

МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНЕ ЛІКУВАННЯ НЕЙРОТРАВМИ

Панельна дискусія щодо клінічних реалій і впровадження стратегій

(вебінар EVER Pharma, 14 листопада 2023 року)

ВСТУП

На вебінарі було надано вичерпний огляд лікування та реабілітації черепно-мозкової травми (ЧМТ), включно з розглядом проблем і незадоволених потреб клінічної практики. Було підкреслено складність ЧМТ як захворювання, необхідність багатогранного підходу до її лікування, а також необхідність довгострокового лікування.

Професор Johannes Thome, психіатр із міста Росток, Німеччина, очолив дискусію про поточні перешкоди, які обмежують впровадження оптимальної терапії, зосередившись на можливих рішеннях для їх подолання. Учасниками дискусії були Katarzyna Kotfis, анестезіолог з Польщі, Peter Lackner, невролог з Австрії, Андрій Гук, нейрохірург з України, і Katrin Rauен, лікар з нейрореабілітації з Німеччини.

JOHANNES THOME

Clinic and Policlinic for Psychiatry and Psychotherapy, University of Rostock, Germany

ПСИХІАТРИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Професор Йоганес Томе розпочав свою презентацію з огляду психіатричних ускладнень після ЧМТ, які залежать від таких факторів, як тяжкість і тип травми. Основні проблеми пов'язані з депресією, яку важко діагностувати, і наслідками відсутності структурованого лікування після ЧМТ.

Когнітивні ускладнення є ще одним поширеним результатом ЧМТ. Тому рекомендується використання об'єктивних шкал для оцінки когнітивних функцій. Використання таких шкал у роботі рекомендується всім клініцистам, які працюють з пацієнтами з ЧМТ. Однією з найбільш широко використовуваних шкал є Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Це простий і ефективний інструмент скринінгу для оцінки різних когнітивних функцій, таких як орієнтація, пам'ять, увага і мовлення.

KATARZYNA KOTFIS

Department of Anaesthesiology, Intensive Therapy and Pain Management, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland

АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Доктор Катаріна Котфіс у своїй доповіді зосередилася на характеристиках делірію після ЧМТ і важливих питаннях післяопераційного делірію.

Делірій вражає від 46 до 69 % пацієнтів і проявляється різноманітними ранніми симптомами, такими як втрата уваги, які можна визначити за допомогою перевірених способів оцінки, як, наприклад, метод оцінки сплутаності свідомості (CAM).

У заключній частині своєї презентації Katarzyna Kotfis зазначила, що пацієнти з післяопераційним делірієм мають гірші результати, такі як підвищений рівень смертності, більш тривале перебування в лікарні, більша необхідність медсестринського догляду і витрат. Тому буде важливо вивчити фармакологічні засоби, які можна безпечно використовувати у відділенні інтенсивної терапії для зменшення симптомів делірію або запобігання його наслідкам. Вона підкреслила, що одним з таких засобів може бути Церебралізін.

PETER LACKNER

Head of Department of Neurology, Clinic Floridsdorf, Vienna, Austria

НЕВРОЛОГІЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Доктор Пітер Лакнер почав свою доповідь із твердження «Лікування нейротравм — це командна робота» і підкреслив, що є ще багато можливостей для вдосконалення цього принципу.

Лікування ЧМТ є серйозним соціально-економічним тягарем, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Він підкреслює, що неврологи повинні бути залучені на ранніх стадіях відновлення, відразу після того, як було розпочато невідкладне лікування. Легка ЧМТ (приблизно 80–85 % пацієнтів) є недооціненою проблемою, оскільки в багатьох пацієнтів також розвиваються когнітивні та інші віддалені наслідки, які серйозно впливають на якість їхнього життя.

АНДРІЙ ГУК

Член комітету AMN (Академії Мультидисциплінарної Нейротравматології) в Україні, Інститут Нейрохірургії ім. Ромоданова, Київ, Україна

НЕЙРОХІРУРГІЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Доповідь доктора Андрія Гука була дуже практичною — він подав свій **клінічний досвід застосування Церебралізіну в пацієнтів з гострою проникною травмою голови**.

Було наведено результати серії випадків, задокументованих у пацієнтів, які проходили реабілітацію в Інституті нейрохірургії після забою головного мозку (акубаротравма). Ці пацієнти продемонстрували різке зменшення наслідків важкого забою головного мозку, таких як:

- ➔ поведінка: апатія; часта зміна настрою; зміна особистості; імпульсивність; занепокоєння; депресія; запалення; уповільнення реакції у відповідь на подразник;
- ➔ когніція: проблема спілкування; труднощі з обробкою отриманої інформації; повторювані патерни;
- ➔ невролого-соматичний статус: порушення процесу сну; цефалгія; порушення свідомості; судомний синдром; порушення рухових функцій; порушення функції травлення; підвищена стомлюваність; порушення координації.

Доповідач підкреслив, що клінічне поліпшення було дуже очевидним для самих пацієнтів і для медичних працівників.

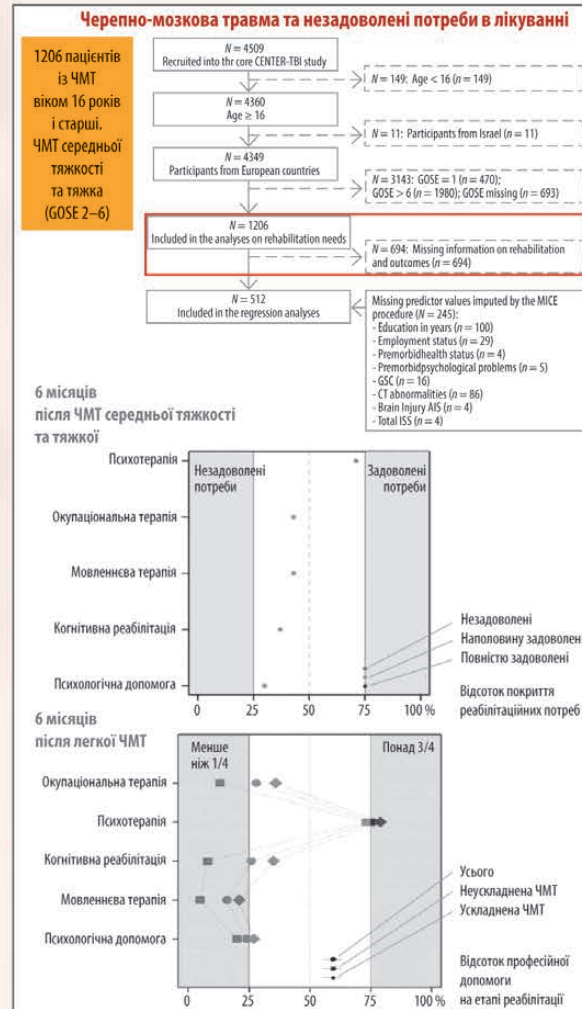
KATRIN RAUEN

Head Physician for Neurorehabilitation, Psychiatry, Psychotherapy & Psychosomatics, Neurological Rehabilitation Center Godeshohe, Bonn, Germany

ПЕРСПЕКТИВИ З ТОЧКИ ЗОРУ РЕАБІЛІТОЛОГА

У той час як більшість пацієнтів із ЧМТ мають добру якість життя протягом 10 років після травми, є докази того, що нервово-психічні скарги посилюються в разі травми лобової частки.

Професор Катрін Рауен підкреслила необхідність заходів для сприяння мультидисциплінарній допомозі при нейротравмах загалом і реабілітації зокрема, беручи до уваги когнітивні й психіатричні проблеми.



ОБГОВОРЕННЯ

➔ Головною проблемою в лікуванні пацієнтів із ЧМТ все ще є довготривалий догляд за цими пацієнтами. Цю проблему можна вирішити, лише якщо лікарі різних спеціальностей будуть займатися лікуванням і підтримкою пацієнтів протягом тривалого періоду часу.

➔ Важливо підвищити обізнаність про те, що в більшості пацієнтів з помірною та тяжкою ЧМТ і навіть у понад 30 % пацієнтів з легкою ЧМТ когнітивні та психіатричні проблеми виникають протягом десяти років.

➔ Розробка міждисциплінарного підходу до лікування ЧМТ і його впровадження в усьому світі має основне значення, а лікування Церебралізином допомагає відновити дефіцит уваги та концентрації після ЧМТ, що підтверджено включенням Церебралізіну в Канадські рекомендації ERABI з рівнем доказовості 1B.

Докладніше читайте на с. 30

Церебралізін® — доведене лікування ЧМТ²

- Церебралізін® відновлює дефіцит уваги та концентрації, який є найбільш поширеним ускладненням після ЧМТ¹
- Міжнародне визнання — Церебралізін® схвалений Канадськими рекомендаціями ERABI — рівень доказовості 1B¹



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.



Церебралізін®
Возь'єднує нейрони.
Надихає на життя.



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

Церебралізін® (CEREBROLYSIN®), Похлостимулюючі 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). **Противопоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. **Побічні реакції:** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізін® 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 макулопальпозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості:** Церебралізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і симпатичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендується 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: № ІА/9989/01/01, дієсно від 18.03.2014.

www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

ЦЕРЕБРОЛІЗІН® включений до Австрійських¹ (2018), Німецьких² (2020), Канадських³ (2020) та EAN/EFNR⁴ (2021) рекомендацій з нейрореабілітації після інсульту



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 20, № 2, 2024

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 20, № 2, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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 20, № 2, 2024

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Передплатний індекс: 91338

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

*Specialized reviewed
practical scientific journal*



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

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передлати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

**З питань розміщення реклами й інформації
про лікарські препарати:**

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 26.11.2020 № 1471. Категорія Б.

Українською та англійською мовами

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації
КВ № 21281-11081 ПР. Видано Державною реєстраційною службою України
26.03.2015 р.*

*Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 11, 16.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2024-інж-144.*

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел. +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 «Ландпресс»

Головний редактор

Марина Анатоліївна ТРІЩИНСЬКА

(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дельва М. Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Копчак О.О. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Міщенко Т.С. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрич Т.І. (Львів, Україна)

Орос М.М. (Ужгород, Україна)

Паєнок А.В. (Львів, Україна)

Пилипенко М.М. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Смоланка В.І. (Ужгород, Україна)

Стоянов О. М. (Одеса, Україна)

Ткаченко О.В. (Київ, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Шкробот С. І. (Тернопіль, Україна)

Curatolo Paolo (Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu (Cluj Napoca, Romania)

Cregg Roman (London, UK)

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, 2024
© Донецький національний медичний університет, 2024
© Заславський О.Ю., 2024



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Volume 20, № 2, 2024

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Subscription index:: 91338

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

*Specialized reviewed
practical scientific journal*



**Co-founders: Kharkiv Medical Academy of Postgraduate
Education, Donetsk National Medical University,
Zaslavsky O. Yu.**

Managing Editor Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug

Promotion Department:

v_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the list of scientific periodicals of Ukraine,
which can publish the results of dissertations on competition of the
scientific degrees of doctor and candidate of sciences. Order of the
MES of Ukraine dated 26.11.2020 № 1471. Category B.*

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 21281-11081 ПП. Issued by State Registration
Service of Ukraine 26.03.2015

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 11,16.
Circulation 7 000. Order 2024-inj-144.

Editorial office address:

PO 74, Kyiv, 04107, Ukraine

Tel. +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: International Neurological Journal)

www.mif-ua.com, http://inj.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

Publishing entity certificate ДК № 2128 від 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Maryna A. TRISHCHYNSKA

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Delva Mykhaylo (Poltava, Ukraine)

Dzyak Lyudmila (Dnipro, Ukraine)

Dubenko Olga (Kharkiv, Ukraine)

Karaban Iryna (Kyiv, Ukraine)

Kyryllova Liudmyla (Kyiv, Ukraine)

Kozyolkin Oleksandr (Zaporizhzhia, Ukraine)

Kopchak Oksana (Kyiv, Ukraine)

Litovchenko Tetyana (Kharkiv, Ukraine)

Mishchenko Tamara (Kharkiv, Ukraine)

Moskovko Sergii (Vinnytsia, Ukraine)

Negrych Tetyana (Lviv, Ukraine)

Oros Mykhailo (Uzhhorod, Ukraine)

Payenok Angelika (Lviv, Ukraine)

Pylypenko Maksym (Kyiv, Ukraine)

Sidelkovskiy Aleksey (Kyiv, Ukraine)

Smolanka Volodymyr (Uzhhorod, Ukraine)

Stoyanov Alexander (Odessa, Ukraine)

Tkachenko Olena (Kyiv, Ukraine)

Trinus Kostiantyn (Kyiv, Ukraine)

Shkrobot Svitlana (Ternopil, Ukraine)

Curatolo Paolo (Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu (Cluj Napoca, Romania)

Cregg Roman (London, UK)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved..

© Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 2024
© Donetsk National Medical University, 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Contents

Огляд

Review

*Бєлявський С.К., Борисов Б.М., Свиридова Н.К.,
Трінус К.Ф., Шипило Л.М.*

Біль у попереку (Low back pain, LBP):
обґрунтування стандартів лікування
(огляд літератури)6

*S.K. Byelyavsky, B.M. Borysov, N.K. Svyrydova,
K.F. Trinus, L.M. Shipilo*

Low back pain: justification
of treatment standards
(literature review)6

Марценковський І., Марценковська І., Макаренко Г.

Розлад дефіциту уваги та гіперактивності:
клінічні фенотипи, поліморфізм проявів
протягом життя та терапевтичні стратегії 15

I. Martsenkovsky, I. Martsenkovska, H. Makarenko

Attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical
phenotypes, polymorphism of life-course
manifestations, and therapeutic strategies 15

Стельмашук Д.Р., Копчак О.О.

Підгостра паранеопластична нейропатія
як одна з форм «класичного»
паранеопластичного синдрому
(огляд літератури)24

D.R. Stelmashchuk, O.O. Kopchak

Subacute paraneoplastic neuropathy
as a form of “classic”
paraneoplastic syndrome
(literature review)24

Практикуючому неврологу

To Practicing Neurologist

**Мультидисциплінарне лікування
нейротравми. Панельна дискусія
щодо клінічних реалій і впровадження
стратегій (Вебінар EVER Pharma,
14 листопада 2023 року) 30**

**Multidisciplinary neurotrauma treatment.
Panel discussion about clinical reality
and implementation strategies
(Webinar EVER Pharma,
November 14, 2023) 30**

Johannes Thome

Психіатричні перспективи30

Johannes Thome

A psychiatrist’s perspective30

Katarzyna Kotfis

Анестезіологічні перспективи31

Katarzyna Kotfis

An anesthesiologist’s perspective31

Peter Lackner

Неврологічні перспективи32

Peter Lackner

A neurologist’s perspective32

Andriy Huk

Нейрохірургічні перспективи.....32

Andriy Huk

A neurosurgeon’s perspective32

Katrin Rauen

Перспективи з точки зору реабілітолога.....32

Katrin Rauen

A rehabilitation specialist’s perspective32

Концепція багатофункціональних препаратів
на прикладі ефектів trazодону35

The concept of multifunctional drugs
on the example of trazodone effects35

Dipak Chaulagain, Смоланка В.І., Смоланка А.В., Гаврилів Т.С.

Поза межами: оцінка необхідності та часу супрамаргінальної резекції при лікуванні гліобластоми42

Бурчинський С.Г.

Мембранопротекція: «золотий ключик» когнітивної реабілітації у відновлювальному періоді інсульту49

Трищинська М.А., Інгула Н., Бігун І.Ю., Шеремет А.Є.

Взаємодія мозку та серця при гострому мозковому інсульті55

Оригінальні дослідження

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Бадюк В.М., Доленко О.О., Бондаренко Ю.М.

Розвиткові та епілептиформні енцефалопатії в дітей: клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики.....61

Храмцов Д.М., Муратова Т.М., Вікаренко М.С., Ворохта Ю.М.

Інструменти оцінки когнітивної креативності 68

Ткаченко О.В., Демидас О.В., Кононець О.М., Лічман Л.Ю.

Нейропсихологічні й психометричні показники при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки залежно від наявності в пацієнтів *Helicobacter pylori*74

Галенова Т.І., Ракша Н.Г., Вовк Т.Б., Карбовський В.Л., Шоломон С.М., Мельник В.С., Савчук О.М.

Характеристики продуктів розпаду фібрину/фібриногену при розсіяному склерозі після інфікування SARS-CoV-281

Трищинська М.А., Онопрієнко О.П.

Епідеміологія інсульту в Лівобережному регіоні Київської області напередодні 38-ї річниці техногенної аварії на ЧАЕС, впровадження в практику міжнародного досвіду (сучасний погляд на проблему та власні дослідження).....87

Dipak Chaulagain, V.I. Smolanka, A.V. Smolanka, T.S. Havryliv

Beyond the margins: evaluating the necessity and timing of supramarginal resection in glioblastoma management.....42

S.H. Burchynskiy

Membrane protection: the “golden key” of cognitive rehabilitation in the stroke recovery period49

M.A. Trishchynska, N.I. Inhula, I.Yu. Bihun, A.Ye. Sheremet

Brain-heart interaction in acute stroke55

Original Researches

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnykov, O.O. Yuzva, V.M. Badiuk, O.O. Dolenko, Yu.M. Bondarenko

Developmental and epileptic encephalopathies in children: clinical, neurophysiological, neuroimaging and genetic characteristics61

D.M. Khramtsov, T.M. Muratova, M.S. Vikarenko, Yu.M. Vorokhta

The tools of cognitive creativity assessment68

O.V. Tkachenko, O.V. Demydas, O.M. Kononets, L. Yu. Lichman

Neuropsychological and psychometric parameters in the patients with duodenal ulcer depending on *Helicobacter pylori* presence74

T.I. Halenova, N.G. Raksha, T.B. Vovk, V.L. Karbovskyy, S.M. Sholomon, V.S. Melnyk, O.M. Savchuk

Characteristics of fibrin/fibrinogen degradation products in multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection.....81

M.A. Trishchynska, O.P. Onopriyenko

Epidemiology of stroke in the Left bank area of Kyiv region on the eve of the 38th anniversary of the man-made Chernobyl disaster: implementing international experience into practice (modern view of the problem and own research)87

УДК 612.8-007:358

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1051>Белявський С.К.¹, Борисов Б.М.¹, Свиридова Н.К.², Трінус К.Ф.^{2, 3}, Шипило Л.М.¹¹ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ, Україна²Міжрегіональна академія управління персоналом, м. Київ, Україна³Київський міський клінічний госпіталь ветеранів війни, м. Київ, Україна

Біль у попереку (Low back pain, LBP): обґрунтування стандартів лікування (огляд літератури)

Резюме. Американська асоціація нейрохірургів повідомила, що біль у попереку (Low back pain, LBP) протягом свого життя відчувають приблизно 75–85 % американців. Епідеміологічні дослідження болю в попереку відрізняються значною неоднорідністю, що обмежує можливість порівнювати й об'єднувати дані. Оцінки частоти першого епізоду болю в попереку за 1 рік коливаються від 6,3 до 15,4 %, тоді як оцінка захворюваності за 1 рік щодо будь-якого епізоду болю в попереку коливається від 1,5 до 36 %. У дослідженнях, проведених у клініках, частота ремісії епізоду через 1 рік коливається від 54 до 90 %. Фахівці з Європи, Австралії та Латинської Америки визначили 15 клінічних практичних настанов щодо лікування болю в попереку в закладах первинної медичної допомоги. Автори звернули увагу на факт, що в названих настановах дані щодо використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) суперечливі. Було показано, що ферментативне окиснення арахідонової кислоти призводить до утворення потужних патологічних агентів двома основними шляхами. Ті, що входять до шляху простагландинів (PG), зокрема PGE2, вважали медіаторами запалення протягом багатьох років. Відкриття біологічної активності тромбоксану A2 і простагландину, а також деструктивного кисневоцентрованого радикала як додаткових продуктів цього біосинтетичного шляху спонукає розглядати їх як потенційні медіатори запалення. Як і PGE2, їх біосинтезу перешкоджають нестероїдні протизапальні засоби. Існує ще альтернативний ліпоксигеназний шлях, який дає продукти оксигенації арахідонової кислоти, що називають лейкотрієнами й ейкозаноїдами, що також виявились важливими медіаторами запалення, на які не діють НПЗП. Було показано, що дексаметазон пригнічує вивільнення арахідонату з епітеліальних клітин людини шляхом індукції синтезу білка p11 і пригнічення активності фосфоліпази A2, тобто впливає на патологічні механізми розвитку запалення, що їх бракує НПЗП, а саме блокує виділення солей арахідонової кислоти. Показано, що дексаметазон впливає як на ексудативну, так і на проліферативну фази запалення. Медіатори запалення блокують активні сульфгідрильні групи білків, ферментів, рецепторів, іонних каналів. Показана позитивна роль донаторів таких груп у процесі лікування болів у попереку. При лікуванні алодинії найкраще зарекомендували себе бісфосфонати, що нормалізують кальцієвий обмін і зменшують кальцифікацію хрящів і зв'язок, вони викликають зниження інтенсивності болю й набряку і поліпшують функцію нервів. Рацетами виявились корисними не лише для терапії невротичного болю, але і для лікування когнітивних порушень. Особливо активними рацетами стають у комбінації з донаторами холіну. Периферична невротія (PN) є поширеним захворюванням, частота якого становить приблизно 8 % у людей похилого віку. Невротичний біль має значну поширеність у загальній популяції та вражає понад половину всіх пацієнтів із PN. Патолофізіологія PN характеризується ураженням шваннівських клітин, що

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Трінус Костянтин Федорович, доктор медичних наук, професор, Київський міський клінічний госпіталь ветеранів війни, вул. Федора Максименка, 26, м. Київ, 04075, Україна; e-mail: trinus.konstantin@gmail.com; Міжрегіональна академія управління персоналом, вул. Фрометівська, 2, м. Київ, 03039, Україна

For correspondence: Kostiantyn Trinus, MD, DSc, PhD, Professor, Kyiv City Clinical Hospital of War Veterans, Fedor Maksymenko str., 26, Kyiv, 04075, Ukraine; e-mail: trinus.konstantin@gmail.com; Interregional Academy of Personnel Management, Frometivska str., 2, Kyiv, 03039, Ukraine

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

продують мієлін, у периферичних нервах. Регенерація/захист мієлінової оболонки після ураження нерва є фундаментальним елементом відновлення при PN. Нуклеотиди, такі як уридинмонофосфат, виявилися ефективними в лікуванні причини ураження мієлінової оболонки в кількох експериментальних і клінічних моделях. Вітаміни групи B, такі як B₁₂, B₆, B₃, B₁, необхідні для здоров'я нервів. Ці вітаміни можуть допомогти в загоєнні пошкоджених нервів і полегшити такі симптоми пошкодження нервів, як оніміння й поколювання, тому їх називають нейротропними вітамінами. На підтвердження клінічної цінності даних аргументів наведений клінічний випадок, коли хворому був наданий комплекс обговорюваних препаратів і хворому стало значно краще.

