури головного мозку. Симптоми, що виникають, неспецифічні й пов'язані з ішемією (гіпоксією) головного мозку, порушенням діяльності кірково-підкіркових структур, стовбурових систем і мозочка. Органічний компонент містить ознаки пірамідної, екстрапірамідної недостатності, вестибулярно-стовбурових систем, лобної атаксії, апраксії, порушення ходи, тону, псевдобульбарні симптоми [6, 9, 11].

Комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія виявляють перивентрикулярний лейкоареоз, множинні кісти, лакуни, «німі» інфаркти, зони енцефалолізису в білій речовині головного мозку, локальну або дифузну атрофію головного мозку. У хворих виявляються когнітивні й психофізіологічні порушення [6, 13].

У подальшому погіршується стан серцево-судинної системи у вигляді зміни в інтимі-медіа (потовщення, виразки), відбувається деформація судин (вигини, перекути, петлеутворення). Одночасно з цим у 36 % хворих спостерігають значні зміни церебральних судин, передусім сонних артерій, дрібних глибинних судин мозку.

Відбувається формування стабільних і нестабільних атеросклеротичних бляшок, ознак атеросклерозу. Усе це призводить до ще більшого дефіциту кровонаповнення головного мозку. У цей період атеросклероз і гіпертонічна хвороба йдуть поряд, збільшуючи серцево-судинні й цереброваскулярні зміни [5, 6, 15].

Основним предиктором розвитку летального кінця є дестабілізація гемодинамічних розладів у результаті виснаження компенсаторних механізмів, розвитку необоротних структурних порушень у серці й магістральних судинах [3, 9].

Перевантаження правих відділів серця, малого кола кровообігу, зменшення кровотоку, підвищення венозного тиску, зниження насосної функції серця, порушення проникності стінок капілярів, множинні тромбози інтракраніальних вен, порушення венозного відтоку формують у хворих із ХСН хронічну венозну недостатність головного мозку [12].

Ця форма хронічної венозної недостатності головного мозку має свої клінічні особливості. Хворих турбує головний біль, тяжкість у голові. Головний біль підсилюється при нахилі голови, кашлі, чханні, дефекації і зменшується у вертикальному положенні. Об'єктивно можна констатувати набряк обличчя, синюшність нижніх повік, ін'єкцію склер, набухання яремних вен. Нерідко констатують набряк зорового нерва. Структурні зміни головного мозку включають лейкоареоз, розширення кортикальних борозен і бокових шлуночків, післяінсультні кісти й атрофію.

Хронічні форми венозної хронічної недостатності мозкового кровообігу можуть бути зумовлені вродженими й набутими вадами серця, післяінфарктним кардіосклерозом, обструктивною легенево-серцевою недостатністю.

При ураженні легень, печінки, нирок погіршуються метаболічні процеси, декомпенсується серцево-судинна діяльність, відповідно наростають клінічні прояви кардіocereбральної недостатності.

Від стану кровотоку по магістральних артеріях значною мірою залежить церебральний кровообіг, який і визначає ступінь хронічної недостатності мозкового кровообігу [4, 6].

Аналіз клінічних даних показав закономірне погіршення неврологічних розладів при переході до більш тяжких стадій хронічної недостатності мозкового кровообігу: від вогнищевої мікросимптоматики, що спостерігається при I стадії хронічної недостатності мозкового кровообігу, до виражених змін у неврологічному статусі (вестибуло-мозочковий, пірамідний, аміостатичний, псевдобульбарний синдром) при II стадії недостатності мозкового кровообігу. Для III стадії також характерні інтелектуально-мнестичні порушення.

Висновки

1. Хронічна серцева недостатність, особливо в поєднанні з артеріальною гіпертензією, часто спричиняє хронічну цереброваскулярну патологію у вигляді хронічної недостатності мозкового кровообігу з її стадійним розвитком.

2. При погіршенні роботи серцево-судинної системи, змінах зі сторони церебральної гемодинаміки, гіпоксії та ішемії головного мозку хронічна недостатність мозкового кровообігу може супроводжуватись декомпенсацією і виникненням гострої хронічної недостатності мозкового кровообігу зі значним неврологічним дефіцитом.

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

Список літератури

1. Ганджа Т.І., Соколов М.Ф., Супрун А.О., Бойко А.В. Невідкладні стани в кардіології. Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога. Київ: Медицина, 2023. С. 28-49.
2. Глауров А.Г., Заин В.Н., Табакман Е.Н. Некоторые вопросы кардиальной патологии и цереброваскулярной недостаточности. Съезд невропатологов и психиатров Молдовы. Тезисы докладов. Кишинев, 1998. С. 37-38.
3. Зозуля І.С., Боброва В.І., Ганджа Т.І., Боброва О.В. Кардіогенні фактори ризику цереброваскулярної ішемії. Актуальні питання медицини невідкладних станів. Київ, 2013. С. 165-167.
4. Зозуля І.С., Волосовець А.О., Зозуля А.І. Невідкладні стани в невропатології. Гостра гіпертензивна енцефалопатія. Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога. Київ: Медицина, 2023. С. 227-228.
5. Зозуля І.С., Волосовець А.О. Сучасний погляд на профілактику ішемічного інсульту. Медицина невідкладних станів: вибрані клінічні лекції. Харків, 2020. Т. 9. С. 239-252.
6. Зозуля І.С., Ганджа Т.І., Супрун А.О. Неотложные состояния в кардиологии. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2016. № 1(57). С. 5-8.
7. Зозуля І.С., Ганджа Т.І., Соколов М.Ф., Супрун А.О. Надання невідкладної допомоги пацієнтам із гострою серцево-судинною патологією. Вінниця: Меркьюрі-Поділля, 2016. С. 88.
8. Зозуля І.С., Чемер Н.М. Діагностика венозної дисциркуляторної енцефалопатії у вагітних із обмеженим перебігом першого триместру гестації та її корекція. Вінниця: Меркьюрі-Поділля, 2015. 110 с.
9. Brutsaert D.L., Sys S.U., Gillebert T.S. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implication heart function. Y. Am. Coll. Cardiol. 1993. 27. 318-232.
10. Doehner W., Rauchhaus M., Florea V.G., Sharma R., Bolger A.P., Davos C.H., Coats A.J., Anker S.D. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. Am. Heart J. 2001. 141. 5. 742-799.
11. Nakamura M., Peripheral vascular remodeling in chronic heart failure: clinical relevance and new conceptualization of its mechanisms. J. Card. Fail. 1999. 5(2). 127-138.
12. Nishimura R.A., Tajik A.J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography

is the clinician's Rosetta Stone. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997 Jul. 30(1). 8-18.

13. Ohno M., Cheng C.P., Little W.C. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation.* 1994 May. 89(5). 2241-50.

14. Simone G., Greco R., Relation of left ventricular diastolic properties to systolic function in arterial hypertension. *Circulation.* 2000 Jan 18. 101(2). 152-7.

15. Zabalgoitia M., Ur Rahman S.N., Haley W.E. Role of left ventricular hypertrophy in diastolic dysfunction in aged hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1997 Oct. 15(10). 1175-9.

Отримано/Received 13.11.2023

Рецензовано/Revised 16.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.12.2023 ■

Information about authors

I.S. Zozulya, MD, PhD, Professor at the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanzozulia2015@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8496-9876>

A.O. Volosovets, MD, PhD, Head of the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nmapo.emergency@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5225-1480>

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.

I.S. Zozulya, A.O. Volosovets

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

About chronic cerebrovascular insufficiency caused by cardiac pathology (literature review)

Abstract. The widespread introduction of cardiological diagnostic methods in clinical angioneurology has significantly enriched the data on the role of cardiovascular diseases in the development of cerebrovascular pathology. Various cardiac disorders play a significant role in the development of cardioembolic and haemodynamic ischaemic strokes. It has been scientifically proven that chronic heart failure, along with hypertension, is a risk factor for the occurrence of a chronic form of cerebrovascular disease — chronic cerebrovascular insufficiency. The characteristic feature of all types of cardiovascular insufficiency is the inability of the circulatory system to deliver to the organs, systems, tissues, including the brain, the amount of blood necessary for their normal functioning, both at rest and especially during exertion. In their daily practice, neurologists encounter patients with chronic heart failure and symptoms of cerebrovascular disease (memory loss,

reduced performance, depression). Underestimation of these conditions can result in a shortened life due to irreversible damage to target organs (heart, brain, kidneys). In the absence of adequate treatment, death is possible within the first 5 years after the onset of heart failure. The degree of disease progression depends on many factors: clinical and pathogenetic variant of chronic heart failure, the rate of the pathological process, the presence of myocardial damage and remodeling, complications from target organs. In this article, we tried to analyse the literature data of domestic and foreign authors on the pathogenetic mechanisms of chronic heart failure, the impact on its development and the course of its complications, and, above all, brain damage in the form of chronic cerebrovascular insufficiency.