Ключові слова: біль у попереку; кортикостероїди; донатори сульфгідрильних груп; бісфосфонати; рачетами; донатори холіну; вітаміни B

Стаття сформована на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 173 (v0173282-09) від 17.03.2009 «Про затвердження Формулярного довідника із використання лікарських засобів у неврології» [https://zakononline.com.ua/documents/show/128686___128686].

Проблема

Американська асоціація нейрохірургів повідомила, що біль у попереку (Low back pain, LBP) відчувають приблизно 75–85 % американців протягом свого життя. Хоча біль у попереку може бути досить виснажливим, приблизно в 90 % випадків він є тимчасовим і минає без операції. Однак у 50 % пацієнтів, які страждають від епізодів болю в попереку, епізоди повторюються протягом одного року. Біль у попереку вважають хронічним, якщо він триває понад 12 тижнів. Поширені причини болю в попереку: розтягнення, травматичне ушкодження, перелом і кіста диска, ішіас, поперековий стеноз хребетного каналу, остеоартроз, сколіоз [<https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Low-Back-Pain>].

Епідеміологічні дослідження болю в попереку відрізняються значною неоднорідністю, що обмежує можливість порівнювати й об'єднувати дані. Оцінки частоти першого епізоду болю в попереку за 1 рік коливаються від 6,3 до 15,4 %, тоді як оцінки захворюваності за 1 рік будь-якого епізоду болю в попереку коливаються від 1,5 до 36 %. У дослідженнях, проведених у медичних закладах або клініках, ремісія епізоду через 1 рік коливається від 54 до 90 %, однак більшість досліджень не вказують на те, чи був епізод безперервним між вихідним рівнем і моментом/-ами спостереження. У більшості людей, які відчувають біль у попереку, що обмежує фізичну активність, епізоди повторюються. Оцінки рецидивів через 1 рік коливаються від 24 до 80 % [6].

У МКХ-10 (англ. ICD-10) біль у спині прийнято кодувати таким чином.

M54.50 — це оплачуваний/специфічний код ICD-10-CM (у США), що використовують для позначення діагнозу з метою відшкодування.

Наступні коди вище за M54.50 містять зворотні посилення на анотації, що можуть бути застосовані до M54.50:

— M00-M99. Захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини (Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, msc; переклад із оригіналу не зовсім точний, точніше: хвороби м'язово-кістякової системи та сполучної тканини);

— M50-M54. Інші дорсопатії;

— M54. Дорсалгія;

— M54.5. Біль у попереку.

ICD-10-CM M54.50 згруповано в діагностичні пов'язані групи (MS-DRG v41.0):

— 551. Медичні проблеми зі спиною з msc;

— 552. Медичні проблеми зі спиною без msc

[<https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/M00-M99/M50-M54/M54-/M54.50#:~:text=Low%20back%20pain%2C%20unspecified,-2022%20%2D%20New%20Code&text=Billable%2FSpecific%20Code-,M54.,effective%20on%20October%201%2C%202023>].

Серед військовослужбовців США 778 осіб пройшли обстеження. У цьому дослідженні було вивчено зв'язок між LBP під час військової служби та LBP у подальшому житті на додаток до зв'язку між LBP і фізичною підготовкою. Загалом 219 із 778 учасників (28 %) під час проходження військової служби відвідували лікаря через якийсь симптом з боку опорно-рухового апарату (М-діагноз МКХ-10). Сімдесят чотири учасники (9,5 %) відвідали лікаря через неуточнений LBP під час служби, а 41 (5,3 %) учасник тимчасово був відсутній на роботі через LBP. Під час контрольного огляду 122 (15,7 %) повідомили про LBP протягом останнього місяця. LBP під час військової служби був пов'язаний із самооцінкою LBP під час подальшого спостереження ($p = 0,004$). З тих, хто був відсутній на службі через LBP під час проходження військової служби, 13 (31,7 %) повідомили про LBP протягом останнього місяця [9].

Серед обстежених нами 52 ветеранів війни про скарги на болі в попереку та шиї повідомили 39 (75 %), що частіше, ніж в американських військовослужбовців. Це може бути тому, що ЗСУ воює проти переважаючого агресора, вояки перебувають тривалий час у касках, бронжилетах, переносять важкі боєкомплекти, стрибають у боєкомплекті в окопи чи з бронетехніки.

Весвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) випустила свої перші в історії настанови щодо лікування хронічного болю в попереку в закладах первинної та громадської медичної допомоги, перераховуючи втручання, які медичні працівники повинні та які не повинні використовувати під час звичайного догляду.

Відповідно до настанов ВООЗ рекомендує нехірургічні втручання, щоб допомогти людям із хронічним первинним LBP. Ці втручання включають:

— освітні програми, що підтримують знання та стратегії самообслуговування;

- програми вправ;
- деякі фізіотерапевтичні методи, такі як спінальна мануальна терапія та масаж;
- психологічні методи лікування, такі як когнітивна поведінкова терапія;

— ліки, наприклад нестероїдні протизапальні засоби.

Настанови також окреслюють 14 втручань, які не рекомендують для більшості людей у більшості контекстів. Ці втручання не слід пропонувати регулярно, оскільки оцінка ВООЗ наявних даних свідчить про те, що потенційна шкода швидше за все переважає користь. ВООЗ рекомендує уникати таких втручань, як:

- поперекові бандажі, ремені і/або корсети;
- деякі фізичні методи лікування, такі як тракція (тобто витягування частини тіла);
- деякі ліки, такі як опіоїдні знеболювальні, що можуть бути пов'язані з передозуванням і залежністю [https://www.who.int/news/item/07-12-2023-who-releases-guidelines-on-chronic-low-back-pain].

Фахівці з Європи, Австралії та Латинської Америки визначили 15 клінічних практичних настанов щодо лікування болю в попереку в закладах первинної медичної допомоги. Для діагностики пацієнтів з неспецифічним болем у попереку настанови з клінічної практики рекомендують збір анамнезу й фізичне обстеження для виявлення червоних ліній, неврологічне тестування для виявлення корінцевого синдрому, використання візуалізації при підозрі на серйозну патологію (але не рекомендують рутинне використання) та оцінку психосоціальних факторів. Для лікування пацієнтів з гострим болем у попереку настанови рекомендують запевнити в сприятливому прогнозі та надати поради щодо повернення до нормальної діяльності, уникнення постільного режиму, використання нестероїдних протизапальних препаратів і слабких опіоїдів протягом короткого періоду часу. Для лікування пацієнтів із хронічним болем у попереку настанови рекомендують використання НПЗП та антидепресантів, ЛФК і психосоціальних втручань. Крім того, направлення до фахівця рекомендовано в разі підозри на певну патологію чи радикалопатію або за відсутності поліпшення через 4 тижні [14]. Автори звернули увагу на факт, що в названих настановах дані щодо використання НПЗП суперечливі.

Механізми розвитку больового синдрому

Запалення — це процес, за допомогою якого організм реагує на пошкодження тканини, включно із залученням імунних клітин і вивільненням медіаторів запалення. Запалення має три фази, що можуть перебігати одночасно. До них належить альтерація, ексудація та проліферація. Первинна альтерація повністю залежить від зовнішніх факторів, під дією яких відбувається значне руйнування волокон зовнішньої оболонки міжхребцевого диска, внутрішній матеріал диска випинається (протрузія), диск просідає і здавлює корінці спинних нервів. Вторинна альтерація відбувається за рахунок виділення продуктів розпаду пошкоджених тканин і медіаторів запалення. До медіаторів запалення

відносять гістамін, серотонін, які можна нейтралізувати відомими фармакологічними препаратами. Продукти розпаду пошкоджених тканин призводять до пошкодження мембран розташованих поруч клітин, а напруження репаративних процесів — до зменшення депо АТФ. Останнє пригальмує дію Na^+ - K^+ -помпи, що, у свою чергу, сприяє накопиченню іонів Na^+ у клітині й насиченню нервової клітини надмірною кількістю води, тобто набряку. Набряк нервового волокна проявляється болем, ослабленням сили м'язів і зниженням чутливості. Набряк нейроглії завершується демієлінізацією. Паралельно відбувається порушення мембран з виділенням ще одного медіатора запалення — арахідонової кислоти. Метаболізм її відбувається двома шляхами: фізіологічним, із синтезом простагландинів (PG), зокрема PGE₂, і патологічним — з формуванням ейкозаноїдів і лейкотрієнів. Втрата клітинної мембраною арахідонової кислоти робить мембрану жорсткою, ускладнює рух у ній білкових молекул, що уповільнює процеси синаптичної передачі, змінює активність іонних каналів, зокрема Ca^{2+} . При ексудативній фазі відбувається подальше механічне й хімічне травмування вже пошкоджених корінців і спінальних гангліїв. У проліферативній фазі відбувається розростання сполучної тканини зі склерозуванням. Порушення іонного балансу сприяє кальцифікації вражених зв'язок і волоконних оболонок міжхребетних дисків, росту кісткових шипів, які здавлюють корінці нервів. На молекулярному рівні перекисні оксиди блокують сульфгідрильні групи активних центрів білків, виснажують і уповільнюють активність медіаторних систем, особливо холінергічних, виснажують депо нуклеотидів, які потрібні для синтезу генетичного матеріалу, і збільшують потреби організму у вітамінах [4, 11].

Різноманітні причини невропатичного болю пов'язані з надмірним запаленням як периферичної нервової системи, так і больового центру в таламусі, що може сприяти виникненню й підтримці постійного болю. Хімічні медіатори, такі як цитокіни, хемокіни й ліпідні медіатори, що вивільняються під час запальної відповіді, дають небажаний ефект сенсibiliзації та стимуляції ноцицепторів, їх центральних синаптичних мішеней або того й іншого. Ці зміни можуть сприяти довгостроковій дезадаптивній пластичності, що призводить до постійного невропатичного болю. Усе це потребує огляду запальних механізмів на різних рівнях сенсорної нервової осі з акцентом на невропатичний біль. Автори порівняли невропатичні больові стани, такі як травматичне пошкодження нерва, пов'язане з сильною запальною реакцією, і біль, спричинений хемотерапією, при якому запальна реакція набагато скромніша [3]. Була відкрита група похідних арахідонової кислоти, ліпоксини, що мають властивості медіаторів запалення [17]. Пошкодження периферичних нервів часто призводить до болю й гіпералгезії. Припускають, що пошкодження нерва викликає запальну реакцію, у якій клітини, пов'язані з нервом, вивільняють медіатори запалення, такі як ейкозаноїди; ці медіатори можуть сприяти гіпералгезії, що є наслідком пошкодження нерва [19].

Кортикостероїдні чи нестероїдні протизапальні препарати?

Було показано, що ферментативне окиснення арахідонової кислоти призводить до утворення потужних патологічних агентів двома основними шляхами. Ті, що входять до шляху простагландинів (PG), зокрема PGE₂, вважали медіаторами запалення протягом багатьох років. Відкриття біологічної активності тромбоксану A₂ і простацикліну, а також деструктивного кисневоцентрованого радикала як додаткових продуктів цього біосинтетичного шляху тепер вимагає розглядати їх як потенційні медіатори запалення. Як і PGE₂, їх біосинтезу перешкоджають нестероїдні протизапальні засоби. Зовсім недавно було показано, що існує ще альтернативний метаболічний, ліпоксигеназний шлях, який дає новий клас продуктів окиснення арахідонової кислоти, що називають лейкотрієнами й ейкозаноїдами, що також виявились важливими медіаторами запалення. На відміну від простагландинів, серед яких є ті, що відіграють важливу роль як біологічні регулятори, дія продуктів ліпоксигенази має виключно патологічний характер [8]. Отже, бачимо, що НПЗП блокують синтез простагландинів, але не блокують дію продуктів ліпоксигенази, що має виключно патологічний характер. Те, що НПЗП не блокують ейкозаноїди, утворені ліпоксигеназою, підтвердило багато дослідників на різних тваринах. Арахідонова кислота — це поліненасичена жирна кислота, ковалентно зв'язана в естерифікованій формі в клітинних мембранах більшості клітин організму. Після подразнення чи травми вона вивільняється й насичується киснем ферментними системами, що призводить до утворення важливої групи медіаторів запалення, ейкозаноїдів. Зараз визнано, що вивільнення ейкозаноїдів є фундаментальним для запального процесу. Наприклад, простагландини та інші простаноїди, продукти ферментативного шляху циклооксигенази, мають сильні запальні властивості, а простагландин E₂ легко виявляють в ексудатах гострого запалення коней. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів призводить до пригнічення синтезу простагландинів, що пояснює механізм дії таких засобів. Ферменти ліпоксигенази метаболізують арахідонову кислоту до форми нециклізованих ейкозаноїдів, лейкотрієнів, деякі з них також є важливими медіаторами запалення. Імовірно, вони мають особливе значення в опосередкованих лейкоцитами аспектах хронічного запалення. Однак **доступні на даний момент нестероїдні протизапальні засоби не пригнічують активність ліпоксигенази** [5].

Водночас у рамках клінічного дослідження [ClinicalTrials.gov, NCT02399657, Registered 26 March 2015] було проведено вивчення впливу дексаметазону на різні фази запалення, зокрема ексудативну. Показано, що дексаметазон міг зменшувати й пригальмувати ексудативну складову запалення [22].

Існує низка праць, у яких показано, що дексаметазон гальмує навіть проліферацію ракових клітин [7, 20].

Щодо механізму дії дексаметазону було показано, що він пригнічує вивільнення арахідонату з епітеліальних клітин людини шляхом індукції синтезу білка p11 і

пригнічення активності фосфоліпази A₂ [21]. Іншими словами, він має вплив на патологічні механізми розвитку запалення, яких бракує НПЗП, а саме блокує виділення солей арахідонової кислоти [2].

Отже, висновком даного розділу є факт, що у випадках інтенсивного болю перевагу слід віддавати стероїдним препаратам.

Дози дексаметазону у випадку можливого больового шоку рекомендують розраховувати так: від 1 до 6 мг/кг в/в для дорослої особи (при вазі в 70 кг — 420 мг) як разову дозу чи 40 мг як початкову дозу, яку повторюють через 2–6 годин, допоки триває інтенсивний шоківий біль [https://www.drugs.com/dosage/dexamethasone.html#Usual_Adult_Dose_for_Shock].

Тіоктова кислота

Периферичні невропатії є гетерогенними розладами, що часто проявляються гіпералгезією та алодинією. У цьому дослідженні було оцінено, чи супроводжує хронічне пошкодження (CCI) сідничного нерва підвищений окиснювальний стрес і зміни центральної нервової системи і чи ці зміни чутливі до лікування тіоктовою кислотою. Тіоктова кислота є природним антиоксидантом, донатором сульфгідрильних груп, що існує у формі двох оптичних ізомерів — (+)- і (–)-тіоктової кислоти і в рацемічній формі. Її було запропоновано для лікування розладів, пов'язаних з підвищеним окиснювальним стресом, який блокує сульфгідрильні групи активних центрів білків: рецепторів, іонних каналів. CCI сідничного нерва проводили в щурів зі спонтанною гіпертензією (SHR) і в контрольних когортах з нормальним тиском. Щурів не лікували або протягом 14 днів внутрішньоочеревинно вводили (+/–)-, (+)- або (–)-тіоктову кислоту. Оцінювали окиснювальний стрес, астрогліоз, стан мієлінових листків і пошкодження нейронів у моторних і сенсорних зонах кори головного мозку. У SHR спостерігали підвищення маркерів окисного стресу, астрогліоз і пошкодження нейронів, яке супроводжувало зниження експресії нейрофіламентів. Це явище було більш вираженим після CCI. Тіоктова кислота протидіє астрогліозу й пошкодженню нейронів, (+)-тіоктова кислота є більш активною, ніж (+/–)- або (–)-енантіомери. Ці знахідки свідчать про нейропротекторну дію тіоктової кислоти на ураження нервової системи, що є наслідком CCI, і про те, що сполука може бути терапевтичним варіантом для травматизуючих та ішемізуючих невропатій [18].

В іншому дослідженні вивчали зміни центральної нервової системи, що виникають після стиснення сідничного нерва внаслідок ослабленої зв'язки, передбачувану нейропротекторну роль тіоктової кислоти й ефект полегшення болю в пацієнтів, які страждають від болю в попереку. Вільне перев'язування правого сідничного нерва було виконано в щурів зі спонтанною гіпертензією та моделлю підвищеного окиснювального стресу і в щурів Wistar-Kyoto з нормальним тиском (WKY). Тварин з перев'язкою сідничного нерва не лікували або вони отримували внутрішньоочеревинне лікування протягом 15 днів 250 мкмоль/кг

на день (+/-)-тіоктової кислоти; 125 мкмоль/кг на день (+/-)-тіоктової кислоти; 125 мкмоль/кг на день лізину (+)-тіоктової кислоти; 125 мкмоль/кг на день (-)-тіоктової кислоти; 300 мкмоль/кг на день прегабаліну. Контрольні щури SHR і WKY отримували однакову кількість носія. У клінічному дослідженні NESTIOGRADE (сенсорно-моторна невропатія сідничного нерва: порівняльна оцінка ефекту рацемічної та правообертальної форм тіоктової кислоти) було обстежено 100 пацієнтів (49 чоловіків і 51 жінка віком 53 ± 11 років), розподілених на дві рівні групи. Групи пронумеровані, кожна отримувала щодня протягом 60 днів 600 мг (+/-)-тіоктової кислоти або (+)-тіоктової кислоти відповідно. Випробування було зареєстровано до реєстрації пацієнтів на веб-сайті EudraCT (номер OSSC: 2011-000964-81). У доклінічному дослідженні (+)-тіоктова кислота була більш активною, ніж (+/-)- або (-)-енантіомери, у полегшенні болю і захисті периферичних нервів, а також у зменшенні окисного стресу й астрогліозу спинного мозку. Основні результати клінічного дослідження NESTIOGRADE показали більший вплив на симптоматику хвороби та одужання і кращий вплив на якість життя (+)-тіоктової кислоти порівняно з (+/-)-тіоктовою кислотою. Ці дані можуть мати фармакологічне й фармакоеконічне значення і свідчать про те, що тіоктова кислота, перш за все (+)-енантіомер, може бути розглянута для лікування болю в попереку, пов'язаного з невропатією [15].

Щодо лікування *алодиній* рекомендації такі. Найкраще задокументовано ефективність при використанні бісфосфонатів, які нормалізують кальцевий обмін і зменшують кальцифікацію хрящів і зв'язок (алендронат, клодронат і памідронат), вони викликають зниження інтенсивності болю і набряку і функціональне поліпшення. Дані про ефективність інших методів недостатні: 1) блокади й нейростимуляція — місцева чи паравертебральна блокада симпатичної системи, субдуральна лідокаїнова блокада, блокада плечового чи поперекового сплетення, черезшкірна стимуляція нерва, акупунктура, стимуляція спинного мозку; 2) фармакологічне лікування — бісфосфонати, НПЗП, опіюїдні анальгетики, антидепресанти, антиепілептичні препарати (наприклад, карбамазепін), глюкокортикоїди (особливо ефективні при гострій фазі захворювання), габапентин, кальцитонін, клонідин, елімінатори вільних радикалів (ацетилцистеїн перорально, місцево диметилсульфоксид), капсаїцин місцево (на стадії блідості й гіпотермії) [<https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.VII.K.2>].

Пірацетам (група рацетамів)

Рацетами підвищують плинність мембран, активують синтез АТФ у мітохондріях, стимулюють холінергічні системи. Незважаючи на величезний прогрес у стратегіях терапії, лікування невропатичного болю залишається незадовільним. Дане дослідження було проведено для дослідження впливу пірацетама на периферичний невропатичний біль у щурів. Невропатичний

біль був викликаний хронічним ушкодженням сідничного нерва. Пірацетам вводили внутрішньоочеревинно протягом 2 тижнів у дозах 50, 100 і 200 мг/кг, а біль оцінювали за допомогою поведінкових тестів на термічну гіпералгезію (тести з гарячою пластинкою та хвостом) і холодну алодинію (ацетоновий тест). Після індукції невропатичного болю спостерігали значний розвиток термічної гіпералгезії та холодової алодинії. Уведення пірацетама (50 мг/кг) не мало істотного впливу на всі поведінкові тести. Крім того, пірацетам (100 мг/кг) також не впливав на тести гарячої пластинки і хвоста; однак це значно зменшило тривалість відсування лапи в тесті з ацетоном. Пірацетам у дозі 200 мг/кг суттєво модулював невропатичний біль, що спостерігали за збільшенням затримки гарячої пластинки і помаху хвостом, а також зменшував тривалість відведення лапи (в тесті з ацетоном). Отже, це дослідження передбачає використання пірацетама для лікування невропатичного болю [10].

У настанові ВООЗ звертають увагу на психологічний компонент болю в попереку. У його розвитку має значення поява когнітивного дефіциту внаслідок виховних травм і хронічного болю. Дослідження ринку США виявило найбільш привабливі препарати, що вживали для лікування когнітивних порушень, — The Most Popular Nootropic Stacks in 2013 (аналіз проведений інтернет-аптекою з продажу препаратів для лікування когнітивних порушень, <http://peaknootropics.com/category/general/page/3>). Серед них найчастіше купували комбінацію прамірацетам & alpha GPC. Така комбінація має набір ноотропних переваг, не притаманний жодному іншому рацетама. Більшість покупців вважають прамірацетам найефективнішим, а додавання alpha GPC потенціює ефект за рахунок створення додаткового депо ацетилхоліну. В експериментах на молекулярному рівні доведено, що прамірацетам стимулює натрійзалежне захоплення холіну з високою афінністю [16]. Тривале використання рацетамів без поповнення холіну призводить до виснаження депо. Alpha GPC є сполукою, виділеною із соєвого лецитину. Вона більш активна, ніж інші джерела холіну, у перетворенні на ацетилхолін і має ноотропний ефект сама по собі. Подібно до цитиколіну alpha GPC не потребує додаткових джерел холіну.

Тіоцетам

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 173 (v0173282-09) від 17.03.2009 «Про затвердження Формулярного довідника з використання лікарських засобів у неврології», розділ «Комбіновані препарати», тіоцетам являє собою комбінацію пірацетама з донатором сульфгідрильних груп тіотриазоліном і може бути рекомендований для лікування болів у спині після проведення відповідних клінічних досліджень.

Піримідинові нуклеотиди

Передумови та метод. У дослідженні, проведеному в 2000 і 2002 роках, 40 пацієнтів з діабетичною поліневропатією отримували добову дозу 2×2 капсули піримі-

динового нуклеотидного препарату Keltican N протягом трьох місяців. Структуровані неврологічні дані відповідно до Neuropathy Disability Score (NDS), швидкість провідності малогомілкового і литкового нервів і відчуття болю на основі візуальної аналогової шкали. *Результати.* Усі параметри продемонстрували тенденцію до поліпшення. Різниця у швидкості сенсорної провідності литкового нерва і в суб'єктивній оцінці болю була вірогідно значною [12]. Периферична невропатія є поширеним захворюванням, частота якого становить приблизно 8 % у людей похилого віку. Невропатичний біль (НБ) має значну поширеність у загальній популяції та вражає понад половину всіх пацієнтів із ПН. Патолофізіологія ПН характеризується ураженням шваннівських клітин, що продукують мієлін, у периферичних нервах. Регенерація/захист мієлінової оболонки після ураження нерва є фундаментальним елементом відновлення при ПН. Нуклеотиди, такі як уридинмонофосфат (UMP), виявилися ефективними в лікуванні причини ураження мієлінової оболонки в кількох експериментальних і клінічних моделях. Нашою метою було оцінити клінічне поліпшення у хворих із ПН і НБ, які отримували комбінацію UMP + фолієва кислота + вітамін B₁₂ (Keltican). Провели пошукове відкрите багатоцентрове дослідження 212 хворих, яких спостерігали протягом 2 місяців. Біль оцінювали за допомогою опитувальника Pain DETECT (PDQ). Інтенсивність НБ, оцінена під час консультації, сприятливо прогресувала і значно знизилася ($p < 0,001$) при всіх включених типах ПН. Загальна оцінка болю за PDQ знизилася з 17,5 до 8,8 бала при остаточній оцінці ($p < 0,001$). Нестероїдні протизапальні препарати були зменшені/відмінені в 77,4 % пацієнтів. Отже, комбінація UMP + фолієва кислота + вітамін B₁₂ ефективна проти НБ, асоційованого з ПН. Це призводить до статистично значимого зниження не лише загальної оцінки PDQ, але й інтенсивності болю, кількості вражених ділянок та іррадіації болю. Крім того, це дає можливість зменшити дози супутніх ліків [13].

Вітаміни групи В

Вітаміни групи В, такі як B₁₂, B₆, B₁, необхідні для здоров'я нервів. Ці вітаміни можуть допомогти в загоєнні пошкоджених нервів і полегшити такі симптоми пошкодження нервів, як оніміння і поколювання, тому їх називають нейротропними вітамінами.

Вітамін B₁₂: регенератор нервів

Вітамін B₁₂ (кобаламін) має вирішальне значення для здоров'я нервів через його ключову роль у регенерації нервових волокон і відновленні пошкоджень нервів. Вітамін B₁₂ має багато переваг для здоров'я, і найважливішою з них є його роль у створенні мієліну, що формує провідність нервових волокон. Вітамін B₁₂ природним чином містять багато повсякденних продуктів харчування, такі як м'ясо, риба, молочні продукти, яйця, деякі збагачені зернові (ярина).

Вітамін B₆: передавач нервових сигналів

Вітамін B₆, піридоксин, відіграє важливу роль у тому, щоб нервові волокна могли ефективно пере-

давати сигнали. Вітамін B₆ відіграє важливу роль у збереженні здоров'я нервів, допомагаючи організму виробляти життєво важливі нейротрансмітери. Дієта, сприятлива для нервів, повинна включати продукти з високим вмістом вітаміну B₆, зокрема свинину чи птицю (наприклад, курка чи індичка), тунець, крохмалісті овочі (наприклад, картопля), молочні продукти, ярину.

Вітамін B₁: стимулятор нервів

Нерви споживають багато енергії, але не можуть її накопичувати, тому потребують постійного надходження. Вітамін B₁ (тіамін) відіграє ключову роль у перетворенні вуглеводів на енергію, необхідну нервовим клітинам для нормального функціонування та збереження здоров'я. Організм людини не може виробляти тіамін самостійно, тому важливо щодня їсти продукти, що містять його. Продукти, багаті вітаміном B₁, включають: свинину, рибу, бобові (горох, квасоля, соєві боби, сочевиця), рис, насіння, збагачену ярину [<https://www.neurobion.com/en-in/nerve-health/b-vitamins/b1-b6-b12-vitamins-for-healthy-nervous-system>].

Пошкодження і регенерація природно відбуваються в периферичній нервовій системі. Нейротропні вітаміни групи В тіамін (B₁), піридоксин (B₆) і кобаламін (B₁₂) є ключовими гравцями, що підтримують життєздатність нейронів різними способами. По-перше, вони постійно захищають нерви від шкідливого впливу зовнішнього середовища. Тоді як вітамін B₁ діє як локальний антиоксидант, вітамін B₆ балансує нервовий метаболізм, а вітамін B₁₂ підтримує мієлінові оболонки. Однак пошкодження нервів іноді трапляється через дисбаланс між захисними факторами і накопиченням стресу й шкідливих речовин. Це призводить до так званого процесу валлерівської дегенерації. Наявність вітамінів B₁, B₆ і B₁₂ прокладає шлях до регенерації, підтримуючи розвиток нових клітинних структур. Крім того, вітамін B₁ сприяє використанню вуглеводів для вироблення енергії, тоді як вітамін B₁₂ сприяє виживанню нервових клітин і ремієлінізації. Відсутність цих вітамінів сприятиме постійній дегенерації нервів і болю, що зрештою призведе до периферичної невропатії [1].

Клінічний випадок

На основі наведених міркувань проведені попередні дослідження дії описаних препаратів, поки що на рівні клінічних випадків. Наведемо один із них. Хворий К., 63 років, підняв важкий камінь, після чого відчув гострий інтенсивний біль у попереку з іррадіацією по ходу обох сідничних нервів. Протягом 10–15 хв біль став нестерпним, хворий не міг стояти, рухатись і навіть сидіти. Обслужити себе також не міг. НПЗП диклофенак у разовій дозі 400 мг ефекту не дав. Протягом години дружина купила хворому такий комплекс медикаментів: дексаметазон, тіоктова кислота, пірацетам + цитиколін, комплекс вітамінів групи В. Усі препарати, крім дексаметазону, хворий приймав відповідно до рекомендацій Наказу МОЗ України № 173 (в0173282-09) від 17.03.2009. Дексаметазон протягом перших 10 днів

хворий приймав у дозі 50 мг (хворий має вагу 75 кг), потім поступово зменшував дозу і через три місяці припинив приймати дексаметазон, а також і всі інші препарати зовсім. При цьому на третій день хворий пішов на роботу (пів години пішки до роботи + громадський транспорт), де протягом 4 годин виконував свої функціональні обов'язки викладача. Після цього у хворого прогресивно відбувалось поліпшення стану. Протягом п'яти років спостереження інтенсивного болювого синдрому хворий не відзначає, часом після фізичних навантажень бувають неінтенсивні болі, що минають після легкого масажу, фізкультури чи одноразового прийому НПЗП.

Висновки

1. Проведено обговорення препаратів вибору при невралгіях з невралгіями.
2. Наведені попередні дані щодо ефективності обговорюваного комплексу препаратів.

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

Внесок авторів. Белявський С.К. — брав участь у підборі літератури, обговоренні клінічного випадку, дискусії та формулюванні висновків; Борисов Б.М. — керував роботою, брав участь у розробці дизайну, обговоренні тексту та формулюванні висновків; Трінус К.Ф. — брав участь у розробці дизайну, провів опис клінічного випадку, брав участь в обговоренні тексту; Шипило Л.М. — керувала роботою, брала участь у відборі літератури, в обговоренні клінічного випадку, тексту статті та формулюванні висновків; Свиридова Н.К. — брала участь у розробці дизайну, підборі літератури, брала участь в обговоренні клінічного випадку, тексту і формулюванні висновків.

Список літератури

1. Baltrusch S. *The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. Biomed Res Int.* 2021;2021:9968228. Published online 2021 Jul 13. doi: 10.1155/2021/9968228. PMID: PMC8294980. PMID: 34337067.
2. Barden A, Phillips M, Shinde S, Corcoran T, Mori TA. *The effects of perioperative dexamethasone on eicosanoids and mediators of inflammation resolution: A sub-study of the PADDAG trial. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2021;173:102334.
3. Ellis A, Bennett DLH. *Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain BJA: British Journal of Anaesthesia.* 2013;111(1):26-37. <https://doi.org/10.1093/bja/aet128>.
4. Ganong WF. *Review of medical physiology. 21st Ed. Lange Medical Books, McGraw-Hill, New York, 2010. 727 p. ISBN: 978-0-07-160568-7. MHID: 0-07-160568-1.*
5. Higgins AJ, Lees P. *The acute inflammatory process, arachidonic acid metabolism and the mode of action of anti-inflammatory drugs. Equine Vet J.* 1984 May;16(3):163-75. doi: 10.1111/j.2042-3306.1984.tb01893.x. PMID: 6428879.
6. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. *The Epidemiology of low back pain Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Dec;24(6):769-81. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002. PMID: 21665125.
7. Kawamura A, Tamaki N, Kokunai T. *Effect of dexamethasone on cell proliferation of neuroepithelial tumor cell lines Neurol Med Chir (Tokyo).* 1998 Oct;38(10):633-8; discussion 638-40. doi: 10.2176/nmc.38.633. PMID: 9861846.
8. Kuehl JR, Paxton FA, Egan RW. *Prostaglandins, Arachidonic Acid, and Inflammation. Science.* 28 Nov 1980;210(4473):978-984. DOI: 10.1126/science.6254151.
9. Mattila VM, Kyröläinen H, Santtila M, Pihlajamäki H, Thomas FP (Editor). *Low back pain during military service predicts low back pain later in life. PLoS One.* 2017;12(3):e0173568. Published online 2017 Mar 10. doi: 10.1371/journal.pone.0173568. PMID: PMC5345828. PMID: 28282419.
10. Mehta AK, Bhati Y, Tripathi CD, Sharma KK. *Analgesic effect of piracetam on peripheral neuropathic pain induced by chronic constriction injury of sciatic nerve in rats. Neurochem Res.* 2014 Aug;39(8):1433-9. doi: 10.1007/s11064-014-1329-8. Epub 2014 May 16. PMID: 24831122.
11. Mohan H. *Textbook of Pathology 6 Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd., St. Luis, Panama city, New Dehli et al., 2010. 949 p. ISBN: 978-81-8448-702-2.*
12. Müller D. *Treatment of neuropathic pain syndrome. Results of an open study on the efficacy of a pyrimidine nucleotide preparation. Fortschr Med Orig.* 2002 Dec 5;120(4):131-3. PMID: 12613270.
13. Negrão L, Almeida P, Alcino S, Duro H, Libório T, Silva UM et al. *Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. Pain Manag.* 2014 May;4(3):191-6. doi: 10.2217/pmt.14.10. Epub 2014 May 16. PMID: 24835269.
14. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin C-WC, Chenot J-F, Tulder M van, Koes BW. *Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview Eur Spine J.* 2018 Nov;27(11):2791-2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29971708.
15. Pacini A, Tomassoni D, Trallori E, Micheli L, Amenta F, Ghelardini C et al. *Comparative Assessment of the Activity of Race-methyl and Dextrorotatory Forms of Thioctic (Alpha-Lipoic) Acid in Low Back Pain: Preclinical Results and Clinical Evidences From an Open Randomized Trial. Front. Pharmacol.* 2021;12:607572. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.607572>.
16. Pugsley TA, Poschel BPH, Downs DA, Shih Yu-H, Gluckman MI. *Some Pharmacological and Neurochemical Properties of a New Cognition Activator Agent, Pramiracetam. Psychopharmacology Bulletin.* 1983;19(4). doi: 10.1002/ddr.430030503. Corpus ID: 84533493.
17. Samuelsson B. *Arachidonic acid metabolism: role in inflammation. Zeitschrift fur Rheumatologie.* 1991;50(Suppl 1):3-6. PMID: 1907059.
18. Tomassoni D, Amenta F, Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, Nwankwo IE, Pacini A, Tayebati SK. *Neuroprotective Activity of Thioctic Acid in Central Nervous System Lesions Consequent to Peripheral Nerve Injury. Biomed Res Int.* 2013;2013:985093. Published online 2013 Dec 29. doi: 10.1155/2013/985093. PMID: PMC3914604.
19. Tracey DJ, Walker JS. *Pain due to nerve damage: are inflammatory mediators involved? Inflamm Res.* 1995 Oct;44(10):407-11. doi: 10.1007/BF01757696. PMID: 8564515.
20. Wu Y, Xia R, Dai C, Yan S, Xie T, Liu B et al. *Dexamethasone inhibits the proliferation of tumor cells. Cancer Manag Res.*

2019;11:1141-1154. Published online 2019 Feb 1. doi: 10.2147/CMAR.S187659. PMID: PMC6362917. PMID: 30774442.

21. Yao XL, Cowan MJ, Gladwin MT, Lawrence MM, Angus CW, Shelhamer JH. Dexamethasone alters arachidonate release from human epithelial cells by induction of p11 protein synthesis and inhibition of phospholipase A2 activity. *J Biol Chem.* 1999 Jun 11;274(24):17202-8. doi: 10.1074/jbc.274.24.17202. PMID: 10358078.

22. Yoon CK, Sagong M, Shin JP, Lee SJ, Lee JE, Lee JE et al. Efficacy of intravitreal dexamethasone implant on hard exudate in diabetic macular edema *BMC Ophthalmol.* 2021 Jan 15;21(1):41. doi: 10.1186/s12886-020-01786-2. PMID: 33451297. PMID: PMC7811249.

Отримано/Received 03.02.2024

Рецензовано/Revised 13.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2024 ■

Information about authors

S.K. Byelyavsky, State Institution "Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomyichenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: amtc@kndio.kiev.ua
B.M. Borysov, State Institution "Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomyichenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: amtc@kndio.kiev.ua; <https://orcid.org/0009-0000-9177-210X>

N.K. Svyrydova, Interregional Academy of Personnel Management, Kyiv, Ukraine; e-mail: iapm@iapm.edu.ua

Kostiantyn Trinus, MD, DSc, PhD, Professor, Kyiv City Clinical Hospital of War Veterans, Kyiv, Ukraine; e-mail: trinus.konstantin@gmail.com; Interregional Academy of Personnel Management, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2972-8930>

L.M. Shipilo, State Institution "Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomyichenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: amtc@kndio.kiev.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. S.K. Byelyavsky — participated in the selection of literature, discussion of the clinical case, formulation of the discussion and conclusions; B.M. Borysov — supervised the work, participated in the design, discussion of the text and formulation of the conclusions; K.F. Trinus — participated in the development of the design, conducted the description of the clinical case, participated in the discussion of the text; L.M. Shipilo — managed the work, participated in the selection of literature, participated in the discussion of the clinical case, participated in the discussion of the text of the article and the formulation of conclusions; N.K. Svyrydova — participated in design development, selection of literature, participated in discussion of the clinical case, discussion of the text and formulation of conclusions.