Keywords: chronic heart failure; pathogenetic mechanisms; chronic cerebrovascular insufficiency; review

УДК 616.133.33-002.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.8.2023.1032>Тріщинська М.А.¹, Кононов О.Є.¹, Луценко Г.В.¹, Невгад Ю.В.², Романенко І.П.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²КНП «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна

Сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку хвороби дрібних судин

Резюме. Цереброваскулярна патологія посідає провідні позиції серед причин смертності та тривалої непрацездатності населення країн з високим, середнім та низьким рівнем доходів, що свідчить про надзвичайну актуальність пошуку нових стратегій щодо запобігання цим захворюванням. На сьогодні серед найбільш поширених форм цереброваскулярних захворювань виділяють гострий ішемічний інсульт та судинні когнітивні порушення, зокрема судинну деменцію. У патогенезі обох цих станів значущу роль відіграє ураження дрібних судин головного мозку. У статті проведений аналіз даних літератури щодо основних та вірогідних патогенетичних механізмів розвитку хвороби дрібних судин головного мозку. Ключові слова, за якими проводився підбір літератури у Національній медичній бібліотеці PubMed: хвороба дрібних судин, гіперінтенсивність білої речовини головного мозку, лакуни, розширені периваскулярні простори, атрофія мозку, судинні когнітивні порушення. Вивчення патогенетичних механізмів розвитку церебральної мікроангіопатії, або хвороби дрібних судин, дозволить спрямувати клінічні та наукові дослідження на пошук патогенетично обґрунтованого лікування та стратегії профілактики, що надзвичайно важливо для таких пацієнтів.

Ключові слова: церебральна мікроангіопатія; хвороба дрібних судин головного мозку; лейкоареоз; гіперінтенсивність білої речовини; розширення периваскулярних просторів; лакуни; лакунарні інфаркти; судинні когнітивні порушення; огляд

Як цереброваскулярна патологія взагалі, так і гострі церебральні інсульти зокрема виникають унаслідок ураження переважно великих чи малих судин, що беруть участь у кровопостачанні головного мозку. Якщо точніше, саме результуюча взаємодія патологічних процесів, унаслідок яких виникає дисфункція великих і/або малих артерій, капілярів, венул, і є причиною цереброваскулярних захворювань у широкому сенсі цього поняття [1]. Залежно від швидкості та інтенсивності впливу етіологічного фактора клінічні прояви можуть мати раптовий або поступовий і навіть прихований перебіг. За рахунок площі ураження саме патологія крупних судин частіше має раптовий та клінічно явний перебіг. Ураження судин малого калібру частіше мають субклінічний або асимптомний перебіг через невеликі вогнища,

які часто знаходяться в різних відділах головного мозку, і лише їх накопичення з часом або внаслідок виснаження компенсаторно-адаптивних механізмів призведе до клінічної маніфестації [2]. Механізми ураження великих і дрібних судин відрізняються один від одного [3]. Тим не менше, обидва процеси можуть співіснувати у певному співвідношенні і перетинатися, тобто потенціувати один одного. Цікаво, що обидва підтипи судинних уражень мають подібні фактори ризику. Такі фактори судинного ризику, як вік та артеріальна гіпертензія (АГ), частіше наявні у хворих з мікроангіопатією головного мозку, тоді як на фоні миготливої аритмії чи атеросклерозу частіше виникають ішемічні інсульти внаслідок порушення кровопостачання через крупні або середнього діаметра артерії [4].

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

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

Для кореспонденції: Тріщинська Марина Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, в.о. завідувача кафедри неврології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: docmarina99@gmail.com

For correspondence: M.A. Trishchynska, MD, PhD, Professor, acting head of the Department of neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com

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

Під дією більшості факторів ризику у крупних артеріях зростає жорсткість, внаслідок чого передається надмірна пульсація потоку в церебральній мікроциркуляції, що спричиняє діастолічну гіперперфузію і призводить до пошкодження стінок мікросудин, артеріосклерозу та пошкодження білої речовини головного мозку [5–7]. Отже, можна припустити, що процеси ураження і малих, і великих артерій становлять суцільний контур і динамічно взаємодіють. Ця гіпотеза була доведена в кількох дослідженнях на тваринних моделях, які продемонстрували порушення герметичності з'єднання ендотелію церебральних судин [8] та ураження білої речовини [9] у тварин з двобічним стенозом загальних сонних артерій. Крім того, підвищена жорсткість і сонних, і стегнових артерій асоціювалася із наявністю ознак ураження церебральної мікроциркуляції (церебральною мікроангіопатією) [10, 11]. Ще маємо визначити наявність та характер причинно-наслідкового зв'язку між патологією великих та дрібних артерій [2].

На основі провідного етіологічного фактора судинного ураження, характерного вигляду ураження при нейровізуалізації, а також різноманітності клінічної картини гострий мозковий ішемічний інсульт класифікують на лакунарний, кардіоеMBOLічний та тромботичний (атеротромботичний) інфаркт мозку [12]. Таким чином, ураження дрібних судин, що проявляється гострою неврологічною симптоматикою, вкладається в поняття лакунарного інсульту. Але, як зазначалося вище, патологія дрібних судин головного мозку може тривалий час не мати явних клінічних проявів або клінічні симптоми наростають поступово, через що в складі цереброваскулярних захворювань була виокремлена хвороба дрібних судин головного мозку (cerebral small vessel disease (cSVD) — ХДС) — термін, що використовується для різних патологічних процесів, які впливають на дрібні судини мозку, зокрема дрібні артерії, артеріоли, капіляри, венули і дрібні вени. Вважається, що ХДС головного мозку відіграє вирішальну роль у розвитку лакунарних інфарктів мозку, глибинних або кіркових крововиливів [13]. Типовими маркерами ураження дрібних судин головного мозку прийнято вважати гіперінтенсивність білої речовини (ГБР), імовірно судинного походження, лакуни, мікрокрововиливи, розширені периваскулярні простори, гострі субкортикальні дрібні інфаркти та зменшення маси мозку через його атрофію [14, 15]. Як зазначалося вище, ці ураження можуть бути клінічно «німими» (частина хворих не мають симптомів), але зі збільшенням кількості вогнищ та комбінації різних варіантів ураження з'являються клінічні прояви, переважно у вигляді когнітивних порушень, аж до ступеня деменції, судинної депресії, рухових розладів, порушення контролю функцій тазових органів, підвищується ризик інсульту [16] і гіршого функціонального результату після інсульту [17].

Традиційні фактори ризику, як-от АГ або цукровий діабет, відіграють свою важливу роль у розвитку церебральної ХДС (цХДС), але точний патогенез досі незрозумілий. Виявлено підвищену проникність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) та ендотеліальну дисфункцію,

пов'язані з ХДС. Порушення цілісності ГЕБ є важливою ланкою патогенезу цХДС. Таким чином, циркулюючі біологічні маркери дисфункції ендотелію відіграють вирішальну роль в ідентифікації цХДС [18, 19].

ГЕБ є спеціалізованим фізичним і функціональним бар'єром, який захищає мозок як від проникнення патогенних мікроорганізмів, так і від циркулюючих імунних клітин, які можуть потрапити в паренхіму мозку та завдати шкоди нервовим клітинам (нейронам, астроцитам та олігодендроцитам перш за все). ГЕБ складається з моношару ендотеліальних клітин, з'єднаних щільними контактами, який спирається на базальну мембрану. Циркулюючі клітини крові, як-от нейтрофіли та моноцити, також є складовою частиною нервово-судинної одиниці, враховуючи тісну взаємодію з просвітною поверхнею ендотеліальних клітин та їх роль в імунному контролі. Щільні з'єднання складаються з трьох основних груп білків. Це трансмембранні білки (клаудини, оклюдини, кадгерини) та додаткові білки. Ці білки взаємодіють, утворюючи бар'єр, через який відбувається мінімальна пасивна екстравазація білків плазми крові, неорганічних розчинених речовин або навіть молекул води [19, 20]. Розрідження білків, що утворюють щільні з'єднання, призводить до збільшення проникності ГЕБ для малих і великих молекул, токсинів, імунних комплексів тощо. Прогресуюче ушкодження та негерметичність ГЕБ призводить до ущільнення стінки судини внаслідок деградації базальної мембрани та накопичення компонентів позаклітинного матриксу. Підвищення проникності ГЕБ також призводить до інфільтрації та запалення (накопичення імунних клітин) периваскулярно в головному мозку [2].

Загальноприйнятою гіпотезою є те, що зі збільшенням віку та за наявності АГ відбувається втрата здатності до самостійної регуляції мозкового кровотоку у відповідь на зміни артеріального тиску, що разом із підвищеною артеріальною жорсткістю призводить до збільшення швидкості та пульсації потоку в мозкових артеріолах. Ці зміни гемодинаміки призводять до пошкодження ендотелію ГЕБ та зміни його проникності через збільшення напруження зсуву. Було показано, що підвищена проникність ГЕБ є загальною ознакою цХДС [20–24], тому ендотеліальна дисфункція, ймовірно, є ключовим фактором у патогенезі цХДС [25]. Відомо, що рівні циркулюючих біомаркерів ендотеліальної дисфункції підвищені в крові у пацієнтів із цХДС [18].

Оскільки інші компоненти ГЕБ, зокрема перицити [26] та клітини — попередники олігодендроцитів, також мають значення у стабілізації роботи ГЕБ, ці компоненти вважаються потенційною мішенню для впливу факторів ризику в процесі розвитку цХДС разом з ендотелієм [27].

Встановлено, що ендотеліальна дисфункція призводить до розвитку цХДС різними шляхами. Одна з гіпотез передбачає зменшення мозкового кровотоку (гіперперфузія). Мозковий кровотік, зокрема, регулюється за допомогою оксиду азоту, рівень якого ідентифіковано як маркер ендотеліальної дисфункції [28]. В одному дослідженні було виявлено, що дисфункція ендотелію

та цілісність ГЕБ пов'язані з вираженістю ГБР, — було виявлено значне порушення цілісності ендотеліальних клітин за наявності ГБР порівняно з особами з нормальною білою речовиною [29]. Інші дані свідчать про те, що підвищена проникність ГЕБ через ендотеліальну дисфункцію згодом призводить до ураження головного мозку, а саме його білої речовини. Цей аргумент було підтверджено завдяки більш високому співвідношенню альбуміну у спинномозковій рідині (лікворі)/сироватці крові (маркер порушення цілісності ГЕБ) при деменції та у пацієнтів з лейкоареозом [2, 19]. Доведено, що підвищена експресія ендотеліальних маркерів запалення, як-от внутрішньоклітинна молекула адгезії 1, асоціюється з прогресуванням ГБР, що свідчить про роль дисфункції ендотелію у патогенезі цХДС [30]. У багатьох когортах був встановлений зв'язок між маркерами запалення та цХДС. С-реактивний білок є одним з найбільш вивчених маркерів у цьому сенсі [31–33]. Повідомлялося про незалежну асоціацію між наявністю лакунарних інфарктів та цХДС у всіх дослідженнях з вимірюванням рівня асиметричного диметиларгініну (ADMA) [34, 35]. Рівень матричної металопротеїнази-9 також асоціюється з наявністю та вираженістю ГБР [36]. Крім того, деякі інші запальні ендотеліальні біомаркери (Е-селектин, неоптерин та молекули адгезії судинних клітин) мають асоціації з наявністю ГБР та/або лакунарних інфарктів [37]. Також виявлена послідовна асоціація ADMA [38] та рівня циркулюючих клітин-попередників у пацієнтів з CADASIL [39]. У кількох популяційних дослідженнях підвищений рівень гомоцистеїну та наявність ГБР були незалежно пов'язані з наявністю «німих» лакунарних інфарктів [40–42].

Відомо, що маркери згортання, як-от фібриноген, великий глікопротеїн плазми, синтезуються в печінці [43]. Фібриноген та продукти його розпаду видаляються з тканини мозку локальним тканинним активатором плазміногену/системою плазміногену [34]. Вважається, що підвищений рівень фібриногену в плазмі крові — точний маркер дисфункції ГЕБ [44]. Цікаво, що у пацієнтів з лакунарними інфарктами було виявлено підвищений рівень інгібітору тканинного фактора [45]. У невеликому дослідженні К. Кагіо та співавт. (2001) [65] виявлено, що значення тромбін-антитромбіну були пов'язані з наявністю ГБР [2].

Важливим є рівень сироваткового альбуміну та альбумінурія у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією взагалі та цХДС зокрема. При дисфункції ГЕБ у старіючому мозку спостерігається екстравазація альбуміну, що приводить до додаткового підвищення проникності ГЕБ. Встановлено, що це пов'язано з тяжкими ураженнями білої речовини при цХДС [46]. Підвищення співвідношення альбуміну у лікворі/сироватці, маркера руйнування ГЕБ, також спостерігається при судинній деменції [47] та в пацієнтів з ГБР при нейровізуалізації [48]. Альбумінурія — ранній маркер захворювання нирок [49], також був запропонований як чутливий біомаркер системної дисфункції ендотелію [50]. Існують свідчення про зв'язок між альбумінурією та наявністю нейровізуалізаційних маркерів ХДС [2].

Є дослідження, які підтверджують можливість використання рівня нейрофіламенту сироватки як маркера цХДС. Нейрофіламент (NfL) є незамінним білком каркаса цитоскелета нейронів. При аксональному пошкодженні нейрофіламент вивільняється у позаклітинний простір, а потім у ліквор та кров, таким чином, вимірюючи рівень нейрофіламенту, ми отримуємо уявлення про руйнування нейронів [51]. Останнім часом виявлено збільшення рівня сироваткового нейрофіламенту у пацієнтів зі свіжими невеликими підкірковими інфарктами. Таким чином, рівень нейрофіламенту може бути біомаркером крові для активного виявлення цХДС [52].

Не лише аномальне функціонування ендотелію відповідає за розвиток патології дрібних судин (ХДС) головного мозку. Для фізіологічного функціонування ГЕБ інші клітини центральної нервової системи, як-от перичити, астроцити та олігодендроцити, також вважаються важливими, хоча їх внесок до кінця поки що невідомий [2].

Цікаво, що роль перичитів у розвитку ХДС була зазначена у дослідженнях CADASIL, де було показано, що генетична детермінанта CADASIL (ген NOTCH3) експресується в перичиті, що, як наслідок, сприяло розвитку хвороби через аномальну взаємодію між перичитами та ендотеліальними клітинами [53]. Зміни в олігодендроцитах призводять до втрати цілісності білої речовини, що є важливим аспектом цХДС. Існує також багато свідчень про порушену ендотеліоцит-олігодендроцит-сигналізацію в патогенезі ХДС. Ендотелій виділяє фактори, що відповідають за виживання та дозрівання олігодендроцитів. Ендотеліальна дисфункція у пацієнтів із ХДС змінює секрецію рилізінг-факторів ендотеліоцитів, які врешті-решт впливають на виживання олігодендроцитів та роблять їх сприйнятливими до пошкоджень [54]. Одна гіпотеза свідчить про те, що сигналізація між дисфункціональними ендотеліальними клітинами та олігодендроцитами може змінити їх здатність справлятися з ушкодженнями, спричиненими гіперперфузією у людей із цХДС. Інша гіпотеза спирається на факт, що ангиогенез при ХДС може пригнічувати міграцію олігодендроцитів у кровеносні судини і в такий спосіб гальмувати процес відновлення [27].

Як зазначалося вище, нейровізуалізаційні зміни мають велике значення у діагностиці ХДС головного мозку, а ймовірно, і всього організму (переважно в органах-мішенях). Нейровізуалізація відіграє центральну роль у діагностиці та характеристиці цХДС. Ознаки ураження головного мозку були прийняті як маркери цХДС та свідчать про результат ураження дрібних судин головного мозку [13]. Нейровізуалізаційні прояви цХДС мають широкий спектр — від дрібних гострих субкортикальних інфарктів (acute small subcortical infarcts), які можуть проявлятися клінічно симптомами інсульту, до відносно більш підступних клінічно «тихих» або «німих» уражень. Такі «німі» ураження включають ГБР у перивентрикулярній та глибокій підкірковій білій речовині, збільшені перивентрикулярні простори, лакуни (дрібні порожнини), мікрокрововиливи та церебральну атрофію [55]. Однак визначення та класифі-

кація цих ушкоджень значно відрізнялися у різних дослідженнях. Тому експертна група з цХДС, J.M. Wardlaw та співавт. [15] запропонували визначення та термінологію структурних нейровізуалізаційних маркерів для можливості діагностувати цХДС, щоб уникнути плутанини та поліпшити якість публікацій щодо цХДС, яку в широкому загалі називають Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE) — стандарти для засвідчення судинних змін при нейровізуалізації. Нейровізуалізаційні характеристики ХДС детально розглянуто в табл. 1 [56].