S.K. Byelyavsky¹, B.M. Borysov¹, N.K. Svyrydova², K.F. Trinus^{2,3}, L.M. Shipilo¹

¹State Institution "Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomyichenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Interregional Academy of Personnel Management, Kyiv, Ukraine

³Kyiv City Clinical Hospital of War Veterans, Kyiv, Ukraine

Low back pain: justification of treatment standards (literature review)

Abstract. The American Association of Neurological Surgeons reported that approximately 75–85 % of Americans experience low back pain (LBP) during their lifetime. There is considerable heterogeneity among epidemiologic studies of LBP, which limits the ability to compare and generalize the data. One-year incidence of the first episode of LBP ranges from 6.3 to 15.4 %, while 1-year incidence of any episode of low back pain is from 1.5 to 36 %. In hospital-based studies, episode remission after one year ranges from 54 to 90 %. Experts from Europe, Australia and Latin America identified 15 clinical practice guidelines for the treatment of low back pain in primary care settings. The authors pay attention to the fact that the data on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the mentioned guidelines are contradictory. Enzymatic oxidation of arachidonic acid has been shown to lead to the formation of potent pathological agents by two main pathways. Those in the prostaglandin (PG) pathway, particularly PGE₂, have been considered inflammatory mediators for many years. The discovery of the biological activity of thromboxane A₂ and prostacyclin, as well as the destructive oxygen-centered radical as additional products of this biosynthetic pathway now require their consideration as potential inflammatory mediators. Like PGE₂, their biosynthesis is inhibited by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. There is also an alternative lipoxygenase pathway that yields arachidonic acid oxygenation products called leukotrienes and eicosanoids, which have also been shown to be important inflammatory mediators resistant to NSAIDs. It was shown that dexamethasone suppresses the release of arachidonate from human epithelial cells by inducing the synthesis of the p11 protein and inhibiting the activity of phospholipase A₂, that is, it affects the pathological mechanisms of inflammation that are

lacking in NSAIDs, namely, it blocks the release of arachidonic acid salts. Dexamethasone has been shown to affect both exudative and proliferative phases of inflammation. Inflammatory mediators block active sulfhydryl groups of proteins, enzymes, receptors, and ion channels. The positive role of donors of such groups in the treatment of LBP is shown in the literature. In the treatment of allodynia, bisphosphonates, which normalize calcium metabolism and reduce calcification of cartilage and ligaments, have proven themselves to be the best: they cause a decrease in the intensity of pain and swelling and improve nerve function. Racetams have been shown to be useful for the treatment of not only neuropathic pain, but also cognitive impairment. Racetams are especially active in combination with choline donors. Peripheral neuropathy (PN) is a common disease with an incidence of approximately 8 % in the elderly. Neuropathic pain has a high prevalence in the general population and affects more than half of all patients with PN. The pathophysiology of PN is characterized by damage to myelin-producing Schwann cells in peripheral nerves. Regeneration/protection of the myelin sheath after nerve injury is a fundamental element of recovery in PN. Nucleotides such as uridine monophosphate have been shown to be effective in treating the cause of myelin damage in several experimental and clinical models. B vitamins such as B₁₂, B₆, B₃, B₁ are essential for nerve health. These vitamins can aid in the healing of damaged nerves and relieve symptoms of nerve damage like numbness and tingling, that is why they are called neurotropic vitamins. In confirmation of the clinical value of these arguments, a clinical case is presented, when the patient was managed with a combination of the discussed drugs and felt significantly better.

Keywords: low back pain; corticosteroids; sulfhydryl group donors; bisphosphonates; racetams; choline donors; B vitamins

Поверни УВАГУ ДО ЖИТТЯ

acino



АТОМОКСИН® атомоксетин

- ◆ Доведена ефективність при розладі дефіциту уваги та гіперактивності¹
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному атомоксетину²
- ◆ Зручність прийому – 1 раз на добу¹



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату АТОМОКСИН®. Діюча речовина: атомоксетин у формі атомоксетину гідрохлориду; 1 капсула містить 11,43 мг, або 20,57 мг, або 28,57 мг, або 45,71 мг атомоксетину гідрохлориду, що еквівалентно 10 мг, або 18 мг, або 25 мг, або 40 мг атомоксетину. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Симпатомітики (центральної дії). Атомоксетин. Код АТХ N06B A09. **Фармакологічні властивості.** Атомоксетин є високоелективним і потужним інгібітором пресинаптичного транспортера норадреналіну, вірогідний механізм дії якого полягає в тому, що він чинить непрямий вплив на транспортери серотоніну та дофаміну. Атомоксетин має мінімальну афінність з іншими норадренергічними рецепторами або іншими транспортерами чи рецепторами нейротрансмітерів. Атомоксетин має два головні окиснені метаболіти – 4-гідроксіатомоксетин та N-десметилатомоксетин. Атомоксетин не є психостимулятором і не є похідним амфетаміну. **Показання.** Атомоксетин призначений для лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) у дітей віком від 6 років, підлітків та дорослих у рамках комплексної програми лікування. Лікування має бути розпочате фахівцем, який має досвід лікування СДУГ, наприклад педіатром, дитячим/підлітковим психіатром або психіатром. Діагноз має бути поставлений відповідно до поточних критеріїв DSM (Критерії з діагностики та статистичного обліку психічних розладів) або керівництва МКХ. У дорослих слід підтвердити наявність симптомів СДУГ, які виникли в дитячому віці. Доцільно залучити до процесу прийняття рішення незацікавлену особу, не слід починає лікування атомоксетином, якщо наявність симптомів СДУГ у дитинстві не підтверджена. Діагноз не може бути поставлений виключно за наявності одного чи декількох симптомів СДУГ. На підставі клінічної оцінки у пацієнтів мають бути наявні симптоми СДУГ щонайменше середньої тяжкості, що підтверджується функціональним порушенням середньої тяжкості щонайменше у 2 галузях (наприклад, у соціальній, науковій та/або професійній діяльності), що впливають на різні аспекти життя людини. **Додаткова інформація** щодо безпеки застосування цього лікарського засобу. Комплексна програма лікування зазвичай охоплює психологічні, освітні та соціальні заходи і спрямована на стабілізацію стану пацієнтів із поведінковим синдромом, який характеризується симптомами, що можуть включати хронічну нестійкість уваги, патологічне відволікання, емоційну лабільність, імпульсивність, помірну чи тяжку гіперактивність, незнані неврологічні ознаки та відхилення на ЕЕГ. У деяких випадках можливе порушення здатності до навчання. Фармакологічне лікування показано не всім пацієнтам із цим синдромом, тому рішення про застосування лікарського засобу має ґрунтуватися на дуже ретельній оцінці вираженості симптомів та ступеня порушення з урахуванням віку пацієнта і тривалості симптомів. **Побічні реакції.** Зниження апетиту, анорексія, дратівливість, коливання настрою, безсоння, збудження, тривожність, депресія та пригнічена настрою, тиніт, головний біль, сонливість, запаморочення, мідріаз, біль у животі, блювання, нудота; запор, диспепсія, дерматит, свербіж, висипання; підвищення артеріального тиску, збільшення МСГ, зниження маси тіла, втомиленість, апатія, біль у грудях, зниження лібдо, розлади сну, порушення смаку, парастезія, тремор; пієурія, пригнічена суєсть у роті, метеоризм, пієрідроз, дизурія, покочурія, ускладнене сечовипускання, затримка сечі; дисменорея, порушення евакуації, еректильна дисфункція, проститис, генітальний біль у пацієнтів чоловічої статі; астенія, озноб, відчуття неспоконня, спрага (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ФАРМАТЕН ІНТЕРНЕШНЛ С.А. ФАРМАТЕН С.А. Р. П. МОЗ України: № UA/18978/01/01, № UA/18978/01/02, № UA/18978/01/03, № UA/18978/01/04; № 2182 від 22.12.2023.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконадзора ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування. 2. Звіт з клінічного дослідження № 14-VIN-242.

UA-ATOM-IMI-022024-002

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

УДК 616.89-008.47/.48-053.2-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1052>

Марценковський І., Марценковська І., Макаренко Г.

Клініка психічних розладів дітей та підлітків, відділ наукових досліджень психічних розладів дітей та підлітків ДУ «Інститут судової психіатрії МОЗ України», м. Київ, Україна

Розлад дефіциту уваги та гіперактивності: клінічні фенотипи, поліморфізм проявів протягом життя та терапевтичні стратегії

Резюме. Розлад дефіциту уваги та гіперактивності (РДУГ) є поширеним нейроповедінковим розладом, який маніфестує в дитинстві та триває у дорослому віці. Поширеність РДУГ (США/весь світ) у дітей та підлітків становить 9,5/5,29 %, у дорослих — 4,4/2,5 %. Розлад має сильні генетичні кореляції з численними розладами психіки та неврологічними захворюваннями, зокрема з посттравматичним стресовим розладом, залежністю від вживання канабісу, кокаїну, рекурентним та біполярним афективними розладами, розладами поведінки, що є біологічним підґрунтям його клінічної поліморбідності. Симптоми РДУГ перекриваються іншими клінічними проявами розладів нейророзвитку (симптомами розладів аутистичного спектра, розладів мовлення, рухових функцій, дислексії, когнітивної недостатності), утворюють поліморфний спектр первазивних варіантів розвитку. Психостимулятори були стандартом лікування РДУГ понад 50 років. У 2002 р. атомоксетин став першим лікарським засобом-нестимулянттом, схваленим FDA для лікування РДУГ спочатку у дітей, пізніше у дорослих пацієнтів. Лікарські засоби-стимулянти та лікарські засоби-нестимулянти довели свою ефективність при різних фенотипах РДУГ (варіантах коморбідності з іншими психічними та неврологічними розладами). При коморбідності РДУГ з тривожними, тикозними розладами атомоксетин має перевагу перед стимулянтами і разом з агоністами альфа-2-адренорецепторів може бути рекомендований як перший лікарський засіб. Наявність коморбідного тривожного розладу або рекурентної депресії не впливає на ефективність та побічні ефекти атомоксетину. Таким чином, атомоксетин є дієвим лікарським засобом і не лише поліпшує симптоми РДУГ, але і відіграє роль у лікуванні пацієнтів з коморбідною депресією та тривогою.

Ключові слова: розлад дефіциту уваги та гіперактивності; генетичний поліморфізм; клінічний поліморфізм; метилфенідат; атомоксетин

Розлад дефіциту уваги з гіперактивністю (РДУГ) — розлад нейророзвитку з симптомами неухвальної, імпульсивності та гіперактивності, що маніфестує у віці до 12 років, частіше у дошкільному віці, і призводить до порушень у повсякденному житті людини, значущої соціальної дезадаптації. У траєкторії розвитку клінічних проявів розладу протягом життя спостерігається типовий клінічний патоморфоз: зниження гіперактивності, маніфестація коморбідних психічних та неврологічних захворювань, наприклад залежності

від психоактивних речовин, депресій та тривожних розладів, опозиційно-викличних та антисоціальних розладів поведінки [1].

Поширеність РДУГ (США/весь світ) у дітей та підлітків становить 9,5/5,29 %, у дорослих — 4,4/2,5 % [2, 3]. Симптоми розладу, діагностовані в дитинстві, можуть повністю чи частково редукуватися або зберігаються у підлітковому та зрілому віці. Ремісія до 12 років малоімовірна. У 75 % осіб розлад триває у підлітковому, у 50 % — у дорослому віці. У 1/3 дітей із РДУГ спосте-

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Марценковський Ігор Анатолійович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу психічних розладів дітей та підлітків, ДУ «Інститут судової психіатрії МОЗ України», вул. Кирилівська, 103, м. Київ, 04080, Україна; e-mail: martsenkovsky_urisfpda@ukr.net

For correspondence: Ihor Martsenkovsky, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of psychotic disorders in children and adolescents, SI "Scientific and Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kirilivska st., 103, Kyiv, 04080, Ukraine; e-mail: martsenkovsky_urisfpda@ukr.net

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

рігається зникнення гіперактивності, у 1/3 зберігається неуважність і деяка імпульсивність, у 1/3 формується антисоціальна поведінка, залежність від алкоголю, наркотичних речовин, ігрова залежність. Збереження симптомів РДУГ із значущими порушеннями соціального функціонування у дорослому віці становить близько 65 % [4, 5].

У сучасних діагностичних системах ICD-11 та DSM-5 РДУГ розглядається як один із варіантів нейророзвитку зі спектра інших первазивних розладів розвитку (розлади інтелектуального розвитку (6A00), розлади мовлення та мови, пов'язані з розвитком (6A01), розлади аутистичного спектра (РАС, 6A02), розлади розвитку шкільних навичок (6A03), розлади рухової координації, пов'язані з розвитком (6A04), стереотипні рухові розлади (6A06)). В осіб з РАС можлива одночасна діагностика РДУГ, розладів розвитку мовлення та мови, шкільних навичок, рухових функцій; при РДУГ можлива подвійна діагностика високофункціонального аутизму, затримок мовленнєвого розвитку, частіше експресивного мовлення, шкільних навичок (дислексія та диспраксія) [6].

Основні симптоми РДУГ гіпотетично пов'язані з порушеннями функціонування різних зон префронтальної кори та прилеглих ядер (nucleus accumbens). **Втрату вибірковості уваги** можуть викликати порушення нейротрансмісії в зонах передньої дорсальної поясної кори, **гіперактивність** може бути зумовлена порушеннями нейротрансмісії моноамінів у префронтальній моторній корі, **нездатність тривало утримувати довільну та спільну увагу** пояснюють порушеннями у дорсолатеральній префронтальній корі, **симптоми імпульсивності** асоційовані з порушеннями в орбітофронтальній корі [7].

Робилися спроби оцінити генетичне перекриття РДУГ з іншими клінічними фенотипами, оцінити генетичні кореляції (rg), які дають оцінку середньої кореляції генетичних ефектів у геномах різних фенотипів. Інший підхід полягає у проведенні аналізу полігенної шкали ризику (PRS). При такому підході розміри ефектів у GWAS використовуються як ваги для розрахунку PRS у цільовій вибірці, що згодом дозволяє перевірити, чи PRS пов'язана з певним клінічним результатом. Таким чином, можна оцінити, якою мірою тягар полігенного ризику, наприклад РДУГ, пов'язаний з ризиком маніфестації інших розладів/фенотипів [8].

РДУГ продемонстрував суттєву генетичну кореляцію з численними розладами та клінічними станами, зокрема суттєву кореляцію з кількома психічними розладами. Найсильніша позитивна кореляція встановлена з посттравматичним стресовим розладом (rg = 0,78) [9], залежністю від вживання канабісу (rg = 0,53) [10], кокаїну (rg = 0,50) [11], з епізодом депресії (rg = 0,45) [9, 12] та РАС (rg = 0,36) [13]. Обсесивно-компульсивний розлад серед нечисленних розладів психіки демонструє негативну кореляцію із РДУГ (rg = -0,17) [9]. Щодо кореляції РДУГ з РАС слід окремо зазначити, що у рамках відносно однорідної загальнонаціональної датської когорти встановлена кореляція на рівні rg = 0,50, яка залишається прогностично значущою клінічно (rg = 0,40)

при виключенні осіб з раніше діагностованими РДУГ та РАС [14].

Нещодавно опубліковані докази сильних генетичних кореляцій між РДУГ та агресією у дітей (rg = 0,74) [15, 16], РДУГ і коморбідними руйнівними розладами поведінки (rg = 0,64) [17]. Крім того, встановлено, що діагностика РДУГ збільшує в подальшому ризик розвитку дислексії [18, 19].

У 2020 році були опубліковані результати оновленого метааналізу п'яти розладів психіки (РДУГ, РАС, шизофренії, рекурентного депресивного та біполярного афективного розладів) на оновленій від 2013 року, значно більшій вибірці пацієнтів [20]. На основі методологічно багатогранного спільного аналізу зведеної статистики повногеномних асоціативних досліджень (GWAS (MTAG)) було виявлено ще вісім варіантів генетичного поліморфізму, пов'язаних щонайменше з чотирма з п'яти розладів, а саме SORCS3, GABBR1, GLT8D1, HIST1H1B, HIST1H2BN, HIST1H4L, KCN1 та DCC [21]. Результати багато в чому збігаються з результатами, отриманими у більш масштабному аналізі восьми основних розладів психіки [22].

Узагальнюючи результати генетичних досліджень, можна дійти висновку про поширену поліморбідність РДУГ з розладами нейророзвитку та іншими розладами психіки [8].

За результатами багатоцентрового дослідження, проведеного шістьма незалежними дослідницькими групами у співпраці з відділом послуг та інтервенційних досліджень Національного інституту психічного здоров'я та Управлінням охорони здоров'я, Програми спеціальної освіти, Міністерства освіти США, Вашингтон, округ Колумбія, встановлено, що 70 % дітей з РАС мають понад 1 коморбідний розлад, у понад 30 % дітей протягом періоду розвитку можлива додаткова діагностика 5–6 розладів психіки та поведінки [23, 24]. Опозиційний розлад може бути діагностований у 45–65 %, розлади шкільних навичок — у 20–40 %, тривожні розлади — у 10–30 %, біполярний розлад (підлітки) — у 16–25 %, тикозні розлади — у 8–35 %, розлади поведінки — у 8–25 %, депресивні розлади — у 10–20 %, розлад вживання речовин (підлітки) — у 15–20 % включених у дослідження дітей та підлітків [23, 24].

Метааналіз 32 досліджень поширеності психічних розладів у дорослих із РДУГ порівняно з дорослими без РДУГ, опублікованих до серпня 2022 року, показав, що найпоширенішими коморбідними психіатричними розладами у дорослих із РДУГ є розлади вживання психоактивних речовин — 15,2 %, розлади настрою — 28,3 %, тривожні розлади — 47,1 % та розлади особистості [25]. Поширеність цих чотирьох розладів була вищою у людей із РДУГ у різних популяціях, незалежно від того, чи були у них діагностовані інші розлади психіки та особистості [26].

Молекулярно-генетичні дослідження встановили зв'язок РДУГ з мутаціями в генах, асоційованих з порушеннями нейротрансмісії дофаміну та норадреналіну: *DRD4* (7-repeat allele, з яким пов'язують чутливість постсинаптичних D4-рецепторів до дофаміну; *DRD5*

(148bp-allele), відповідальним за чутливість постсинаптичних D5-рецепторів до дофаміну; *DAT1 (10-repeat allele)*, відповідальним за активність транспортерів дофаміну; *DRD1*, асоційованим із регуляцією вивільнення та зворотного захоплення пресинаптичною мембраною дофаміну; *5-HT1B*, відповідального за регуляцію вивільнення та зворотного захоплення пресинаптичною мембраною серотоніну; *SNAP-25*, що регулює вивільнення та зворотне захоплення пресинаптичною мембраною норадреналіну [8].

Спираючись на результати генетичних досліджень, логічно очікувати терапевтичної відповіді у людей із РДУГ та коморбідними психічними розладами при застосуванні лікарських засобів, що модифікують нейротрансмісію норадреналіну та дофаміну.

Для лікування РДУГ у дітей та дорослих FDA схвалені три групи лікарських засобів:

1. Стимулянти:

1.1. Препарати метилфенілату (метилфенілат LA, метилфенілат SR, метилфенілат XR, метилфенілат OROS, XR-ODT (пігулка метилфенілату з пероральною дезінтеграцією пролонгованої дії), розчин метилфенілату для пиття негайної дії, жувальні таблетки з метилфенілатом пролонгованої дії, азстаріс (дексметилфенілат + сердексметилфенілат), трансдермальний пластир з метилфенілатом).

1.2. Препарати амфетаміну (амфетамін, амфетамін XR, амфетамін ER, амфетамін XR-ODT (пігулка амфетаміну з пероральною дезінтеграцією пролонгованої дії), декстромфетамін, декстромфетамін XR, декстромфетамін ER, декстромфетамін XR-ODT, розчини солей амфетаміну та дексамфетаміну для пиття негайної дії, жувальні таблетки з амфетаміном (дексамфетаміном) пролонгованої дії, трансдермальний амфетаміновий (дексамфетаміновий) пластир, проліки амфетаміну (ліздексамфетамін)).

1.3. Психоделічні речовини при коморбідності з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) та депресіями (кетамін).

2. Нестимулянти:

2.1. Альфа-агоністи (гуанфацин, клонідин), альфа-агоністи пролонгованої дії (гуанфацин ER, клонідин ER).

2.2. Селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (атомоксетин).

2.3. Антидепресанти — інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та дофаміну (бупропіон, вілоксазин).

Повідомлялося, що від 75 до 90 % пацієнтів із РДУГ відповідають на один із рекомендованих FDA лікарських засобів, проте значна частина пацієнтів не реагують на метилфенілат та амфетаміни, які зазвичай призначаються як лікарські засоби першочергового вибору у дітей та дорослих [27]. Повідомлялося про меншу від стимулянтів терапевтичну ефективність атомоксетину, гуанфацину та клонідину, перераховану на загальну вибірку пацієнтів із РДУГ. Розмір терапевтичного ефекту (SE) для лікарських засобів з амфетаміном за результатами метааналізу становив $\sim 1,0$ (0,91–1,10), SMD

(середня стандартна різниця) $\geq 0,9$; метилфенілату — $\sim 0,78$ (0,64–0,91), SMD 0,8–0,89; клонідину — 0,58, SMD 0,5–0,59; гуанфацину пролонгованої дії — $\sim 0,5$ (0,43–0,52), SMD 0,4–0,49.

Крім основних симптомів РДУГ, дієвість фармакотерапії за результатами контрольованих досліджень пов'язують з поліпшенням якості життя [28], зниженням ризику розвитку, поліпшенням симптомів коморбідної депресії [29, 30], тривожних розладів [30]. Дослідження, проведене у 2012 році серед 25 656 пацієнтів із РДУГ зі Шведського національного реєстру, порівняло кількість судимостей за кримінальні злочини за трирічний період та виявило значне зниження рівня злочинності у тих, хто приймав ліки від РДУГ, порівняно з тими пацієнтами, які не отримували лікування [31].

Механізми дії лікарських засобів для лікування РДУГ — переважний вплив на нейротрансмісію дофаміну чи норадреналіну — пояснюють значущі відмінності в спектрах клінічної дії лікарських засобів, рекомендованих для лікування РДУГ.

Психостимулятори впливають на емоційну сферу через пригнічення лімбічної системи. Чим вищою є доза лікарського засобу, тим меншою є активність у цій системі, що з часом зумовлює емоційну дизрегуляцію, появу ознак емоційного пригнічення.

Кожний п'ятий пацієнт з числа тих, що приймають метилфенілат чи амфетамін, скаржиться на почуття емоційного притуплення, на те, що на тлі терапії відчуває себе позбавленим емоцій автоматом. Такі пацієнти добре функціонують, справляються з академічними навантаженнями, вони слухняні, проте батьки скаржаться на те, що не бачать проявів життя, емоцій у дитини. Батьки часом занепокоєні таким побічним ефектом і припиняють давати дитині ліки («Ми хочемо, щоб наша дитина іноді штрикала сестру, щоб ми могли розгніватися»; «Нам не потрібен беземоційний робот, який сидить за комп'ютером»).

Маленькі дози стимулянтів часом також викликають чи посилюють симптоми депресії, дратівливості, плаксивості. Збільшення дозування або додаткове призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну усуває такі порушення настрою [32].

Атомоксетин є інгібітором зворотного захоплення норадреналіну. Цей лікарський засіб не впливає на лімбічну систему. Він активує передню поясну кору та лобні долі мозку, які забезпечують вольовий контроль над поведінкою і поліпшують виконавчі функції, зменшують імпульсивність та компульсивність, поліпшують obsесивні симптоми.

Унаслідок наведених особливостей механізму дії атомоксетин впливає на симптоми емоційної дизрегуляції, поліпшує симптоми депресії та obsесивні симптоми і не дає побічних ефектів у вигляді пригнічення емоцій.

Атомоксетин також не посилює тикозну симптоматику, що часто спостерігається при застосуванні стимулянтів, які посилюють трансмісію дофаміну в мезокортикальних структурах мозку.

Посилення трансмісії норадреналіну може поліпшувати obsесивні симптоми. Антидепресант з вираженою норадренергічною дією (кломіпрамін) дотепер вважається золотим стандартом при фармакотерапії obsесивно-компульсивного розладу [32].

Відомо, що в префронтальній корі обмаль дофамінових транспортерів, унаслідок чого дофамінергічна активність у цій ділянці головного мозку нівелюється низькою норадренергічною нейротрансмісією. Через інгібування транспортерів норадреналіну у префронтальній корі посилюється нейротрансмісія обох моноамінів (норадреналіну та дофаміну). Водночас у прилеглих ядрах (nucleus accumbens) мало норадренергічних нейронів та транспортерів, тому їх інгібування не супроводжується посиленням нейротрансмісії норадреналіну та дофаміну в цій ділянці. У пацієнтів із РДУГ, що характеризуються низьким рівнем нейротрансмісії норадреналіну та дофаміну в префронтальній корі, атомоксетин, посилюючи трансмісію обох моноамінів у префронтальній корі, не підвищує нейротрансмісію моноамінів у прилеглому ядрі. Відповідно в атомоксетину, на відміну від стимуляторів, відсутній потенціал формування залежності [32, 33].

Оптимальні стратегії фармакотерапії РДУГ значною мірою відрізняються при різних клінічних фенотипах, які характеризуються різними варіантами коморбідності з неврологічними та психічними розладами [34–37].

Обговорюються окремі терапевтичні стратегії при клінічних фенотипах: 1) РДУГ без супутніх захворювань, 2) РДУГ з тиками, зокрема при розладі Туретта, 3) РДУГ з тривогою або депресією, 4) РДУГ з агресією, РДУГ при залежності від психоактивних речовин та алкоголю, 5) РДУГ при біполярному розладі, 6) РДУГ при аутизмі, 7) РДУГ при помірній чи тяжкій розумовій відсталості, 8) РДУГ при епілепсії.

При фенотипі РДУГ з агресією фармакологічне лікування рекомендується розпочинати стимулянтами. Якщо поліпшуються симптоми РДУГ, а агресія зберігається чи посилюється, до застосованого лікарського засобу додають поведінкове втручання, атипичний антипсихотик (рисперидон, арипіпразол), солі літію чи вальпроат. Психосоціальні методи лікування, спрямовані на зниження агресивної поведінки, мають доведену терапевтичну ефективність, тоді як ефекти лікування безпосередньо симптомів РДУГ, коморбідних депресій виражені помірно [38]. Як свідчать результати опублікованого у 2008 році метааналізу, у дослідженнях, що застосовували поведінкові втручання, терапевтичні ефекти були вищими порівняно з дослідженнями, у яких застосовувалися сімейні терапевтичні втручання. Поведінкова терапія у дітей молодшого шкільного віку була ефективнішою, ніж у підлітків. Дотепер зберігається необхідність у подальшому розвитку ефективних амбулаторних втручань для дітей з агресивною та руйнівною поведінкою, особливо для підлітків. Певну ефективність за результатами обстежень на невеликих вибірках демонструють арттерапія, драматерапія, ігрова терапія з використанням комп'ютерних ігор.

Сучасні терапевтичні стратегії при коморбідності РДУГ та тривоги допускають призначення як першої лінії терапії метилфенідату або атомоксетину [34–36, 40].

Атомоксетин має перевагу над стимулянтами. Слід враховувати той факт, що лікування препаратами метилфенідату та амфетаміну може посилювати симптоми депресії або викликати їх появу у пацієнтів, які раніше не мали депресії. Необхідно мати на увазі високу коморбідність симптомів тривоги та депресії [40].

Якщо можливо, когнітивно-поведінкова терапія рекомендується для усунення резидуальної тривоги та поліпшення функціональних порушень. При недостатній ефективності психотерапевтичних втручань рекомендована додаткова терапія селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (флюоксетином, сертраліном, есциталопрамом) [40].

Згідно з результатами опублікованого нещодавно метааналізу можливе використання дулоксетину та інших інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну. Дулоксетин, венлафаксин та мілнаципран можуть призначатися для лікування фенотипів РДУГ з тривогою та депресією, при цьому ці лікарські засоби добре переносяться. Схоже, що дулоксетин є більш ефективним у зменшенні симптомів РДУГ. Препарат більш ефективний у дітей із РДУГ та коморбідною тривогою (рекомендований FDA з 6-річного віку). Венлафаксин ефективніший у жінок, при симптомах неухвальної, а не гіперактивності [41].

Необхідні подальші дослідження з більшими вибірками, які дозволять лікарям бути впевненими в наведених терапевтичних стратегіях при коморбідності РДУГ з тривожними розладами у пацієнтів різного віку.

При фенотипі РДУГ з рекурентною депресією, якщо симптоми депресії тяжчі, ніж РДУГ, рекомендують починати з лікування симптомів депресії. Як терапевтичні альтернативи обговорюються когнітивно-поведінкова терапія та терапія селективними інгібіторами серотоніну (флюоксетином, сертраліном, есциталопрамом). Якщо РДУГ тяжчий, ніж депресія, лікування РДУГ рекомендується починати разом із моніторингом та лікуванням депресії [34–36].

Описано також позитивний досвід комбінованого застосування атомоксетину та метилфенідату в менших дозах [32, 33].

Діагноз РДУГ, як було показано вище, генетично тісно пов'язаний з ПТСР [9]. Обидва розлади часто супроводжуються симптомами тривоги, депресії та хронічного болю [42, 43].

Рання травматизація у дітей корелює з вищим ризиком розвитку РДУГ у подальшому житті. Симптоми РДУГ у дорослих асоційовані з вищим ризиком психічної травматизації. Метааналіз РДУГ та ПТСР показав, що діагноз РДУГ був пов'язаний із чотириразовим збільшенням ризику розвитку посттравматичного стресового розладу. І навпаки, травматичні переживання, які завершуються розвитком посттравматичного стресового розладу, пов'язані з дворазовим збільшенням ризику розвитку супутнього РДУГ [43].

Наявні окремі повідомлення про те, що атомоксетин може бути корисним при лікуванні ПТСР, хронічного болювого розладу та депресії у пацієнтів із РДУГ. Він має перевагу над стимулянтами при лікуванні РДУГ із симптомами депресії, зокрема у пацієнтів, які страждають від психічної травми, через те, що лікування препаратами метилфенідату та амфетаміну має більший ризик посилення симптомів депресії [42, 43].

Поширеність випадків коморбідності РДУГ та тикозного розладу коливається, за різними оцінюваннями, від 30 до 50 % [44, 45]. Тикозні розлади можуть бути транзиторними, насамперед у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку, можуть мати злякисний перебіг з появою поліморфних, комбінованих рухових та вокальних, комплексних тиків при синдромі Туретта. При фенотипі РДУГ з тикозним розладом зі злякисним перебігом невластивими є обсессивно-компульсивні порушення. Симптоми РДУГ можуть поліпшуватися у підлітковому та дорослому віці, проте такі дорослі можуть потребувати постійного клінічного спостереження за симптомами РДУГ.

Лікування фенотипу РДУГ з тикозними розладами спирається на подекуди контраверсивні рекомендації з різним рівнем наукової доказовості.

Золотим стандартом при лікуванні хронічних тикозних розладів вважається спеціально розроблене комплексне поведінкове втручання для тиків (comprehensive behavioral intervention for tics, СВІТ) [46]. Пацієнти з тикозними розладами, які отримують таку поведінкову терапію, частіше, ніж ті, хто отримує інші варіанти лікування, зокрема психонавчання та підтримуючу психофармакотерапію, демонструють знижену тяжкість тиків при лонгітудинальних дослідженнях. СВІТ включає тренінги усунення звичок, тренінги релаксації та функціональних втручань для подолання ситуацій, які підтримують або погіршують тикозну симптоматику [47]. Комплексне поведінкове втручання для тиків деякими експертами протиставляється фармакотерапії тикозних розладів. Є деякі докази того, що ефективність СВІТ для зменшення тиків є кращою у пацієнтів, які одночасно не приймають фармакотерапію. Дослідження СВІТ у дітей і дорослих продемонстрували ефективність протоколу з 8 сеансів, хоча у випадках, ускладнених поганим усвідомленням тиків, зниженою мотивацією до лікування, більш тяжкими тиками або вираженою супутньою патологією, пацієнти можуть отримати користь від більш тривалого курсу терапії. Більшість дітей віком від 9 років і дорослих, які показали початкову позитивну терапевтичну відповідь на СВІТ, зберігають ефект від лікування щонайменше 6 місяців [47]. СВІТ може бути ефективним для дітей молодше від 9 років, хоча є мало доказів для визначення ефективності у дітей цієї вікової групи [47].

Модифікована комплексна поведінкова терапія тиків (МСВІТ) розроблена для молоді з хронічними тикозними розладами, супутнім розладом дефіциту уваги з гіперактивністю і асоційованими психосоціальними розладами. Доведено, що МСВІТ не поступається СВІТ

за рівнем терапевтичного впливу на тикозні розлади і ефективно поліпшує симптоми РДУГ [48].

Техаським алгоритмом (2006) [34] рекомендується розпочинати лікування за стандартним алгоритмом терапії РДУГ препаратами метилфенідату чи амфетаміну. Кілька контрольованих досліджень були присвячені вивченню ефективності та переносимості медикаментозного лікування у випадках подвійної діагностики РДУГ та тикозного розладу. Атомоксетин порівняно з плацебо не посилював тики і поліпшував симптоми РДУГ. Психостимулятори продемонстрували ефективність при лікуванні РДУГ та низький ризик ускладнень у вигляді посилення тиків. Клонідин, комбінації клонідину з метилфенідатом, метилфенідату з гуанфацином з більшою ймовірністю, ніж плацебо, зменшували тяжкість тиків і симптомів РДУГ [49, 50].

У разі, якщо тикозна симптоматика не редукується чи посилюється, до стимулянтів рекомендується додавати антипсихотик другого (рисперидон, арипіпразол, зипразидон) або першого покоління (галоперидол, рекомендований FDA для лікування резистентного тикозного розладу).

Протягом останніх десятиріч як додаткові до терапії стимулянтами лікарські засоби вибору були рекомендовані нейролептики (зипразидон, кветіапін, сульпірид, амисульпірид), блокатори пресинаптичних транспортерів дофаміну (тетрабеназин, дейтетрабеназин). Атомоксетин, гуанфацин пролонгованої дії та клонідин пролонгованої дії розглядаються як перша лінія терапії при фенотипі РДУГ з тикозним розладом зі злякисним перебігом [50].

При коморбідності РДУГ та біполярного розладу лікування рекомендується розпочинати з першочергового призначення стабілізаторів настрою (ламотриджину, вальпроатів та кветіапіну) [34, 51, 52]. Дослідження щодо ефективності та безпечності застосування лікарських засобів для терапії РДУГ у пацієнтів з коморбідним біполярним розладом нечисленні. Результати опублікованого у 2023 році систематичного огляду А. Rouchon зі співавт. [52] свідчать про те, що застосування метилфенідату зі стабілізатором настрою для лікування РДУГ у пацієнтів з біполярним розладом є безпечним, незначно підвищує ризики інверсії фази, загострення маніакальної симптоматики, появи психотичних симптомів. У випадках, коли стимулянти неефективні, а також у випадках коморбідної тривоги, опозиційного розладу поведінки, тикозного розладу та розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, атомоксетин має розглядатися як доцільна альтернатива. У разі неконтрольованого прийому пацієнтами з біполярним розладом алкоголю та наркотиків при визначенні алгоритму лікування рекомендується додатково враховувати посилення афективних симптомів та РДУГ напередодні рецидиву і той факт, що терапія атомоксетином має нижчий потенціал проблем, пов'язаних із залежністю [52–55].

РДУГ є одним із найпоширеніших розладів нейророзвитку, який має пряму та зворотну коморбідність з РАС. У 21 % осіб з РАС можлива діагностика первазив-

ного розладу розвитку. Особи, у яких ці розлади є коморбідними, демонструють більш значущі порушення перцепції та виконавчих функцій (дефіцит соціальної перцепції та емоційної когніції, розуміння контексту соціальних ситуацій, адаптивного функціонування та виконавчого контролю), ніж особи з одним лише розладом [56]. В останній оновленій настанові, опублікованій у 2020 році, щодо фармакологічного лікування дітей і дорослих із коморбідними РДУГ і РАС зазначено, що слід застосовувати повільну титрацію та невисокі дози лікарських засобів, оскільки люди з таким клінічним фенотипом були більш толерантні до лікування та більш чутливі до побічних ефектів [57]. Найбільш доказовою видається терапія метилфенідатом, атомоксетином, деякими атипичними антипсихотичними препаратами та агоністами альфа-2-адренорецепторів [58]. Близько 60 % пацієнтів з РАС можуть отримати користь від терапії стимулянтами та атомоксетином [58, 59].

Результати досліджень щодо використання селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, венлафаксину, бензодіазепінів, стабілізаторів настрою проти протизапальних лікарських засобів при РДУГ у пацієнтів з РАС суперечливі, як і щодо трициклічних антидепресантів, інгібіторів холінергези та блокаторів NMDA-рецепторів. Використання цих лікарських засобів при гіперактивності у пацієнтів з РАС наразі не рекомендоване [60].

При коморбідності РДУГ та епілепсії терапевтичні стратегії скеровані на першочергове досягнення контролю над нападами, по-друге, на оптимізацію протиепілептичної терапії, яка може посилювати гіперкінетичну симптоматику. Терапію стимулянтами, атомоксетином, альфа-агоністами рекомендується починати після стабілізації протиепілептичної терапії. Ламотриджин у пацієнтів з епілепсіями не лише ефективний при різних типах нападів, але й поліпшує гіперкінетичну симптоматику [61, 62]. Фенобарбітал найчастіше за протиепілептичних лікарських засобів аграє симптоми РДУГ. Когнітивні побічні ефекти карбамазепіну особливо значущі у дітей з розумовою відсталістю, специфічними затримками розвитку шкільних навичок, порушеннями концентраційної функції уваги, у літніх людей з деменціями. Топірамат, насамперед при швидкій титрації доз, може посилювати симптоми РДУГ. Вальпроати можуть як помірно посилювати симптоми РДУГ (неуважність, виснажливості уваги), так і викликати редукцію гіперактивності, імпульсивності, дратівливості при біполярній емоційній дизрегуляції. Дані щодо впливу на симптоматику РДУГ леветирацетаму суперечливі, проте вплив цього лікарського засобу на симптоматику РДУГ менший, ніж у топірамату.

Висновки

Лікарські засоби-стимулянти та лікарські засоби-нестимулянти довели свою ефективність при різних фенотипах РДУГ (варіантах коморбідності з іншими психічними та неврологічними розладами). Узагальнюючи результати численних досліджень атомоксетину при РДУГ, можна констатувати, що цей препарат, як і сти-

мулянти, перевершує плацебо в поліпшенні симптомів РДУГ при оцінці з використанням різних інструментів. Кількість дітей, яких необхідно пролікувати для відповіді на терапію та запобігання рецидиву, тобто показники NNT становлять 3,43 (95% ДІ 2,79–4,45) та 10,30 (95% ДІ 5,89–40,62) відповідно.

Тяжкість симптомів РДУГ корелює з більшим їх поліпшенням при лікуванні атомоксетином, тоді як чоловіча стать, коморбідність з опозиційно-викличним розладом та переважання в клінічному фенотипі РДУГ симптомів гіперактивності/імпульсивності пов'язані з меншим поліпшенням симптомів РДУГ.

Найчастішими небажаними явищами при терапії атомоксетином є шлунково-кишкові розлади та порушення сну. Кількість пацієнтів, яких потрібно пролікувати для реєстрації певного очікуваного побічного ефекту (NNH), становить 8,81 для нудоти, 22,48 для болю в животі, 29,96 для блювання, 49,38 для диспепсії, 19,41 для сонливості. Молодий вік та виражені прояви гіперактивності/імпульсивності пов'язані з більшою кількістю небажаних явищ при терапії атомоксетином, тоді як фенотип РДУГ з переважанням симптомів неуважності корелює з меншою кількістю небажаних явищ.

Атомоксетин є дієвим лікарським засобом і не лише поліпшує симптоми РДУГ, але і відіграє роль у лікуванні пацієнтів з коморбідною депресією та тривогою. Наявність коморбідного тривожного розладу або рекурентної депресії не впливає на ефективність та побічні ефекти атомоксетину.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, A., Buitelaar, J.K., ... & Reif, A. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1059–1088. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001>.
2. Kieling, R., Rohde, L.A. (2010). ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis. In: Stanford, C., Tannock, R. (eds) *Behavioral Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Its Treatment. Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol. 9. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/7854_2010_115.
3. Larsson, H., Dilshad, R., Lichtenstein, P., & Barker, E.D. (2011). Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: Genetic effects, family risk and associated psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(9), 954–963. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02379.x>.
4. Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, A., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 204–211. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048827>.
5. Faraone, S.V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M.A., ... & Wang, Y. (2021). The world federation of ADHD international consensus statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 789–818. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022>.