Слід звернути увагу, що саме кумулятивний ефект унаслідок ураження дрібних судин (накопичення вог-

нищ ураження) визначає клінічний вплив та тяжкість захворювання, а не окремі ураження [57]. ЦХДС можна звичайно візуалізувати за допомогою комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії мозку. Однак передові методи візуалізації, що включають відновлення інверсії з ослабленням рідини (fluid-attenuated inversion recovery), T2-зважене зображення (T2-weighted), T1-зважене зображення (T1-weighted), градієнт ехо (gradient echo), T2*-зважене зображення (T2*/susceptibility-weighted sequences) та дифузійне зображення (diffusion tensor imaging), можуть забезпечити повний спектр візуалізації цХДС і таким чином допоможуть у ранньому виявленні захворювання [58].

Таблиця 1. Нейровізуалізаційні характеристики цХДС

Нейровізуалізаційні маркери	Визначення (STRIVE recommendation)	ЦХДС-специфічні характеристики	Пояснення
Гострі дрібні субкортикальні інфаркти (acute small subcortical infarcts)	Нейровізуалізація свідчить про гострий інфаркт на території однієї перфорууючої артеріоли. Слід зіставляти дані візуалізації та клінічні симптоми, що виникли протягом останніх кількох тижнів	Інфаркти симптоматичні чи ні. Розташування, розмір, форма та кількість. Затримка в часі від клінічних проявів інсульту до проведення візуалізації	Слово «гострі» стосується симптомних вогнищ або зображень, що виникли протягом кількох попередніх тижнів. Слово «дрібні» означає вогнище, максимальний діаметр якого менше ніж 20 мм
Гіперінтенсивність білої речовини (white matter hyperintensities)	Гіперінтенсивність на T2-зважених зображеннях, як от FLAIR, без кавітації. Іноді візуалізується гіпоінтенсивність на T1-зважених зображеннях МРТ. Відмінність сигналу від цереброспінальної рідини	Розмір. Розташування. Форма. Кількість	Ураження в підкірковій сірій речовині та стовбурі мозку не належать до цієї категорії. Підкіркова гіперінтенсивність (subcortical hyperintensities): збірний термін, у який також включаються ураження глибокої сірої речовини та гіперінтенсивність стовбура мозку
Лакуни	Кругла або овальна підкіркова, заповнена рідиною порожнина діаметром від 3 мм до приблизно 15 мм. Сигнал, подібний до цереброспінальної рідини	Включаються лакуни глибокої сірої речовини та стовбура мозку	Перетворюються з гострого субкортикального інфаркту чи геморагії на території однієї перфорууючої артерії
Розширені периваскулярні простори	Заповнені рідиною простори, які слідує типовому ходу судини, коли вони проходять через сіру або білу речовину. Діаметр, як правило, менше ніж 3 мм. Інтенсивність сигналу подібна до цереброспінальної рідини	Також і в basal ganglia, centrum semiovale	Лінійні, якщо зображення паралельне ходу судини, і круглі або овальні, якщо зображення перпендикулярне ходу судини
Церебральні мікрокрововиливи (cerebral microbleeds)	Невеликі круглі або овальні (зазвичай 2–5 мм у діаметрі, але до 10 мм) вогнища з відповідним сянням, що спостерігається на T2*-зваженому зображенні	За кількістю і розташуванням поділяються: на лобарні, глибокі, інфратенторіальні (стовбур мозку та мозочок)	Як правило, не спостерігаються на КТ або на FLAIR, T2- та T1-зважених зображеннях. Добре визначаються на T2*-зважених послідовностях
Атрофія мозку	Зменшення об'єму мозку, яке не пов'язане з певним макроскопічним ураженням, як-от травма або інфаркт мозку, при нейровізуалізації	Рейтингова шкала або метод вимірювання об'єму	Інфаркт мозку не відноситься до цього процесу

Примітка: адаптовано з *Norrving B. Evolving concept of small vessel disease through advanced brain imaging. J. Stroke. 2015. 17. 94-100.*

Також слід приділяти увагу «кроку», або товщині зрізу, — від 1,0 до 3,0 мм — для більшої інформативності дослідження. Досягнення нейровізуалізації дали нове розуміння механізмів розвитку цХДС, що дозволяє нам створювати стратегію профілактики та лікування захворювання. Так, динамічне МРТ з контрастуванням дозволяє виміряти проникність ГЕБ у пацієнтів із цХДС [24]. Це може бути використано для складання карт проникності, що показуватимуть проникність білої речовини, і може стати передовим діагностичним інструментом у виявленні цХДС [2].

Клінічні прояви ХДС включають інсульти, зниження когнітивних функцій, проблеми з ходою, апатію, депресію, екстрапірамідні симптоми та багато інших синдромів, пов'язаних зі структурним та функціональним руйнуванням нейронних мереж. Наявні симптоми і клінічний перебіг ХДС дуже варіабельні. Вважається, що ця мінливість пов'язана з кількома факторами, включаючи варіації ушкодження судин (місце розташування, тип та ступінь ураження), різні ступені вторинної нейродегенерації, індивідуальну стійкість, резерв мозку та супутні стани [2].

Розуміння патофізіологічних механізмів розвитку цХДС у людей завдяки передовим методам нейровізуалізації, як, наприклад, дифузійна тензорна візуалізація та візуалізація ГЕБ, дослідження цереброваскулярної реактивності та мозкового кровотоку, що демонструє дисфункцію цереброваскулярного ендотелію, включно зі слабкою, але дифузною дисфункцією гематоенцефалічного бар'єра, порушення вазореактивності, збільшення пульсації внутрішньочерепних судин, набряк білої речовини, визначення факторів регресу ураження та прогресування, дифузні структурні зміни по всьому мозку, але звичайно у білій речовині, і вторинна віддалена атрофія тканин [11, 23, 59–64], дає можливість запропонувати стратегію для профілактики та лікування ХДС. А саме терапевтичні підходи, які впливають на мікроциркуляцію головного мозку та ендотеліальну функцію, що потребує подальшого вивчення. На сьогодні загальноприйнята стратегія своєчасного виявлення та ретельний контроль судинних факторів ризику є основою менеджменту пацієнтів з цХДС. Є припущення, що ретельний контроль артеріального тиску (цільові цифри 135/85 мм рт.ст.) у такої категорії пацієнтів надзвичайно актуальний.

Список літератури

- Li Q., Yang Y., Reis C., Tao T., Li W., Li X., Zhang J.H. *Cerebral Small Vessel Disease*. *Cell Transplant*. 2018 Dec. 27(12). 1711-1722. doi: 10.1177/0963689718795148.
- Chojdak-Lukasiewicz J., Dziadkowiak E., Zimny A., Paradowski B. *Cerebral small vessel disease: A review*. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2021 Mar. 30(3). 349-356. doi: 10.17219/acem/131216.
- Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. *Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging*. *Lancet Neurol* 2013. 12. 483-497.
- Khan U., Porteous L., Hassan A., Markus H.S. *Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007. 78. 702-706.
- Aribisala B.S., Morris Z., Eadie E., Thomas A., Gow A., Valdés Hernández M.C., et al. *Blood pressure, internal carotid artery flow parameters, and age-related white matter hyperintensities*. *Hypertension*. 2014. 63. 1011-1018.
- Boulouis G., Charidimou A., Auriel E., Haley K.E., van Etten E.S., Fotiadis P., et al. *Intracranial atherosclerosis and cerebral small vessel disease in intracerebral hemorrhage patients*. *J. Neurol. Sci*. 2016. 369. 324-329.
- Brisset M., Boutouyrie P., Pico F., Zhu Y., Zureik M., Schilling S., et al. *Large-vessel correlates of cerebral small-vessel disease*. *Neurology*. 2013. 80. 662-669.
- Hannawi Y. *Cerebral Small Vessel Disease: a Review of the Pathophysiological Mechanisms*. *Transl. Stroke Res*. 2023 Oct 21. doi: 10.1007/s12975-023-01195-9. Epub ahead of print. PMID: 37864643.
- Kitamura A., Saito S., Maki T., Oishi N., Ayaki T., Hattori Y., et al. *Gradual cerebral hypoperfusion in spontaneously hypertensive rats induces slowly evolving white matter abnormalities and impairs working memory*. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2016. 36. 1592-1602.
- Poels M.M., Zaccai K., Verwoert G.C., Vernooij M.W., Hofman A., van der Lugt A., et al. *Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study*. *Stroke*. 2012. 43. 2637-2642.
- Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. *Small vessel disease: mechanisms and clinical implications*. *Lancet Neurol*. 2019. 18. 684-96.
- Gomes J., Wachsman A.M. *Types of stroke*. In: Corrigan M.L., Escuro A.A., Kirby D.F. *Handbook of Clinical Nutrition and Stroke*. New York, NY: Springer, 2013. 15-32.
- Pantoni L. *Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges*. *Lancet Neurol*. 2010. 9. 689-701.
- van Veluw S.J., Shih A.Y., Smith E.E., et al. *Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts*. *Lancet Neurol*. 2017. 16. 730-40.
- Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R., et al. *Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration*. *Lancet Neurol*. 2013. 12. 822-838.
- Debette S., Schilling S., Duperron M.G., Larsson S.C., Markus H.S. *Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and metaanalysis*. *JAMA Neurol*. 2019. 76. 81-94.
- Georgakis M.K., Duering M., Wardlaw J.M., Dichgans M. *WMH and longterm outcomes in ischemic stroke: a systematic review and metaanalysis*. *Neurology*. 2019. 92. e1298-308.
- Poggesi A., Pasi M., Pescini F., Pantoni L., Inzitari D. *Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review*. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2016. 36. 72-94.
- Wardlaw J.M., Sandercock P.A., Dennis M.S., Starr J. *Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? Stroke*. 2003. 34. 806-812.
- Huisa B.N., Caprihan A., Thompson J., Prestopnik J., Qualls C.R., Rosenberg G.A. *Long-term blood-brain barrier permeability changes in Binswanger disease*. *Stroke*. 2015. 46. 2413-2418.
- Tao W., Cheng Y., Guo W., Kwapong W.R., Ye C., Wu B., Zhang S., Liu M. *Clinical features and imaging markers of small vessel disease in symptomatic acute subcortical cerebral microinfarcts*. *BMC Neurol*. 2022 Aug 23. 22(1). 311. doi: 10.1186/s12883-022-02824-w.
- Wardlaw J.M., Doubal F., Armitage P., Chappell F., Carpenter T., Muñoz Maniega S., et al. *Lacunar stroke is associated*

- with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann. Neurol.* 2009. 65. 194-202.
23. Wardlaw J.M., Makin S.J., Valdés Hernández M.C., Armitage P.A., Heye A.K., Chappell F.M., et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. *Alzheimers Dement.* 2017. 13. 634-643.
 24. Zhang C.E., Wong S.M., van de Haar H.J., Staals J., Jansen J.F., Jeukens C.R., et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology.* 2017. 88. 426-432.
 25. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease: systematic review and meta-analysis. *Neurobiol. Aging.* 2009. 30. 337-352.
 26. Ihara M., Yamamoto Y. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2016. 47. 554-560.
 27. Rajani R.M., Williams A. Endothelial cell-oligodendrocyte interactions in small vessel disease and aging. *Clin. Sci. (Lond.).* 2017. 131. 369-379.
 28. Deplanque D., Lavalley P.C., Labreuche J., Gongora-Rivera F., Jaramillo A., Brenner D., et al. Cerebral and extracerebral vasoreactivity in symptomatic lacunar stroke patients: a case-control study. *Int. J. Stroke.* 2013. 8. 413-421.
 29. Young V.G., Halliday G.M., Kril J.J. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. *Neurology.* 2008. 71. 804-811.
 30. Markus H.S., Hunt B., Palmer K., Enzinger C., Schmidt H., Schmidt R. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke.* 2005. 36. 1410-1414.
 31. Fornage M., Chiang Y.A., O'Meara E.S., Psaty B.M., Reiner A.P., Siscovick D.S., et al. Biomarkers of inflammation and MRI-defined small vessel disease of the brain: the cardiovascular health study. *Stroke.* 2008. 39. 1952-1959.
 32. Satizabal C.L., Zhu Y.C., Mazoyer B., Dufouil C., Tzourio C. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study. *Neurology.* 2012. 78. 720-727.
 33. van Dijk E.J., Prins N.D., Vermeer S.E., Vrooman H.A., Hofman A., Koudstaal P.J., et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Circulation.* 2005. 112. 900-905.
 34. Notsu Y., Nabika T., Bokura H., Suyama Y., Kobayashi S., Yamaguchi S., et al. Evaluation of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage. *Am. J. Hypertens.* 2009. 22. 257-262.
 35. Pikula A., Böger R.H., Beiser A.S., Maas R., DeCarli C., Schwedhelm E., et al. Association of plasma ADMA levels with MRI markers of vascular brain injury: Framingham offspring study. *Stroke.* 2009. 40. 2959-2964.
 36. Kim Y., Kim Y.K., Kim N.K., Kim S.H., Kim O.J., Oh S.H. Circulating matrix metalloproteinase-9 level is associated with cerebral white matter hyperintensities in non-stroke individuals. *Eur. Neurol.* 2014. 72. 234-240.
 37. Rouhl R.P., Damoiseaux J.G., Lodder J., Theunissen R.O., Knottnerus I.L., Staals J., et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *Neurobiol. Aging.* 2012. 33. 1800-1806.
 38. Rudilosso S., Mena L., Esteller D., Olivera M., Mengual J.J., Montull C., et al. Higher Cerebral Small Vessel Disease Burden in Patients with White Matter Recent Small Subcortical Infarcts. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2021 Jul. 30(7). 105824. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105824. Epub 2021 Apr 25.
 39. Pescini F., Cesari F., Giusti B., Sarti C., Zicari E., Bianchi S., et al. Bone marrow-derived progenitor cells in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke.* 2010. 41. 218-223.
 40. Kloppenborg R.P., Nederkoorn P.J., van der Graaf Y., Geerlings M.I. Homocysteine and cerebral small vessel disease in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMARTMR study. *Atherosclerosis.* 2011. 216. 461-466.
 41. Sachdev P., Parslow R., Salonikas C., Lux O., Wen W., Kumar R. et al. Homocysteine and the brain in midadult life: evidence for an increased risk of leukoaraiosis in men. *Arch. Neurol.* 2004. 61. 1369-1376.
 42. Vermeer S.E., van Dijk E.J., Koudstaal P.J., Oudkerk M., Hofman A., Clarke R., et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: the Rotterdam Scan Study. *Ann. Neurol.* 2002. 51. 285-289.
 43. Arsava E.M., Yilmaz E., Topcuoglu M.A. Incidental DWI Lesions in Patients with Recent Small Subcortical Infarctions. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2022 Apr. 31(4). 106304. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106304.
 44. Bridges L.R., Andoh J., Lawrence A.J., Khoong C.H.L., Poon W., Esiri M.M., et al. Blood-brain barrier dysfunction and cerebral small vessel disease (arteriolosclerosis) in brains of older people. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2014. 73. 1026-1033.
 45. Knottnerus I.L., Winckers K., Ten Cate H., Hackeng T.M., Lodder J., Rouhl R.P., et al. Levels of heparin-releasable TFPI are increased in first-ever lacunar stroke patients. *Neurology.* 2012. 78. 493-498.
 46. Simpson J.E., Fernando M.S., Clark L., Ince P.G., Matthews F., Forster G., et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2007. 33. 410-419.
 47. Skoog I., Wallin A., Fredman P., Hesse C., Aevarsson O., Karlsson I., et al. A population study on blood-brain barrier function in 85-year-olds: relation to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology.* 1998. 50. 966-971.
 48. Pantoni L., Inzitari D., Pracucci G., Lolli F., Giordano G., Bracco L., et al. Cerebrospinal fluid proteins in patients with leukoaraiosis: possible abnormalities in blood-brain barrier function. *J. Neurol. Sci.* 1993. 115. 125-131.
 49. Vogels S.C., Emmelot-Vonk M.H., Verhaar H.J., Koek H.L. The association of chronic kidney disease with brain lesions on MRI or CT: a systematic review. *Maturitas.* 2012. 71. 331-336.
 50. Stehouwer C.D., Smulders Y.M. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. 17. 2106-2111.
 51. Uiterwijk R., van Oostenbrugge R.J., Huijts M., De Leeuw P.W., Kroon A.A., Staals J. Total cerebral small vessel disease MRI score is associated with cognitive decline in executive function in patients with hypertension. *Front. Aging Neurosci.* 2016. 8. 301.
 52. Gatringer T., Pinter D., Enzinger C., Seifert-Held T., Kneihsl M., Fandler S., et al. Serum neurofilament light is sensitive to active cerebral small vessel disease. *Neurology.* 2017. 89. 2108-2114.
 53. Armulik A., Abramsson A., Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ. Res.* 2005. 97. 512-523.
 54. Rajashekhar G., Willuweit A., Patterson C.E., Sun P., Hilbig A., Breier G., et al. Continuous endothelial cell activation increases angiogenesis: evidence for the direct role of endothelium linking angiogenesis and inflammation. *J. Vasc. Res.* 2006. 43. 193-204.