6. Zigic, N., Pajevic, I., Hasanovic, M., Avdibegovic, E., Aljucic, N., & Hodzic, V. (2023). Neurodevelopmental disorders in ICD-11 classification. *European Psychiatry*, 66(S1), S737-S737. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.1547>.
7. Stahl, S.M. (2021). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press, 615 p.
8. Ribasés, M., Mitjans, M., Hartman, C.A., Artigas, M.S., Demontis, D., Larsson, H., ... & Cormand, B. (2023). Genetic architecture of ADHD and overlap with other psychiatric disorders and cognition-related phenotypes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 153, 105313. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105313>.
9. Grotzinger, A.D., Mallard, T.T., Akingbuwa, W.A., Ip, H.F., Adams, M.J., Lewis, C.M., ... & Nivard, M.G. (2022). Genetic architecture of 11 major psychiatric disorders at biobehavioral, functional genomic and molecular genetic levels of analysis. *Nature genetics*, 54(5), 548-559. [10.1038/s41588-022-01057-4](https://doi.org/10.1038/s41588-022-01057-4).
10. Johnson E.C., et al. (2020). A large-scale genome-wide association study meta-analysis of cannabis use disorder. *The Lancet Psychiatry*, 7.12: 1032-1045. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30339-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30339-4).
11. Cabana-Domínguez, J., Shivalikanjli, A., Fernández-Castillo, N., & Cormand, B. (2019). Genome-wide association meta-analysis of cocaine dependence: Shared genetics with comorbid conditions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 94, 109667. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109667>.
12. Als, T.D., Kurki, M.I., Grove, J., Voloudakis, G., Therrien, K., Tasanko, E., ... & Børglum, A.D. (2023). Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. *Nature medicine*, 29(7), 1832-1844. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02352-1>.
13. Grove, J., Ripke, S., Als, T.D., Mattheisen, M., Walters, R.K., Won, H., ... & Børglum, A.D. (2019). Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nature genetics*, 51(3), 431-444. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>.
14. Mattheisen, M., Grove, J., Als, T.D., Martin, J., Voloudakis, G., Meier, S., ... & Børglum, A.D. (2022). Identification of shared and differentiating genetic architecture for autism spectrum disorder, attention-deficit hyperactivity disorder and case subgroups. *Nature genetics*, 54(10), 1470-1478. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01171-3>.
15. Demontis, D., Walters, R.K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T.D., Agerbo, E., ... & Neale, B.M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature genetics*, 51(1), 63-75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>.
16. Ip, H.F., Van der Laan, C.M., Krapohl, E.M., Brikell, I., Sánchez-Mora, C., Nolte, I.M., ... & Boomsma, D.I. (2021). Genetic association study of childhood aggression across raters, instruments, and age. *Translational psychiatry*, 11(1), 413. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01480-x>.
17. Demontis, D., Walters, R.K., Rajagopal, V.M., Waldman, I.D., Grove, J., Als, T.D., ... & Børglum, A.D. (2021). Risk variants and polygenic architecture of disruptive behavior disorders in the context of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature communications*, 12(1), 576. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20443-2>.
18. Gialluisi, A., Andlauer, T.F., Mirza-Schreiber, N., Moll, K., Becker, J., Hoffmann, P., ... & Schulte-Körne, G. (2021). Genome-wide association study reveals new insights into the heritability and genetic correlates of developmental dyslexia. *Molecular psychiatry*, 26(7), 3004-3017. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00898-x>.
19. Kember, R.L., Merikangas, A.K., Verma, S.S., Verma, A., Judy, R., Abecasis, G., ... & Bućan, M. (2021). Polygenic risk of psychiatric disorders exhibits cross-trait associations in electronic health record data from European ancestry individuals. *Biological psychiatry*, 89(3), 236-245. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.026>.
20. Wu, Y., Cao, H., Baranova, A., Huang, H., Li, S., Cai, L., ... & Wang, Q. (2020). Multi-trait analysis for genome-wide association study of five psychiatric disorders. *Translational psychiatry*, 10(1), 209. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00902-6>.
21. Turley, P., Walters, R.K., Maghzi, O. et al. (2018). Multi-trait analysis of genome-wide association summary statistics using MTAG. *Nat Genet*, 50, 229-237. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0009-4>.
22. Jia, X., Yang, Y., Chen, Y., Cheng, Z., Du, Y., Xia, Z., ... & Shi, X. (2019). Multivariate analysis of genome-wide data to identify potential pleiotropic genes for five major psychiatric disorders using MetaCCA. *Journal of affective disorders*, 242, 234-243. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.046>.
23. MTA Cooperative Group (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 1073-1086. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1073>.
24. MTA Cooperative Group (1999). Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 1088-1096. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1088>.
25. Choi, W.S., Woo, Y.S., Wang, S.M., Lim, H.K., & Bahk, W.M. (2022). The prevalence of psychiatric comorbidities in adult ADHD compared with non-ADHD populations: a systematic literature review. *PLoS One*, 17(11), e0277175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277175>.
26. Liu, Y.S., Cao, B., & Chokka, P.R. (2023). Screening for adulthood ADHD and comorbidities in a tertiary mental health center using EarlyDetect: a machine learning-based pilot study. *Journal of Attention Disorders*, 27(3), 324-331. <https://doi.org/10.1177/1087054722113>.
27. Connolly, J.J., Glessner, J.T., Elia, J., & Hakonarson, H. (2015). ADHD & pharmacotherapy: past, present and future: a review of the changing landscape of drug therapy for attention deficit hyperactivity disorder. *Therapeutic innovation & regulatory science*, 49(5), 632. doi: 10.1177/2168479015599811.
28. Frazier, T.W., Weiss, M., Hodgkins, P., Manos, M.J., Landgraf, J.M., & Gibbins, C. (2010). Time course and predictors of health-related quality of life improvement and medication satisfaction in children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with the methylphenidate transdermal system. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 20(5), 355-364. <https://doi.org/10.1089/cap.2009.0>.
29. Daviss, W.B., Birmaher, B., Diler, R.S., & Mintz, J. (2008). Does pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder predict risk of later major depression? *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 18(3), 257-264. <https://doi.org/10.1089/cap.2007.0100>.
30. Biederman J., Monuteaux M.C., Spencer T., Wilens T.E., & Faraone, S.V. (2009). Do stimulants protect against psychiatric di-

- sorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics*, 124(1), 71-78. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3347>.
31. Lichtenstein P., Halldner L., Zetterqvist J., Sjölander A., Serlachius E., Fazel S., ... & Larsson, H. (2012). Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *New England Journal of Medicine*, 367(21), 2006-2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203241>.
32. Barkley, Russell A. (2022). *Treating ADHD in children and adolescents*. Guilford Publications.
33. Stahl S.M. (2013). *Essential Psychopharmacology*, 4th Edition. Cambridge University Press.
34. Pliszka, S.R., Steven R., et al. (2006). The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45, 6, 642-657; <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000215326.51175.eb>.
35. Eom, T.H., & Kim, Y.H. (2024). Clinical practice guidelines for attention-deficit/hyperactivity disorder: Recent updates. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 67(1), 26; <https://doi:10.3345/cep.2021.01466>.
36. Barbaresi, W.J., Campbell, L., Diekroger, E.A., Froehlich, T.E., Liu, Y. H., O'Malley E., ... & Chan, E. (2020). Society for Developmental and Behavioral Pediatrics clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with complex attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 41, S35-S57. <https://doi:10.1097/DBP.0000000000000781>.
37. Verrotti, A., Moavero, R., Panzarino, G., Di Paolantonio, C., Rizzo R., & Curatolo, P. (2018). The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy-ADHD comorbidity. *Clinical drug investigation*, 38, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0585-1>.
38. Fossum, S., Handegård, B.H., Martinussen, M., & Mørch W.T. (2008). Psychosocial interventions for disruptive and aggressive behaviour in children and adolescents: A meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 17, 438-451; <https://doi.org/10.1007/s00787-008-0686-8>.
39. León-Barriera, R., Ortegon, R.S., Chaplin, M.M., & Modesto-Lowe, V. (2023). Treating ADHD and Comorbid Anxiety in Children: A guide for clinical practice. *Clinical Pediatrics*, 62(1), 39-46; <https://doi.org/10.1177/000992282211111>.
40. Geller D, Donnelly C, Lopez F, et al. (2007). Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46, 1119-1127; <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e3180ca8385>.
41. Dezfouli, R.A., Hosseinpour, A., Ketabforoush, S., & Daneshzad, E. (2024). Efficacy, safety, and tolerability of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in controlling ADHD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Middle East Current Psychiatry*, 31(1), 8; <https://doi.org/10.1186/s43045-024-00400-1>.
42. Kasahara, S., Takahashi, M., Morita, T., Matsudaira, K., Sato, N., Momose, T., ... & Uchida, K. (2023). Case report: atomoxetine improves chronic pain with comorbid post-traumatic stress disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1221694; <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1221694>.
43. Spencer A.E., Faraone S.V., Bogucki O.E., Pope A.L., Uchida M., Milad M.R., et al. (2016). Examining the association between posttraumatic stress disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 77, 72-83; <https://doi: 10.4088/JCP.14r09479>.
44. Kurlan R., Como P.G., Miller, B., Palumbo D., Deeley, C., Andresen E.M., ... & McDermott M.P. (2002). The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study. *Neurology*, 59(3), 414-420; <https://doi.org/10.1212/WNL.59.3>.
45. Hirschtritt M.E., Lee P.C., Pauls D.L., et al. (2015). Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome (2015). *JAMA Psychiatry*, 72, 325-333. <https://doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2650>.
46. Woods, D.W., Piacentini, J., Chang, S., Deckersbach, T., Ginsburg, G., Peterson, A., ... & Wilhelm, S. (2008). *Managing Tourette syndrome: A behavioral intervention for children and adults therapist guide*. Oxford University Press, 129 p.
47. Woods, D.W., & Miltenberger, R.G. (1996). A review of habit reversal with childhood habit disorders. *Education and Treatment of Children*, 197-214.
48. Greenberg, E., Albright, C., Hall, M., Hoepfner, S., Miller, S., Farley, A., ... & Wilhelm, S. (2023). Modified comprehensive behavioral intervention for tics: treating children with tic disorders, Co-Occurring ADHD, and Psychosocial Impairment. *Behavior Therapy*, 54(1), 51-64; <https://doi.org/10.1016/j.beth.2022.07.007>.
49. Sukhodolsky, D.G., Scahill, L., Zhang, H., et al. (2003). Disruptive behaviour in children with Tourette's syndrome: association with ADHD comorbidity, tic severity, and functional impairment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42, 98-105.
50. Pringsheim, T., Okun, M.S., Müller-Vahl, K., Martino, D., Jankovic, J., Cavanna, A.E., ... & Piacentini, J. (2019). Practice guideline recommendations summary: treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*, 92(19), 896-906; <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007466>.
51. Sadeghian Nadooshan, M.R., Shahrivar, Z., Mahmoudi Gharai, J., & Salehi, L. (2022). ADHD in adults with major depressive or bipolar disorder: does it affect clinical features, comorbidity, quality of life, and global functioning? *BMC psychiatry*, 22(1), 707; <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04273-8>.
52. Pouchon, A., Nasseridine, R., Dondé, C., Bertrand, A., Polosan, M., & Bioulac, S. (2023). A systematic review of pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar disorders. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 24(13), 1497-1509; <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2224920>.
53. Weiss, F., Tidona, S., Carli, M., Perugi, G., & Scarselli, M. (2023). Triple diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder with co-existing bipolar and alcohol use disorders: Clinical aspects and pharmacological treatments. *Current Neuropharmacology*, 21(7), 1467; <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220830154002>.
54. Bartoli, F., Callovin, T., Cavaleri, D., Cioni, R.M., Bachi, B., Calabrese, A., ... & Carra, G. (2023). Clinical correlates of comorbid attention deficit hyperactivity disorder in adults suffering from bipolar disorder: A meta-analysis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 57(1), 34-48. <https://doi.org/10.1177/000486742211106>.
55. Aishworiya, R., Valica, T., Hagerman, R., & Restrepo, B. (2023). An update on psychopharmacological treatment of autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics*, 19(1), 248-262; <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01183-1>.
56. Hollingdale, J., Woodhouse, E., Young, S., Fridman, A., & Mandy, W. (2020). Autistic spectrum disorder symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-

analytical review. *Psychological medicine*, 50(13), 2240-2253. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291719002368>.

57. Lamberti, M., Siracusano, R., Italiano, D., Alosi, N., Cucinotta, F., Di Rosa, G., ... & Gagliano, A. (2016). Head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone in the treatment of ADHD symptoms in children with autistic spectrum disorder and ADHD: a pilot, open-label, randomized controlled study. *Pediatric Drugs*, 18, 319-329; <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0183-3>.

58. Young, S., Hollingdale, J., Absoud, M., Bolton, P., Branney, P., Colley, W., ... & Woodhouse, E. (2020). Guidance for identification and treatment of individuals with attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder based upon expert consensus. *BMC medicine*, 18, 1-29; <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01585-y>.

59. Eslamzadeh, M., Hebrani, P., Behdani, F., Moghadam, M.D., Panaghi, L., Mirzadeh, M., & Arabgol, F. (2018). Assessment of the efficacy of atomoxetine in autism spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Iranian Journal of*

Psychiatry and Behavioral Sciences, 12(2); <https://doi.org/10.5812/ijpbs.10596>.

60. Davis, N.O., & Kollins, S.H. (2012). Treatment for co-occurring attention deficit / hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics*, 9(3), 518-530; <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0126-9>.

61. Verrotti, A., Moavero, R., Panzarino, G., Di Paolantonio, C., Rizzo, R., & Curatolo, P. (2018). The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy-ADHD comorbidity. *Clinical drug investigation*, 38, 1-8; <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0585-1>.

62. Han, S.A., Yang, E.J., Song, M.K., & Kim, S.J. (2017). Effects of lamotrigine on attention-deficit hyperactivity disorder in pediatric epilepsy patients. *Korean journal of pediatrics*, 60(6), 189; <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.6.189>.

UA-ATOM-PUB-042024-004

Отримано/Received 02.03.2024

Рецензовано/Revised 28.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 02.04.2024 ■

Information about authors

Ihor Martsenkovsky, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of psychotic disorders in children and adolescents, SI "Scientific and Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: martsenkovsky_urisfpda@ukr.net

Inna Martsenkovska, Department of psychotic disorders in children and adolescents, SI "Scientific and Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Hanna Makarenko, Department of psychotic disorders in children and adolescents, SI "Scientific and Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

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

I. Martsenkovsky, I. Martsenkovska, H. Makarenko

Clinic of Psychotic Disorders in Children and Adolescents, Department of Psychotic Disorders in Children and Adolescents, State Institution "Institute of Forensic Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical phenotypes, polymorphism of life-course manifestations, and therapeutic strategies

Abstract. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common neurobehavioral disorder that manifests in childhood and persists into adulthood. The prevalence of ADHD (USA/worldwide) in children and adolescents is 9.5/5.29 %, in adults — 4.4/2.5 %. The disorder has strong genetic correlations with numerous mental disorders and neurological diseases, in particular with post-traumatic stress disorder, addiction to cannabis, cocaine, recurrent and bipolar affective disorders, behavioral disorders, which is the biological basis of its clinical polymorbidity. Symptoms of ADHD overlap with other clinical manifestations of neurodevelopmental disorders (symptoms of autistic spectrum disorders, speech disorders, movement disorders, dyslexia, cognitive impairment), forming a polymorphic spectrum of pervasive developmental variants. Psychostimulants have been the standard of ADHD treatment for over 50 years. In 2002, atomoxetine became the first nonstimu-

lant medication approved by the Food and Drug Administration for the treatment of ADHD, first in children and later in adult patients. Stimulant and nonstimulant medications have been shown to be effective in different phenotypes of ADHD (comorbidity with other mental and neurological disorders). In case of comorbidity of ADHD with anxiety, tics, atomoxetine has an advantage over stimulants and, together with alpha-2-adrenergic receptor agonists, can be recommended as the first drug. The presence of comorbid anxiety disorder or recurrent depression does not impact the efficacy and side effects of atomoxetine. Thus, atomoxetine is an effective drug and not only improves the symptoms of ADHD, but also plays a certain role in the treatment of patients with comorbid depression and anxiety.

Keywords: attention-deficit/hyperactivity disorder; genetic polymorphism; clinical polymorphism; methylphenidate; atomoxetine

УДК 616.833/.839-02:616-006.6]-008.6-097.3-07-08(048.8) DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1053>

Стельмашук Д.Р., Копчак О.О.

ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Підгостра паранеопластична нейропатія як одна з форм «класичного» паранеопластичного синдрому (огляд літератури)

Резюме. У статті проведено огляд проблеми паранеопластичних неврологічних синдромів з акцентом на паранеопластичну підгостру нейропатію. Наведено клінічні прояви, діагностичні критерії PNS-Care Score 2021, рекомендовані методи обстеження та лікування паранеопластичних сенсорних нейропатій. Актуальність цієї статті зумовлена загальним зростанням у популяції онкологічних захворювань та, відповідно, збільшенням частоти паранеопластичних синдромів. Зважаючи на те, що паранеопластичні синдроми можуть виникнути на будь-якому етапі онкологічного захворювання, як при вже діагностованому раку, так і при доклінічних формах, що передують виявленню основного раку, огляд цієї теми є корисним для ранньої діагностики та поліпшення результатів лікування.

Ключові слова: паранеопластичний неврологічний синдром; підгостра сенсорна нейропатія; неврологічні фенотипи високого ризику; антитіла високого ризику; огляд

Вступ

Паранеопластичний неврологічний синдром (ПНС) — це неврологічні розлади, що виникають внаслідок непрямого імуноопосередкованого ураження нервової системи при онкологічному процесі, що підтверджується частою наявністю специфічних антинейрональних антитіл [1]. Паранеопластичні неврологічні синдроми можуть вражати будь-яку частину нервової системи, включно з нервово-м'язовим синапсом і м'язами [2–4]. Незважаючи на те, що ПНС зустрічаються рідко та виникають менше ніж у 1 % пацієнтів з раком [5], кожен лікар повинен бути обізнаним щодо таких захворювань, оскільки ймовірно, що реальна захворюваність на ПНС насправді недооцінюється.

У 2021 р. було опубліковано останні оновлені діагностичні критерії паранеопластичних синдромів [1], відповідно до яких було замінено термін «кла-

сичні паранеопластичні синдроми» на «фенотипи високого ризику» щодо раку, термін «онконевральні антитіла» було замінено на «антитіла високого ризику» (> 70 % пов'язані з раком) та «проміжного ризику» (30–70 % пов'язані з раком) [6]. Було розроблено клінічну систему оцінки PNS-Care Score для поліпшення клінічної діагностики ПНС, що включає оцінку фенотипу, типу антитіл, наявності або відсутності раку та час спостереження за пацієнтом [1]. Комісією було встановлено, що першим кроком у підході до паранеопластичних розладів є необхідність визначити, чи відповідає синдром критеріям ПНС після виключення інших альтернативних причин, тобто перш за все необхідно ретельно обстежити пацієнта та виключити пряме ураження нервової системи внаслідок метастазування чи первинного ураження раком, а також непряме ушкодження внаслідок коагулопатій, нейротоксичності

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Стельмашук Дмитро Русланович, лікар-невролог, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, 02099, Україна; e-mail: stelmashchukdmitry@gmail.com; тел.: +380 (95) 178-86-78

For correspondence: Dmytro Stelmashchuk, Neurologist, Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Boryspilska st., 2, Kyiv, 02099, Ukraine; e-mail: stelmashchukdmitry@gmail.com; phone: +380 (95) 178-86-78

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

препаратів (особливо хіміотерапії та ін.), метаболічних проблем (дефіцит вітаміну B₁₂, цукровий діабет та ін.) [2, 7]. Встановлені діагностичні критерії сприяють як своєчасній діагностиці, так і уникненню гіпердіагностики та непотрібного лікування. Нижче наведено запропоновану комісією клінічну систему оцінки PNS-Care Score (табл. 1, адаптовано з Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes 2021 [1]).

Таблиця 1. PNS-Care Score

PNS-Care Score	Бали
Клінічний рівень:	
1. Фенотип високого ризику	3
2. Фенотип проміжного ризику	2
3. Фенотип, що епідеміологічно не асоціюється з раком	0
Лабораторний рівень:	
1. Антитіла високого ризику	3
2. Антитіла проміжного ризику	2
3. Антитіла низького ризику	0
Рак:	
1. Знайдений, відповідно до фенотипу та антитіл, чи не відповідний, але виявлено експресію антигену	4
2. Не знайдений (чи не відповідний), але минуло менше ніж 2 роки	1
3. Не знайдений та минуло більше ніж 2 роки	0
Загальна кількість балів:	

Відповідно до оцінки PNS-Care Score з урахуванням загальної кількості балів, діагноз ПНС визначається як: вірогідний, якщо бал ≥ 8 , імовірний, якщо 6–7 балів, можливий, якщо 4–5 балів. Діагноз не оцінюється як паранеопластичний синдром, якщо бал ≤ 3 [1].