55. Vermeer S.E., Longstreth W.T. Jr, Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007. 6. 611-619.
56. Norrving B. Evolving concept of small vessel disease through advanced brain imaging. *J. Stroke.* 2015. 17. 94-100.
57. Staals J., Makin S.D., Doubal F.N., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology.* 2014. 83. 1228-1234.
58. Lyoubi-Idrissi A.L., Jouvent E., Poupon C., Chabriat H. Diffusion magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease. *Rev. Neurol. (Paris).* 2017. 173. 201-210.
59. Blair G., Thrippleton M.J., Shi Y., et al. Intracranial functional haemodynamic relationships in patients with cerebral small vessel disease. *bioRxiv.* 2019. 572818.
60. De Guio F., Mangin J.F., Duering M., Ropele S., Chabriat H., Jouvent E. White matter edema at the early stage of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke.* 2015. 46. 258-61.
61. Rost N.S., Cougo P., Lorenzano S., et al. Diffuse microvascular dysfunction and loss of white matter integrity predict poor outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2018. 38. 75-86.
62. Sam K., Crawley A.P., Conklin J., et al. Development of white matter hyperintensity is preceded by reduced cerebrovascular reactivity. *Ann. Neurol.* 2016. 80. 277-85.
63. Shi Y., Thrippleton M.J., Blair G.W., et al. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2018. published online Oct 8. DOI: 10.1177/0271678X18803956.
64. van Leijsen E.M.C., van Uden I.W.M., Ghaforian M., et al. Nonlinear temporal dynamics of cerebral small vessel disease: the RUN DMC study. *Neurology.* 2017. 89. 1569-77.
65. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H., Hoshida S., Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. 37. 871-877.

Отримано/Received 10.11.2023

Рецензовано/Revised 16.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.12.2023 ■

Information about authors

M.A. Trishchynska, MD, PhD, acting head of the Department of neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>
 O.Ye. Kononov, PhD, Associate Professor at the Department of Department of Family Medicine and Outpatient Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0505-0296>

H.V. Lutsenko, PhD, assistant of professor, Department of neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5516-3083>

Yu.V. Nevgad, neurologist in Stroke Centre, Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-6821-8638>

I.P. Romanenko, neurologist in Stroke Centre, Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-8195-6547>

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.

M.A. Trishchynska¹, O.Ye. Kononov¹, H.V. Lutsenko¹, Yu.V. Nevgad², I.P. Romanenko²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Modern understanding of the pathogenetic mechanisms of small vessel disease

Abstract. Cerebrovascular pathology occupies the leading position among the causes of mortality and long-term disability in high-, middle- and low-income countries, which indicates the extreme relevance of finding new strategies for the prevention of these diseases. Today, acute ischemic stroke and vascular cognitive disorders, including vascular dementia, are among the most common forms of cerebrovascular diseases. Damage to cerebral small vessels plays a significant role in the pathogenesis of both conditions. The article analyzed literature data on the main and probable pathogenetic mechanisms of cerebral small vessel disease. Keywords used to select the literature in PubMed

National Library of Medicine included: small vessel disease, white matter hyperintensity, lacunae, enlarged perivascular spaces, brain atrophy, vascular cognitive disorders. The study of the pathogenetic mechanisms of cerebral microangiopathy or cerebral small vessel disease will allow clinical and scientific research to be directed to the search for pathogenetically justified treatment and prevention strategies, which is extremely important for such patients.

Keywords: cerebral microangiopathy; small vessel disease; leuko-araiosis; white matter hyperintensity; enlarged perivascular spaces; lacunae; lacunar stroke; vascular cognitive disorders; review

УДК 616.831-005.1-085.27.

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.8.2023.1033>Ясній О.М.^{1, 2}, Лебединець Д.В.², Тріщинська М.А.¹¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²КЛ «Феофанія» ДУС, м. Київ, Україна

Особливості перебігу гострого мозкового інсульту у пацієнтів із цукровим діабетом II типу

Резюме. Гострий мозковий інсульт є важливою проблемою охорони здоров'я як у країнах, що розвиваються, так і в розвинених країнах та має шкідливий вплив на індивідуальний, сімейний та суспільний рівні життєдіяльності. Ішемічний інсульт — це захворювання зі значною поширеністю, високою інвалідністю, високою смертністю та високим ступенем рецидивів. Цукровий діабет є одним із найсерйозніших і найпоширеніших хронічних захворювань сучасності, що викликає небезпечні для життя ускладнення, які призводять до інвалідизації. Серед цих ускладнень одне з найбільш частих — гострий мозковий інсульт. Населення з цукровим діабетом мають у 1,5–2 рази вищий ризик гострого ішемічного інсульту порівняно з людьми без цього захворювання. Гіперглікемія подвоює ризик повторного інсульту та збільшує ризик смертності або інвалідизації після ішемічного інсульту. Існує кілька можливих механізмів, за допомогою яких цукровий діабет призводить до гострого мозкового інсульту. До них належать: серцева емболія (фібриляція передсердь), дисфункція ендотелію судин, підвищена жорсткість артерій у ранньому віці, системне запалення та потовщення базальної мембрани капілярів. Контроль рівня глюкози шляхом зміни способу життя або прийому ліків і модифікація інших пов'язаних факторів ризику (як-от артеріальна гіпертензія і дисліпідемія) є критично важливими кроками до ефективної профілактики інсульту.

Ключові слова: гострий мозковий інсульт; цукровий діабет; гіперглікемія; метаболічний синдром; глюкоза крові; фібриляція передсердь; порушення толерантності до глюкози; дисліпідемія

Вступ

Серцево-судинні захворювання, зокрема інсульт, є важливою проблемою охорони здоров'я як у країнах, що розвиваються, так і в розвинених країнах, що має суттєвий вплив на індивідуальний, сімейний та суспільний рівні життєдіяльності. Інсульт є основною причиною смерті та тривалої втрати працездатності в усьому світі [1].

Гострий мозковий інсульт — це клінічний синдром швидкого розвитку ознак фокальної чи глобальної втрати мозкових функцій, що тривають 24 години і більше або призводять до смерті за відсутності несудинних причин. Захворювання зі значною поширеністю,

інвалідністю, смертністю та високим ступенем рецидивів. Ризик інсульту протягом життя для дорослих чоловіків і жінок становить приблизно 25 % [2].

Існує два основних типи інсульту: ішемічний та геморагічний. Ішемічні інсульти виникають внаслідок обструкції кровоносної судини, що постачає кров до мозку. Перешкода кровотоку в судині може виникнути через утворення тромбу, це називається тромботичним інсультом. Кардіоемболічний інсульт виникає при повній або частковій закупорці емболом артерій мозку. Згустки крові, які призводять до емболічного інсульту, можуть утворюватися будь-де. Однак зазвичай вони походять від серця або артерій верхньої час-

тини грудної клітки та шиї. Найчастішою причиною кардіоемболічного інсульту є фібриляція передсердь. Геморагічні інсульти трапляються, коли ушкоджена кровоносна судина розривається і кровоточить у мозок. Кров накопичується і створює тиск на навколишню тканину мозку, що є причиною гіпоксії і навіть ішемії в цих зонах головного мозку. Ушкодження судини може бути обумовлене аневризмою або артеріовенозною мальформацією — вадою розвитку судин головного мозку.

Основні фактори ризику розвитку інсульту включають: артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, куріння, дисліпідемію, ожиріння, метаболічний синдром, психічний стрес, малорухливий спосіб життя та інші.

Одним із найбільш значущих факторів ризику є цукровий діабет — захворювання, що характеризується порушенням вуглеводного обміну та супроводжується гіперглікемією, пов'язаною з відносним або абсолютним порушенням секреції інсуліну разом із різним ступенем периферичної резистентності до дії інсуліну. У свою чергу, метаболічний синдром — комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, в основі яких лежить інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія, а також абдомінальне ожиріння, порушення ліпідного, пуринового обмінів і артеріальна гіпертензія. Синдром являє собою сукупність факторів, кожен з яких як окремо, так і в поєднанні з іншими значно впливає на ризик виникнення і особливості перебігу серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічних інсультів [3]. Клінічною особливістю метаболічного синдрому є частий розвиток нападів фібриляції передсердь як прояв пізніх стадій «гіпертонічного серця», що проілюстровано в низці широкомасштабних популяційних досліджень щодо зв'язку між метаболічним синдромом та ризиком виникнення фібриляції передсердь [4].

Цукровий діабет є одним із найсерйозніших і найпоширеніших хронічних захворювань сучасності, що викликає небезпечні для життя ускладнення, які призводять до інвалідизації. Серед цих ускладнень — церебральний ішемічний інсульт. Люди з цукровим діабетом мають у 1,5–2 рази вищий ризик розвитку ішемічного інсульту порівняно з людьми без діабету, при цьому ризик зростає із тривалістю діабету [2].

Цукровий діабет має 2 типи: I тип (інсулінозалежний); II тип (інсулінонезалежний). Цукровий діабет II типу зустрічається в популяції набагато частіше — близько 90 % випадків. Обидва типи діабету пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, але кожний тип має свої особливості. Наприклад, пацієнти з цукровим діабетом I типу частіше хворіють на ішемічну хворобу серця та захворювання периферичних артерій, а з цукровим діабетом II типу — на ожиріння, атеросклероз та ішемічний інсульт [2, 5].

Цукровий діабет викликає різноманітні мікро- та макросудинні зміни, які часто завершуються клінічними ускладненнями, одним із яких є церебральний

ішемічний інсульт. Гіперглікемія підвищує ризик гірших результатів у людей з гострим ішемічним інсультом порівняно з людьми із нормальними показниками глюкози до захворювання. Пацієнти з цукровим діабетом у більшості випадків мають вираженіший неврологічний дефіцит та вищий ризик повторного інсульту. Тому належне лікування діабету та інших судинних факторів ризику може поліпшити результати лікування інсульту та знизити ризик повторної судинної події.

Епідеміологія

Приблизно 285 мільйонів людей у всьому світі страждали на цукровий діабет в 2010 році, і прогнозується, що до 2030 року це число зросте до 439 мільйонів [6]. Зокрема, спостерігається різке зростання поширеності цукрового діабету II типу, що, ймовірно, пояснюється збільшенням поширення ожиріння та метаболічного синдрому. Вважається, що метаболічний синдром уражає принаймні 1 з 5 дорослих і пов'язаний з високим ризиком виникнення цукрового діабету II типу [2].

Метааналіз Emerging Risk Factors Collaboration 102 проспективних досліджень із спостереженнями на 8,5 мільйона людино-років продемонстрував, що цукровий діабет збільшує ризик виникнення ішемічного інсульту у 2,27 раза [7].

Цукровий діабет не тільки впливає на ризик розвитку інсульту, але й пов'язаний з несприятливим прогнозом після гострої судинної катастрофи. Діабет подвоює ризик повторного інсульту та збільшує ризик смерті або інвалідності після ішемічного інсульту [8].

У Сполучених Штатах цукровий діабет є сьомою основною причиною смерті, і 65 % цих смертей пов'язані із серцево-судинними захворюваннями, інсульту або обома причинами відразу [9].

Ризик церебрального ішемічного інсульту насправді вищий у молодого населення з цукровим діабетом, віком до 55 років.

Слід зазначити, що переддіабет, який визначається як порушення толерантності до глюкози або комбінація порушення рівня глюкози натще та порушення толерантності до глюкози, також пов'язаний із більшим ризиком інсульту [10].

Крім того, повідомляється, що цукровий діабет пов'язаний із збільшенням у 2,56 раза виникнення когнітивних порушень і деменції після інсульту [2, 11].

Патофізіологія

Існує кілька можливих механізмів, за допомогою яких цукровий діабет призводить до гострого церебрального ішемічного інсульту. А саме: дисфункція ендотелію судин, підвищена жорсткість артерій у ранньому віці, системне запалення та потовщення базальної мембрани капілярів. Серцева емболія у хворих з фібриляцією передсердь може бути частим механізмом розвитку ішемічного інсульту (кардіоемболічний підтип) на фоні цукрового діабету. Загалом пацієнти із цукровим діабетом II типу мають на 35 % вищий ризик розви-

тку фібриляції передсердь порівняно із загальною популяцією. Точні механізми підвищення ризику фібриляції передсердь на фоні цукрового діабету потребують подальшого дослідження [12].

Порушення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка зазвичай спостерігаються при цукровому діабеті II типу. Запропоновані механізми застійної серцевої недостатності включають: мікросудинні захворювання, метаболічні порушення, інтерстиціальний фіброз, артеріальну гіпертензію та вегетативну дисфункцію [2, 13].

Функція ендотелію судин має вирішальне значення для підтримання структурної та функціональної цілісності стінок судин (судинного гомеостазу), а також вазомоторного контролю. Оксид азоту (NO) опосередковує вазодилатацію, балансує запальні, проліферативні та агрегаційні процеси всередині судини, а зниження його біодоступності може спричинити ендотеліальну дисфункцію та спровокувати каскад атерогенезу і вазоконстрикцію [14].

Наприклад, опосередкована NO вазодилатація порушується в осіб з цукровим діабетом, можливо, через посилення інактивації NO або зниження реактивності гладкої мускулатури на NO.

Ожиріння, що є поширеним супутнім захворюванням у пацієнтів із цукровим діабетом, також може призводити до розвитку ендотеліальної дисфункції внаслідок впливу на метаболізм (порушення балансу між вазоконстрикторами і вазодилаторами, факторами стимуляції та інгібування росту, проатерогенними й антиатерогенними факторами, а також прокоагулянтними та антикоагулянтними) [15].

Люди з цукровим діабетом II типу мають підвищену жорсткість та знижену еластичність артерій порівняно із суб'єктами з нормальним рівнем глюкози. Тоді як цукровий діабет I типу частіше асоціюється з ранніми структурними порушеннями загальної сонної артерії, що зазвичай відображається збільшенням товщини інтима-медіа, її розшаруванням і вважається ранньою ознакою атеросклерозу [16].

Посилення запальної реакції часто спостерігається у людей з цукровим діабетом, що, у свою чергу, відіграє важливу роль у розвитку атеросклерозу [16]. С-реактивний білок, цитокіни та адипонектин є основними сироватковими маркерами запалення. С-реактивний білок і цитокіни у плазмі, включно з інтерлейкіном-1, інтерлейкіном-6 і фактором некрозу пухлини α , є незалежними предикторами ризику серцево-судинних захворювань. Адипонектин є модулятором ліпідного обміну та системного запалення. Низький рівень адипонектину також пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань [2].

Гіперглікемія є поширеним явищем, що виникає на ранній стадії гострого інсульту (у найгострішому періоді і триває індивідуально). Це може бути пов'язано зі стресовою реакцією або порушенням метаболізму глюкози. Гострий мозковий інсульт викликає генералізовану стресову реакцію, що включає активацію

гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, а це згодом призводить до підвищення рівня глюкокортикоїдів у сироватці крові, активації симпатичної автономної нервової системи та збільшення вивільнення катехоламінів. Підвищення кількості гормонів стресу прискорює аеробний гліколіз, що сприяє вивільненню глюкози під час глюконеогенезу та глікогенолізу та пригнічує інсулінопосередкований глікогенез [17].

Вплив гіперглікемії на клінічний результат пацієнта з гострим мозковим інсультом

Рекомендації Американської кардіологічної асоціації/Американської асоціації інсульту (The American Heart Association/American Stroke Association guidelines) щодо раннього лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом пропонують досягти концентрації глюкози у сироватці крові в діапазоні 140–180 мг/дл (7,8–10 ммоль/л) протягом першої доби після виникнення гострого ішемічного інсульту в усіх госпіталізованих пацієнтів [18].

Рекомендації Європейської ініціативи проти інсульту (European Stroke Initiative guidelines) також пропонують підтримувати рівень глюкози в крові близько 180 мг/дл (10 ммоль/л), вищі показники потребують негайної корекції — інсулінотерапії [19].

Гостра гіперглікемія збільшує вироблення лактату у мозку, зменшує збереження тканини пенумбри та сприяє збільшенню розміру інфаркту. У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, як із цукровим діабетом, так і з гіперглікемією, спостерігається підвищення агрегації та адгезії тромбоцитів до ендотелію [9].

Реперфузійна терапія, включно з тромболізісом із внутрішньовенним введенням альтеплази чи тенектеплази, або механічна тромбектомія при оклюзії великої артерії значно поліпшують прогноз пацієнтів з інсультом [21].