Таким чином, встановлення діагнозу ПНС у більшості випадків вимагає наявності антитіл високого або середнього ризику та фенотипів високого та проміжного ризику. До фенотипів високого ризику [1, 6] належать енцефаломієліт, лімбічний енцефаліт, мозочковий синдром, що швидко прогресує, опсоклонус-міоклонус, сенсорна нейропатія, міастенічний синдром Ламберта — Ітона. Розпізнавання останніх повинно спонукати лікаря до пошуку основного раку, який є причиною виникнення даного ПНС. До фенотипів проміжного ризику належать енцефаліт (відмінний від чітко визначеного лімбічного енцефаліту), синдром Морвана, ізольована мієлопатія, синдром ригідної людини, паранеопластична полірадикуло-нейропатія [1].

Підгостра сенсорна нейропатія (ПСН) є представником фенотипу високого ризику серед ПНС, яка виникає внаслідок ураження сенсорних нейронів задніх чутливих спинномозкових корінців та проявляється сенсорним дефіцитом [1]. У рідкісних випадках додатково в процес можуть залучатися моторні волокна пе-

риферичних нервів, при цьому можуть спостерігатися сенсомоторні полінейропатії [8]. Дуже рідко у пацієнтів спостерігаються демієлінізуючі, вегетативні нейропатії та ураження окремих нервів чи сплетень [8]. При цьому у хворих на рак розвиток нейропатій, які відповідають критеріям синдрому Гієна — Барре або хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії, не слід вважати паранеопластичним, якщо не виявлено антитіла високого ризику [1].

Для паранеопластичної сенсорної нейропатії характерним є гострий або підгострий початок з оцінкою за шкалою Ренкіна ≥ 3 бали (табл. 2, адаптовано з [9]) за ≤ 12 тижнів прогресування нейропатії, вираженою асиметрією симптомів на початку захворювання, з розвитком атаксії, втрати чутливості [10–13]. Основними початковими скаргами є біль і парестезії з асиметричним розподілом, спочатку в процес залучаються верхні кінцівки. Пізніше біль змінюється онімінням, атаксією кінцівок, псевдоатетотичними рухами кистей. При неврологічному огляді таких пацієнтів відзначається зниження чи відсутність глибоких сухожилкових рефлексів і всіх видів чутливості з переважанням втрати глибокої чутливості [2].

У 2009 році дослідниками J.P. Camdessanch та співавт. було розроблено модель оцінки ймовірності виникнення ПНС у пацієнта (табл. 3, адаптовано з [10]).

ПСН необхідно диференціювати з більш частими причинами розвитку сенсорної нейропатії: з хронічною ідіопатичною аксональною полінейропатією (зазвичай безболісна, з початком у нижніх кінцівках), синдромом Шегрена (має підгострий або прогресуючий перебіг, спостерігаються симптоми сухого ока, сухість слизових оболонок, позитивні анти-SSA/SSB антитіла), іншими аутоімунними полінейропатіями (наприклад, при целіакії чи аутоімунному гепатиті) та полінейропатією, що виникає внаслідок токсичної дії цисплатину (зазвичай полінейропатія розвивається через місяць після прийому препарату, а її тяжкість прямо пропорційно корелює з його дозуванням) та інших препаратів, як-от інгібітори контрольних точок, паклітаксел, доцетаксел, алкалоїди барвінку [8]. Після виключення всіх альтернативних діагнозів та причин найкращим способом діагностики паранеопластичного неврологічного синдрому є виявлення одного з антитіл високого ризику в сироватці крові пацієнта [1]. Окрім того, оскільки кожне антитіло пов'язане з обмеженим спектром ракових захворювань, визначення антитіл може підвести клініциста до напрямку пошуку основної пухлини, навіть на стадії, коли вона не є клінічно явною, тобто ідентифікація цих антитіл значно розширює можливість ранньої діагностики основного раку. Це важливий момент, оскільки на сьогодні найкращим способом стабілізації ПНС є лікування основного онкологічного захворювання в найкоротші терміни [2]. Найбільш специфічними антитілами для ПНС є такі антитіла високого ризику, як: Hu, CV2/CPMP5

і Amphiphysin antibodies [14–16], а також серед нових та частково охарактеризованих антитіл виділені ANNA-3 [17]. Багатьма клінічними дослідженнями підтверджено асоціативний зв'язок певних типів паранеопластичних антитіл з певними типами раку [14–20]. Зокрема, антитіла Hu (ANNA-1) належать до високоризикових, у 85 % випадків асоційовані з раком, найчастіше виявляються у пацієнтів з дрібноклітинним раком легень (ДРЛ) [14]. Антитіла CV2/СRMP5 належать до високоризикових, у > 80 % асоційовані з раком, найчастіше виявляються у пацієнтів з ДРЛ та тимомою [15, 18, 19]. Антитіла amphiphysin належать до високоризикових, у 80 % асоційовані з раком, найчастіше виявляються у пацієнтів з ДРЛ та раком молочної залози [16, 20]. Антитіла ANNA-3 належать до високоризикових, у 80 % асоційовані з раком, найчастіше виявляються у пацієнтів з ДРЛ [17]. Таким чином, можна дійти висновку, що у клінічній практиці визначення специфічних паранеопластичних антитіл має важливе

значення для можливості виявлення та локалізації первинного пухлинного процесу, оскільки для певного фенотипу, наприклад ПСН, наявність одного антитіла вказує на ймовірність наявності пухлини та спрямовує пошук клініциста у відповідне русло.

Електронейроміографія (ЕНМГ) є корисною для встановлення типу нейропатії (дем'єлінізуюча чи аксональна), визначення симетричності процесу та залученості до процесу окремих нервів, при цьому характерним для ПСН є значне залучення в патологічний процес сенсорних волокон з відсутніми потенціалами дії сенсорних нервів (S-відповіді) принаймні в одному з досліджуваних нервів [10]. При цьому експерти рекомендують встановлювати діагноз «класичної» сенсорної нейропатії, якщо виконуються клінічні та ЕНМГ-критерії, описані вище, навіть якщо спостерігається незначне ураження рухових нервів або інших ділянок нервової системи, виявлене під час клінічних або параклінічних обстежень [6].

При дослідженні спинномозкової рідини у пацієнтів з паранеопластичною сенсорною нейро-

Таблиця 2. Модифікована шкала Ренкіна

Оцінка	Симптоми
0	Відсутність симптомів
1	Відсутнє суттєве порушення життєдіяльності, незважаючи на наявність симптомів хвороби, пацієнт здатен самостійно виконувати звичайні повсякденні обов'язки і буденну активність
2	Легке порушення життєдіяльності, пацієнт не здатен виконувати попередні обов'язки, але справляється з обслуговуванням особистих потреб без сторонньої допомоги
3	Помірне порушення життєдіяльності, пацієнт потребує деякої сторонньої допомоги, але зберігає здатність самостійно ходити без сторонньої допомоги
4	Помірно-тяжке порушення життєдіяльності, пацієнт не може самостійно ходити без сторонньої допомоги і самостійно задовольняти особисті фізіологічні потреби
5	Тяжке порушення життєдіяльності, прикутість до ліжка, нетримання калу та сечі, потребує постійного медичного догляду та уваги
6	Смерть пацієнта

Таблиця 3. Оцінка ймовірності паранеопластичної сенсорної нейропатії у пацієнта

А. У пацієнта з клінічно чистою сенсорною нейропатією діагноз ПСН вважається можливим, якщо оцінка > 6,5 бала		
Критерії	Так	Бали
1. Атаксія нижніх або верхніх кінцівок на початку нейропатії чи при повноцінному розвитку нейропатії		+ 3,1
2. Асиметричний розподіл втрати чутливості на початку нейропатії чи при повноцінному розвитку нейропатії		+ 1,7
3. Втрата чутливості не обмежується нижніми кінцівками при повноцінному розвитку нейропатії		+ 2,0
4. Принаймні одна S-відповідь відсутня (під час проведення електрофізіологічного обстеження провідності по нервах) або три S-відповіді < 30 % від нижньої межі норми у верхніх кінцівках, що не пояснюється компресійною нейропатією		+ 2,8
5. Менше ніж 2 нерви нижніх кінцівок мають ознаки порушення проведення по рухових волокнах (M-відповідь)		+ 3,1
Якщо > 6,5, можливий діагноз ПСН	Усього	

патією часто виявляється підвищення рівня білка (50–100 мг/дл), легкі запальні зміни (помірний лейкоцитоз 30–40 лейкоцитів/м³), інтратекальний синтез імуноглобуліну G та олігоклональні смуги [21].

Скринінг онкологічного захворювання слід негайно проводити при підозрі на ПНС, при цьому доцільно і необхідно керуватися фенотипом і типом виявлених паранеопластичних антитіл [1]. Зокрема, при підозрі на ДРЛ та злоякісну тимому необхідно виконати КТ грудної клітки та, при можливості, ФДГ-ПЕТ/КТ (фтордезоксиглюкозно-позитронно-емісійна комп'ютерна томографія). При тимомах МРТ грудної клітки також може бути корисною, особливо у дітей. При підозрі на рак молочної залози необхідно провести мамографію (УЗД молочної залози — у молодих жінок та/або при ущільненні молочних залоз) та МРТ молочних залоз. При негативному результаті — ФДГ-ПЕТ/КТ [22, 23].

Якщо у пацієнта підозрюють ПНС, а первинний скринінг пухлини є негативним, його слід повторювати кожні 4–6 місяців протягом 2 років у пацієнтів із фенотипами високого ризику разом із антитілами високого ризику [1], оскільки, відповідно до сучасних уявлень, переважна більшість пухлин діагностуються протягом 2 років від початку ПНС. ФДГ-ПЕТ усього тіла або ФДГ-ПЕТ/КТ можуть бути корисними для виявлення злоякісних новоутворень, які неможливо виявити за допомогою звичайних скринінгових тестів, наприклад, на початкових стадіях, оскільки ФДГ-ПЕТ та ФДГ-ПЕТ/КТ є потужними інструментами візуалізації для виявлення різних видів раку [24].

На сьогодні немає рандомізованих контрольованих досліджень щодо лікування паранеопластичних нейропатій, існують лише докази із окремих серій випадків та звітів про випадки захворювання або експертних висновків (клас доказів IV) щодо впливу імуномодулюючої терапії (внутрішньовенного імуноглобуліну, плазмаферезу, лікування кортикостероїдами або хіміотерапією) на перебіг паранеопластичних нейропатій [25]. У деяких пацієнтів лікування новоутворення призупиняє прогресування нейропатії, але в більшості випадків неврологічного поліпшення не спостерігається, а у деяких продовжується погіршення стану, навіть якщо відповідь на онкологічну терапію була доброю [11]. Оскільки характерною ознакою ПНС є ураження та підгостра втрата нейронів, відповідь на лікування глюкокортикоїдами, внутрішньовенним імуноглобуліном, цитостатиками у більшості випадків є сумнівною, оскільки у багатьох випадках лікування розпочинається занадто пізно, на стадії, коли втрата нейронів вже є масивною та необоротною [26]. У літературі зустрічаються поодинокі випадки з позитивною відповіддю на імунотерапію, зокрема S.J. Oh та співавт. [27] описали випадок двох пацієнтів з анти-Hu-асоційованою паранеопластичною сенсорною нейропатією, які досягли стійкого клінічного поліпшення за допомогою ранньої агресивної імунотерапії за 10–15 місяців до виявлення

дрібноклітинного раку легень. Навіть попри це не можна виключити випадковий зв'язок між початком лікування та спонтанною стабілізацією захворювання, оскільки є описані окремі випадки спонтанної стабілізації при ПНС [28, 29].

Висновок

Отже, лікарі мають бути настороженими щодо ймовірності паранеопластичної сенсорної нейропатії, особливо у пацієнтів з певними типами злоякісних новоутворень, як-от дрібноклітинний рак легень, тимома, рак молочної залози, а також у випадках гострого чи підгострого розвитку асиметричної сенсорної нейропатії зі швидким прогресуванням інвалідизації (оцінка за шкалою Ренкіна ≥ 3 бали за ≤ 12 тижнів прогресування), навіть за відсутності попереднього діагностованого раку, оскільки розвиток паранеопластичного синдрому може передувати виявленню основного раку та його клінічній маніфестації за 2 роки. Важливим етапом у виявленні паранеопластичних синдромів є відповідність критеріям фенотипового прояву високого/проміжного ризику та виявлення одного з антитіл високого/проміжного ризику в сироватці крові, що дає змогу лікарю скоротити об'єм подальшого діагностичного пошуку основної пухлини та відповідно розпочати раннє лікування.

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

Внесок авторів. Стельмашук Д.Р. — пошук та аналіз матеріалів, написання статті та редагування; Копчак О.О. — концептуалізація, рецензування та редагування.

Список літератури

1. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 May 18;8(4):e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014.
2. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 May 4;2:22. doi: 10.1186/1750-1172-2-22.
3. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16;349(16):1543-54. doi: 10.1056/NEJMra023009.
4. Posner JB, Furneaux HM. Paraneoplastic syndromes. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1990;68:187-219.
5. Honnorat J, Cartalat-Carel S. Advances in paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Oncol.* 2004 Nov;16(6):614-20. doi: 10.1097/O1.cco.0000142486.89472.eb.
6. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Aug;75(8):1135-40. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447.
7. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, Corazza E, Marini A, Bernardini A, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol.* 2020 Jan;267(1):26-35. doi: 10.1007/s00415-019-09544-1.

8. Zoccarato M, Grisold W, Grisold A, Poretto V, Boso F, Giometto B. Paraneoplastic Neuropathies: What's New Since the 2004 Recommended Diagnostic Criteria. *Front Neurol*. 2021 Oct 1;12:706169. doi: 10.3389/fneur.2021.706169.
9. Zihni E, McGarry BL, Kelleher JD. Moving Toward Explainable Decisions of Artificial Intelligence Models for the Prediction of Functional Outcomes of Ischemic Stroke Patients. In: Linwood SL, editor. *Digital Health [Internet]*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Apr 29. Table 1, The modified Rankin Scale (mRS). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580624/table/Ch6-t0001/>; doi: 10.36255/exon-publications-digital-health-explainable-decisions.
10. Camdessanché JP, Jousserand G, Ferraud K, Vial C, Petiot P, Honnorat J, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain*. 2009 Jul;132(Pt 7):1723-33. doi: 10.1093/brain/awp136.
11. Chalk CH, Windebank AJ, Kimmel DW, McManis PG. The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuronopathy. *Can J Neurol Sci*. 1992 Aug;19(3):346-51. PMID: 1393844.
12. Horwich MS, Cho L, Porro RS, Posner JB. Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma. *Ann Neurol*. 1977 Jul;2(1):7-19. doi: 10.1002/ana.410020103.
13. Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, Vial C, Petiot P, Convers P, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain*. 2002 Jan;125(Pt 1):166-75. doi: 10.1093/brain/awf006. PMID: 11834602.
14. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001 Jun;124(Pt 6):1138-48. doi: 10.1093/brain/124.6.1138.
15. Dubey D, Lennon VA, Gadoth A, Pittock SJ, Flanagan EP, Schmeling JE, et al. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. *Neurology*. 2018 Jan 9;90(2):e103-e110. doi: 10.1212/WNL.0000000000004803.
16. Dubey D, Jitrapaikulsan J, Bi H, Do Campo RV, McKeeon A, Pittock SJ, et al. Amphiphysin-IgG autoimmune neuropathy: A recognizable clinicopathologic syndrome. *Neurology*. 2019 Nov 12;93(20):e1873-e1880. doi: 10.1212/WNL.00000000000008472.
17. Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. *Ann Neurol*. 2001 Sep;50(3):301-11. doi: 10.1002/ana.1127.
18. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, Camdessanche JP, Carpentier AF, Rogemond V, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Apr;80(4):412-6. doi: 10.1136/jnnp.2007.138016.
19. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol*. 2001 Feb;49(2):146-54. PMID: 11220734.
20. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, Benarroch EE, Mokri B, Stephan CL, Kim KK, Kilimann MW, Lennon VA. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*. 2005 Jul;58(1):96-107. doi: 10.1002/ana.20529.
21. Stich O, Graus F, Rastiah C, Rauer S. Qualitative evidence of anti-Yo-specific intrathecal antibody synthesis in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroimmunol*. 2003 Aug;141(1-2):165-9. doi: 10.1016/s0165-5728(03)00257-1.
22. Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology*. 2004 Jul 27;63(2):282-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000129983.06983.4e.
23. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, Antoine JC, Tronc F, Cottin V, et al. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain*. 2004 Oct;127(Pt 10):2331-8. doi: 10.1093/brain/awh247.
24. Antoine JC, Cinotti L, Tilikete C, Bouhour F, Camdessanché JP, Confavreux C, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of cancer in patients with paraneoplastic neurological syndrome and anti-Hu antibodies. *Ann Neurol*. 2000 Jul;48(1):105-8. PMID: 10894223.
25. Giometto B, Vitaliani R, Lindeck-Pozza E, Grisold W, Veldeler C. Treatment for paraneoplastic neuropathies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD007625. doi: 10.1002/14651858.CD007625.pub2.
26. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, René R, Honnorat J, Broet P, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Apr;68(4):479-82. doi: 10.1136/jnnp.68.4.479.
27. Oh SJ, Dropcho EJ, Claussen GC. Anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy responding to early aggressive immunotherapy: report of two cases and review of literature. *Muscle Nerve*. 1997 Dec;20(12):1576-82. PMID: 9390671.
28. Byrne T, Mason WP, Posner JB, Dalmau J. Spontaneous neurological improvement in anti-Hu associated encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Mar;62(3):276-8. doi: 10.1136/jnnp.62.3.276.
29. Uchuya M, Graus F, Vega F, Reñe R, Delattre JY. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Apr;60(4):388-92. doi: 10.1136/jnnp.60.4.388.

Отримано/Received 08.02.2024

Рецензовано/Revised 18.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.02.2024

Information about authors

Dmytro Stelmashchuk, Neurologist, Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine; e-mail: stelmashchukdmitry@gmail.com; phone: +380 (95) 178-86-78; <https://orcid.org/0009-0006-0877-415X>

Oksana Kopchak, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Physical Rehabilitation, International Faculty, Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.kopchak@kmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2666-0616>

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. D.R. Stelmashchuk — search and analysis of materials, article writing and editing; O.O. Kopchak — conceptualization, review and editing.

D.R. Stelmashchuk, O.O. Kopchak

Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

Subacute paraneoplastic neuropathy as a form of "classic" paraneoplastic syndrome (literature review)

Abstract. The article reviews the problem of paraneoplastic neurological syndromes with a focus on paraneoplastic subacute neuropathy. It outlines clinical manifestations, diagnostic criteria of the 2021 PNS-Care Score, recommended methods of patients' examination and treatment for paraneoplastic sensory neuropathies. The relevance of this article is driven by the overall increase in cancers in the population and, consequently, the rise in the frequency of paraneoplastic syndromes. Given that

paraneoplastic syndromes can arise at any stage of oncological disease, both in diagnosed cancer and in preclinical stages preceding the detection of primary cancer, a review of this topic is beneficial for early diagnosis and improvement of treatment outcomes.

Keywords: paraneoplastic neurological syndrome; subacute sensory neuropathy; high-risk neurologic phenotypes; high-risk antibodies; review

Мультидисциплінарне лікування нейротравми. Панельна дискусія щодо клінічних реалій і впровадження стратегій (Вебінар EVER Pharma, 14 листопада 2023 року)

Вступ

На вебінарі було надано вичерпний огляд лікування та реабілітації черепно-мозкової травми (ЧМТ), включно з розглядом проблем і незадоволених потреб клінічної практики. Було підкреслено складність ЧМТ як захворювання, необхідність багатогранного підходу до її лікування, а також необхідність довгострокового лікування.