Серед пацієнтів з інсультом, які отримували внутрішньовенний тромболізіс, гіперглікемія була пов'язана зі значно гіршими показниками бажаних клінічних результатів, вищими показниками симптоматичного внутрішньовенного тромбозу та зниженою користю від реканалізації за допомогою тромболітичної терапії [20, 21].

Коефіцієнт стресової гіперглікемії (SHR), визначений як співвідношення стресової глікемії натще/НbA1c, є кількісним інструментом для ідентифікації стресової гіперглікемії. Попередні дослідження показали, що високий SHR був пов'язаний з раннім неврологічним погіршенням і поганим результатом у пацієнтів, які отримували внутрішньовенний тромболізіс, і підвищував ризик симптоматичного внутрішньомозкового крововиливу та смертності після ендovasкулярної тромбектомії [2, 22, 23].

Висновки

Цукровий діабет є важливим модифікованим фактором ризику розвитку мозкового інсульту, особливо ішемічного характеру. Гіперглікемія під час

гострої фази інсульту пов'язана з незадовільними наслідками як при ішемічному, так і при геморагічному інсульті.

Контроль рівня глюкози крові шляхом зміни способу життя або прийому цукрознижуючих препаратів і модифікація інших пов'язаних факторів ризику (як-от артеріальна гіпертензія і дисліпідемія) є критично важливими кроками до ефективної профілактики гострого мозкового інсульту та судинної деменції.

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

Список літератури

1. G.B.D.N. 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. 18. 459-80. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
2. G.B.D.L.R.o.S. Collaborators, Feigin V.L., Nguyen G., et al. *Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016*. *New Engl. J. Med*. 2018. 379. 2429-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1804492.
3. Oh M. et al. *Association between metabolic syndrome and functional outcome in patients with acute ischaemic stroke*. *Eur. J. Neurol*. 2014. 21(1). 177-9.
4. Baek Y.S., Yang P.S., Kim T.H., et al. *Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population*. *J. Am. Heart Assoc*. 2017. 6. e004705. DOI: 10.1161/JAHA.116.004705.
5. Putaala J., Liebkind R., Gordin D., et al. *Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis*. *Neurology*. 2011. 76. 1831-1837.
6. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A., et al. *Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association*. *Circulation*. 2011. 123. 933-944.
7. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., et al. *Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies*. *Lancet*. 2010. 375. 2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
8. Pikula A., Howard B.V., Seshadri S. *Stroke and Diabetes*. In: *Diabetes in America*. Cowie C.C., Casagrande S.S., Menke A., et al., editors. Bethesda (MD). 2018.
9. Zhu J., Jiang Y. *Editorial: the role of diabetes in the pathophysiology and prognosis of ischemic stroke*. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023 May 4. 14. 1207537. doi: 10.3389/fendo.2023.1207537.
10. Lee M., Saver J.L., Hong K.S., et al. *Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis*. *Br. Med. J*. 2012. 344. e3564.
11. Shang Y., Fratiglioni L., Marseglia A., et al. *Association of diabetes with stroke and post-stroke dementia: a population-based cohort study*. *Alzheimers Dement*. 2020. 16. 1003-12. DOI: 10.1002/alz.12101.
12. Bello-Chavolla O.Y., Almeda-Valdes P., Gomez-Velasco D., et al. *METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes*. *Eur. J. Endocrinol*. 2018. 178. 533-44. DOI: 10.1530/EJE-17-0883.
13. Lau L.H., Lew J., Borschmann K. *Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: a meta-analysis and literature review*. *J. Diabetes Investig*. 2019. 10. 780-92. DOI: 10.1111/jdi.12932.
14. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. *Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции*. *Consilium medicum Ukraina*. 2008. 11. 38-40.
15. Trishchynska M., Globa M., Orzheshkovskiy V., et al. *Assessment of endothelial function in patients with initial manifestations of chronic cerebral ischemia*. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. Tom LXXII. Nr 10. 1924-1929.
16. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. *Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management*. *JAMA: J. Am. Med. Assoc*. 2002. 287. 2570-81. DOI: 10.1001/jama.287.19.2570.
17. Mi D., Li Z., Gu H., et al. *Stress hyperglycemia is associated with in-hospital mortality in patients with diabetes and acute ischemic stroke*. *CNS Neurosci. Ther*. 2022.
18. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P., et al. *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*. 2013. 44. 870-947.
19. Olsen T.S., Langhorne P., Diener H.C., et al. *European stroke initiative recommendations for stroke management — update 2003*. *Cerebrovasc. Dis*. 2003. 16. 311-337.
20. Hacke W., Lyden P., Emberson J., et al. *Effects of alteplase for acute stroke according to criteria defining the European Union and United States marketing authorizations: Individual-patient-data meta-analysis of randomized trials*. *Int. J. Stroke*. 2018. 13. 175-89.
21. Tang H., Zhang S., Yan S., et al. *Unfavorable neurological outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke is associated with incomplete recanalization after intravenous thrombolysis*. *J. NeuroInterv. Surg*. 2016. 8. 342-346.
22. Wang L., Cheng Q., Hu T., et al. *Impact of stress hyperglycemia on early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis*. *Front. Neurol*. 2022. 13. 870872. DOI: 10.3389/fneur.2022.870872.
23. Merlino G., Pez S., Gigli G.L., et al. *Stress hyperglycemia in patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion undergoing mechanical thrombectomy*. *Front. Neurol*. 2021. 12. 725002. DOI: 10.3389/fneur.2021.725002.

Отримано/Received 13.11.2023

Рецензовано/Revised 19.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.12.2023 ■

Information about authors

O.M. Yasnij, PhD student of neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: yasnij.olmy@gmail.com

D.V. Lebedynets, MD, PhD, head of Stroke Center Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine; e-mail: lebedynets@gmail.com

M.A. Trishchynska, MD, PhD, acting head of the Department of neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1022-0635

O.M. Yasnii^{1, 2}, D.V. Lebedynets², M.A. Trishchynska¹

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Feofaniya Clinical Hospital of State Management of Affairs of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Features of the course of acute cerebral stroke in patients with type 2 diabetes

Abstract. Acute stroke is a major public health problem in both developing and developed countries and has detrimental effects on the individual, family, and societal levels. Ischemic stroke is a disease with significant prevalence, high disability, high mortality, and high recurrence rate. Diabetes mellitus is one of the most serious and most common chronic diseases today, causing life-threatening complications that lead to disability. Among these complications, one of the most common is acute stroke. People with diabetes are at a 1.5–2 times higher risk of acute ischemic stroke compared to people without this disease. Hyperglycemia doubles the risk of recurrent stroke and increases the risk of death or disability after

ischemic stroke. There are several possible mechanisms by which diabetes leads to acute stroke, including cardiac embolism (atrial fibrillation), endothelial dysfunction, increased arterial stiffness at an early age, systemic inflammation and thickening of the capillary basement membrane. Controlling glucose levels through lifestyle changes or medications and modifying other associated risk factors (such as hypertension and dyslipidemia) are critical steps to the effective stroke prevention.

Keywords: acute cerebral stroke; diabetes; hyperglycemia; metabolic syndrome; blood glucose; atrial fibrillation; impaired glucose tolerance; dyslipidemia

Для нотаток

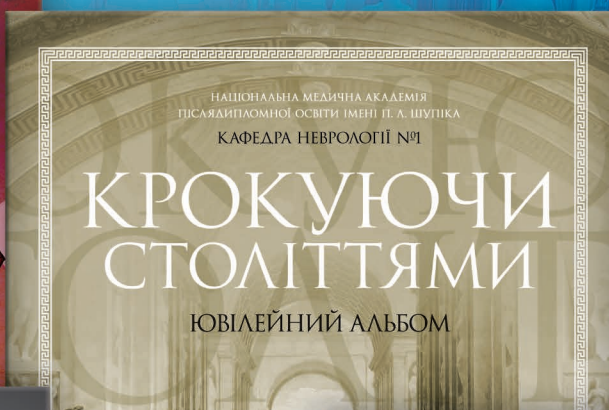
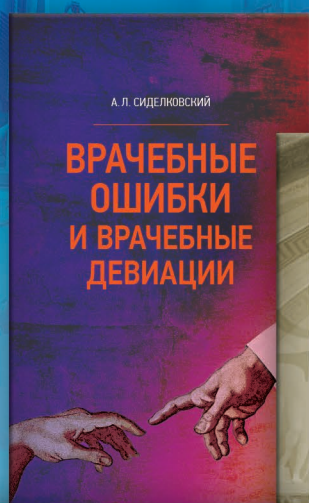
Для нотаток

Для нотаток



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55