Професор Johannes Thome, психіатр із міста Росток, Німеччина, очолив дискусію про поточні перешкоди, які обмежують впровадження оптимальної терапії, зосередившись на можливих рішеннях для їх подолання. Учасниками дискусії були Katarzyna Kotfis, анестезіолог з Польщі, Peter Lackner, невролог з Австрії, Андрій Гук, нейрохірург з України, і Katrin Rauert, лікар з нейрореабілітації з Німеччини.

Johannes Thome

Clinic and Policlinic for Psychiatry and Psychotherapy, University of Rostock, Germany

Психіатричні перспективи

Професор Johannes Thome розпочав свою презентацію з огляду психіатричних ускладнень після ЧМТ, які залежать від таких факторів, як тяжкість і тип травми. Основні проблеми пов'язані з депресією, яку важко діагностувати, і наслідками відсутності структурованого лікування після ЧМТ.

Когнітивні ускладнення є ще одним поширеним результатом ЧМТ. Тому рекомендується використання об'єктивних шкал для оцінки когнітив-

них функцій. Використання таких шкал у роботі рекомендується всім клініцистам, які працюють з пацієнтами з ЧМТ. Однією з найбільш широко використовуваних шкал є Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Це простий і ефективний інструмент скринінгу для оцінки різних когнітивних функцій, таких як орієнтація, пам'ять, увага і мовлення.

Психіатричні ускладнення ЧМТ:

- велика депресія — 14–77 %
- дистимія — 2–14 %
- біполярний розлад — 2–17 %
- генералізований тривожний розлад — 3–28 %
- панічний розлад — 4–17 %
- фобічні розлади — 1–10 %
- obsесивно-компульсивні розлади — 2–15 %
- посттравматичні стресові розлади — 3–27 %
- зловживання психоактивними речовинами або залежність — 5–28 %
- шизофренія — 1 %

→ Когнітивний скринінг
→ Тест MoCA

- Різні функції різних когнітивних доменів
- Співвідношення час/ефективність і ціна/ефективність (безкоштовно завантажити можна на www.mocatest.org)
- Доступна тренінгова програма
- Паралельні версії

Katarzyna Kotfis

Department of Anaesthesiology, Intensive Therapy and Pain Management, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland

Анестезіологічні перспективи

Доктор Katarzyna Kotfis у своїй доповіді зосередилася на характеристиках делірію після ЧМТ і важливих питаннях післяопераційного делірію.

Делірій вражає від 46 до 69 % пацієнтів і проявляється різноманітними ранніми симптомами, такими як втрата уваги, які можна визначити за допомогою перевірених способів оцінки, як, наприклад, метод оцінки сплутаності свідомості (СМ).

— Поширена рання когнітивна дисфункція.

— У пацієнтів, які щорічно госпіталізуються з приводу ЧМТ, у перший тиждень госпіталізації частота делірію становить 46,3–69,4 % [1, 2].

— Делірій — це гостре порушення свідомості та когніції.

— Основні ознаки делірію: швидкий початок або мінливий перебіг, неуважність, порушення циклу «сон — неспання», дезорієнтація, порушення свідомості, дезорганізованість мислення з порушенням сприйняття і незв'язне мовлення.

Доктор Katarzyna Kotfis також навела дані дослідження про взаємозв'язок між делірієм і локалізацією та розміром ураження головного мозку. Оскільки анестезія та хірургічне втручання також впливають на короткостро-

кові й довгострокові когнітивні функції, когнітивне відновлення після операції часто є особливою проблемою для самих пацієнтів, а також для їхніх родин.

У заключній частині своєї презентації Katarzyna Kotfis зазначила, що пацієнти з післяопераційним делірієм мають гірші результати, такі як підвищений рівень смертності, більш тривале перебування в лікарні, більша необхідність медсестринського догляду і витрат. Тому буде важливо вивчити фармакологічні засоби, які можна безпечно використовувати у відділенні інтенсивної терапії для зменшення симптомів делірію або запобігання його наслідкам. Вона підкреслила, що одним з таких засобів може бути Церебралізін.

Список літератури

1. Nakase-Richardson R., Yablon S.A., Sherer M. Prospective comparison of acute confusion severity with duration of posttraumatic amnesia in predicting employment outcome after traumatic brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007. 78. 872-876.

2. Maneewong J., Maneeton B., Maneeton N., Vaniyapong T., Traisathit P., Sricharoen N., Srisurapanont M. Delirium after a traumatic brain injury: predictors and symptom patterns. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017. 13. 459-465.

Локалізація ураження

Делірій після черепно-мозкової травми: прогноз за місцем розташування і розміром ураження мозку

Soo Jeong Han, MD, PhD, Jee Hyun Suh, MD, PhD, Ja Young Lee, MD, and Soo Jin Kim, MD

Резюме. Мета: дослідити (1) локалізацію ураження головного мозку, яка б прогнозувала посттравматичний делірій, і (2) зв'язок між об'ємом ураження головного мозку і появою делірію в пацієнтів із черепно-мозковою травмою (ЧМТ).

Матеріали та методи. Ретроспективне дослідження було проведено шляхом перегляду медичних карт 68 пацієнтів із ЧМТ, розподілених на дві групи: група з делірієм (n = 38) і група без делірію (n = 30). Локалізацію та об'єм ЧМТ досліджували за допомогою програмного забезпечення 3D Slicer.

Результати. ЧМТ у групі делірію вражала головним чином лобову або скроневу частку (p = 0,038). У всіх 36 пацієнтів з делірієм була правостороння ЧМТ (p = 0,046). Об'єм кровотечі в групі делірію був більшим приблизно на 95 мл порівняно з групою без делірію, але ця різниця не була статистично вірогідною (p = 0,382).

Висновки. Пацієнти з делірієм після ЧМТ мали вірогідно іншу локалізацію, але не розмір ураження порівняно з пацієнтами без делірію.

Ключові слова: черепно-мозкова травма; делірій; внутрішньочерепні крововиливи

— Лобова або скронева частка.

— **Лобова частка та лімбічна система** є пов'язаними між собою структурами і відповідають за такі функції, як увага, регулювання емоцій, відповідь на стрес.

— **Скронева частка, включно з гіпокампом і парагіпокамповою звиниою**, відповідає за виконання конкретних операцій, підтримку декларативної пам'яті.

— Ознаки делірію спостерігалися в пацієнтів з ЧМТ, особливо в тих, у кого ураження було локалізоване в **правій півкулі мозку**.

Peter Lackner

Head of Department of Neurology, Clinic Floridsdorf, Vienna, Austria

Неврологічні перспективи

Доктор Peter Lackner почав свою доповідь із твердження «Лікування нейротравм — це командна робота» і підкреслив, що є ще багато можливостей для вдосконалення цього принципу.

Необхідно підвищити обізнаність про симптоми, які виникають унаслідок струсу мозку, такі як головний біль, втома, перепади настрою та тривога, і які можуть тривати місяцями й роками, для того, щоб більше пацієнтів отримували відповідне лікування цих симптомів.

Лікування ЧМТ є серйозним соціально-економічним тягарем, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Він підкреслив, що неврологи повинні бути залучені на ранніх стадіях відновлення, відразу після того, як було розпочато невідкладне лікування. Легка ЧМТ (приблизно 80–85 % пацієнтів) є недооціненою проблемою, оскільки в багатьох пацієнтів також розвиваються когнітивні та інші віддалені наслідки, які серйозно впливають на якість їхнього життя.



Andriy Huk

AMN Steering Committee member in Ukraine, Romodanov Institute of Neurosurgery, Kyiv, Ukraine

Нейрохірургічні перспективи

Доповідь доктора Андрія Гука була дуже практичною — він подав свій клінічний досвід застосування Церебралізіну в пацієнтів з гострою проникною травмою голови.

Було наведено результати серії випадків, задокументованих у пацієнтів, які проходили реабілітацію в Інституті нейрохірургії після забою головного мозку (акубаротравма). Ці пацієнти продемонстрували різке зменшення наслідків важкого забою головного мозку, таких як:

— поведінка: апатія; часта зміна настрою; зміна особистості; імпульсивність; занепокоєння; депресія; запалення;

уповільнення реакції у відповідь на подразник; — когніція: проблема спілкування; труднощі з обробкою отриманої інформації; повторювані патерни; — невролого-соматичний статус: порушення процесу сну; цефалгія; порушення свідомості; судомний синдром; порушення рухових функцій; порушення функції травлення; підвищена стомлюваність; порушення координації.

Хоча не було наведено конкретних і детальних даних, доповідач підкреслив, що клінічне поліпшення було дуже очевидним для самих пацієнтів і для медичних працівників.

Katrin Rauen

Head Physician for Neurorehabilitation, Psychiatry, Psychotherapy & Psychosomatics, Neurological Rehabilitation Center Godeshohe, Bonn, Germany

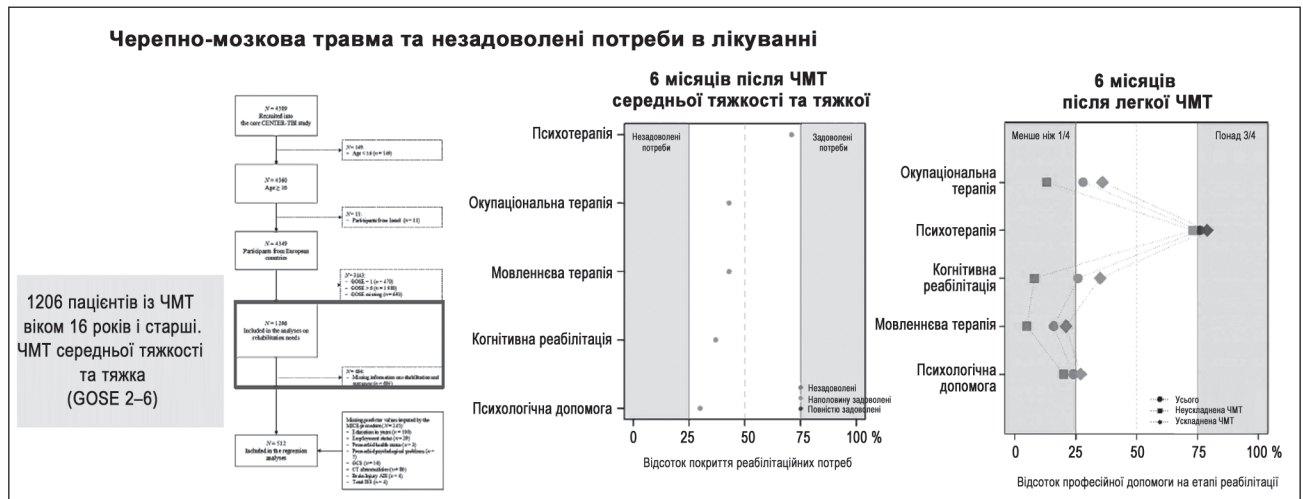
Перспективи з точки зору реабілітолога

Останнім доповідачем даного вебінару була професор Katrin Rauen, яка навела останні дані щодо незадоволених потреб у лікуванні через шість місяців після легкої травми.

У той час як більшість пацієнтів із ЧМТ мають добру якість життя протягом 10 років після травми, є докази того, що нервово-психічні скарги посилюються в разі травми лобової частки. Дуже важливим буде викорис-

тання добрих інструментів скринінгу, які зосереджені на проблемах якості життя, пов'язаних зі здоров'ям. Професор Katrin Raupe підкреслила необхідність захо-

дів для сприяння мультидисциплінарній допомозі при нейротравмах загалом і реабілітації зокрема, беручи до уваги когнітивні й психіатричні проблеми.



Обговорення

— Головною проблемою в лікуванні пацієнтів із ЧМТ все ще є довготривалий догляд за цими пацієнтами. Цю проблему можна вирішити, лише якщо лікарі різних спеціальностей будуть займатися лікуванням і підтримкою пацієнтів протягом тривалого періоду часу.

— Важливо підвищити обізнаність про те, що в більшості пацієнтів з помірною та тяжкою ЧМТ і на-

віть у понад 30 % пацієнтів з легкою ЧМТ когнітивні та психіатричні проблеми виникають протягом десяти років.

— Розробка міждисциплінарного підходу до лікування ЧМТ і його впровадження в усьому світі має основне значення, а лікування Церебрוליном є одним із способів полегшення стану й одужання пацієнтів із ЧМТ.



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



ТРАЗОДОН МС

Тразодону гідрохлорид

**АНТИДЕПРЕСАНТ З УНІКАЛЬНИМИ
ФАРМАКОЛОГІЧНИМИ
ВЛАСТИВОСТЯМИ²**

**ТРАЗОДОН МС – дозозалежний
багатофункціональний психотропний препарат³**

Низькі дози тразодону (25–150 мг) мають седативно-гіпнотичну дію⁴
Високі дози тразодону (150–600 мг) мають антидепресивну дію⁴



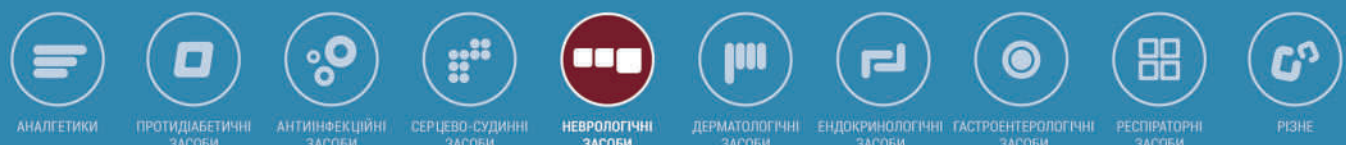
Тразодон МС (таблетки)¹ • Склад. Діюча речовина тразодону гідрохлорид; 1 таблетка містить тразодону гідрохлориду 100 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X05. Фармакологічні властивості. Тразодон є інгібітором зворотного захоплення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

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

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



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



Концепція багатфункціональних препаратів на прикладі ефектів тразодону

Вступ

У сучасній психофармакології швидко поширилася та закріпилася концепція багатфункціональних препаратів — таких, які мають більше ніж один передбачуваний механізм терапевтичної дії. Більшість з таких препаратів демонструють різні ефекти в різних дозах, тобто ефект, який препарат проявляє, залежить від призначеної дози. Одним із яскравих представників багатфункціональних препаратів із дозозалежною фармакологічною дією є тразодон. У низьких дозах він є снодійним завдяки блокаді 5-HT_{2A}-рецепторів, H₁-рецепторів гістаміну та альфа₁-адренорецепторів. Вищі дози блокують транспортер серотоніну (SERT) і перетворюють тразодон на антидепресант. Раніше тразодон традиційно використовувався переважно в низьких дозах як снодійний засіб, але поява форми з контрольованим вивільненням, яка потенційно має поліпшену переносимість високих доз, надає можливість також розглядати тразодон як антидепресант.

Фармакологія тразодону

Найпотужнішою зв'язуючою властивістю тразодону є антагонізм до 5-HT_{2A}-рецепторів. Його здатність блокувати SERTs у 100 разів менша за здатність блокувати рецептори 5-HT_{2A} (рис. 1, 2) [6–11]. Оскільки обидві ці дії вважаються необхідними для ефективності антидепресантів, багатфункціональність тразодону іноді класифікують як «антагоніст серотоніну — інгібітор зворотного захоплення» (SARI) (рис. 3A) [9]. Але для того, щоб тразодон діяв як SARI, його потрібно вводити в дозі, що в десять-п'ятдесят разів перевищує дозу, необхідну для блокування рецепторів 5-HT_{2A} (рис. 2) [6–11].

Інші клінічно значущі фармакологічні дії тразодону стосуються рецепторів, до яких тразодон має помірну афінність, а саме зв'язуючий ефект, вираженість якого перебуває між його здатністю блокувати рецептори 5-HT_{2A} та SERT. Ці властивості тразодону включають блокування альфа₁-адренергічних рецепторів і гістамінових H₁-рецепторів (рис. 1, 2) [6–11]. У високих дозах, необхідних для блокування SERT, дія тразодону на інші рецептори зі спорідненістю в діапазоні блокади SERT також може бути клінічно значущою, наприклад блокада альфа₂-адренергічних рецепторів і 5-HT_{2C}-рецепторів (рис. 1). Такі дії можуть сприяти антидепресивній ефективності тразодону.

Наразі відомо, що антагонізм 5-HT_{2C} є властивістю кількох сучасних антидепресантів, зокрема тразодону, міртазапіну, декількох трициклічних антидепресантів та активного метаболіту кветіапіну — норкветіапіну [9, 12]. Антагонізм 5-HT_{2C} також є властивістю кількох нових антидепресантів, включно з агомелатином [9, 12–15]. Альфа₂-антагонізм є властивістю відомого антидепресанта міртазапіну [9]. Дія тразодону на інші транспортери моноамінів, як-от транспортер дофаміну (DAT) і транспортер норадреналіну (NET), ймовірно, надто слабка, щоб мати клінічне значення (рис. 1).

В організмі тразодон перетворюється на активний метаболіт, відомий як мета-хлорфенілпіперазин (mCPP) [16–20]. Цей агент має високу спорідненість до низки серотонінових рецепторів: 5HT_{2C} > 5HT₃ > 5HT_{2A} > 5HT_{1B} > 5HT_{1A} > 5HT_{1D}, де він функціонує здебільшого як агоніст [18–20] на відміну від тразодону, який діє як антагоніст 5-HT_{2A}- і 5-HT_{2C}-рецепторів [6–11]. Ці фармакологічні ефекти mCPP можуть підсилити фармакологічні ефекти тразодону та теоретично можуть послабити пряму дію тразодону як антагоніста на рецептори 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C}. Однак рівень mCPP у плазмі та мозку становить менше ніж 10 % від рівня самого тразодону [21, 22]. Таким чином, антагоністична дія тразодону, швидше за все, перебиває будь-які ефекти mCPP і блокує будь-які агоністичні дії mCPP на 5HT_{2A}- і 5-HT_{2C}-рецептори.

Чим тразодон відрізняється від SSRI/SNRI

Тразодон при призначенні його в дозі для лікування депресії (рис. 2, 3), діючи як SARI, блокує SERT так само, як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI) і інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (SNRI). Однак, на відміну від SSRI та SNRI, тразодон одночасно блокує рецептори 5-HT_{2A} і, меншою мірою, рецептори 5-HT_{2C} (рис. 1), що є його ключовою відмінною ознакою з великим клінічним значенням з точки зору переносимості.

Існує понад 14 відомих підтипів рецепторів серотоніну [9], і у разі блокування SERT серотонін стимулює всі ці рецептори в будь-якому місці, де рівень серотоніну підвищений. Численні доклінічні дані свідчать

про те, що саме агоністична дія серотоніну на рецептори 5-HT_{1A} пояснює терапевтичні ефекти SSRI/SNRI (табл. 1; рис. 4A, 6) [9]. На жаль, агоністична дія серотоніну щодо інших підтипів рецепторів є причиною численних побічних ефектів блокувальників SERT (табл. 1; рис. 4B, 4C, 6). Ці потенційно небажані агоністичні дії на небажані підтипи серотонінових рецепторів можуть впливати на дію SSRI/SNRI. На щастя, з часом нерідко відбувається десенситизація цих рецепторів, принаймні у деяких пацієнтів, із розвитком толерантності до деяких побічних ефектів, які викликає стимуляція цих рецепторів.

Уявлення про конкретні наслідки стимуляції або блокування різних підтипів рецепторів серотоніну походить з досліджень, які пов'язують специфічні функції з кожним окремим підтипом рецепторів (табл. 1) [9]. Стимуляція рецепторів 5-HT_{1A} теоретично призводить до антидепресивних ефектів (рис. 4A, 6, 7). Антидепресивна дія препаратів, які пригнічують SERT, можливо, опосередковується пресинаптичними та постсинаптичними 5-HT_{1A}-рецепторами (рис. 4A) [9]. Гіпотетично з часом після введення інгібітора SERT спостерігається десенситизація пресинаптичних 5-HT_{1A} соматодендритних авторецепторів, що призводить до посилення вивільнення 5HT [9]. Це врешті-решт призводить до доставки більшої кількості серотоніну в синапс із подальшою антидепресивною дією. Оскільки немає десенситизації постсинаптичних 5-HT_{1A}-рецепторів, ефективність антидепресантів загалом є стійкою. Однак антидепресивна ефективність SSRI/SNRI у деяких пацієнтів з часом втрачається, це явище іноді називають «випаданням». Гіпотетично небажана десенситизація постсинаптичних рецепторів 5-HT_{1A} може бути пов'язана з втратою ефективності після тривалого застосування препарату.

У багатьох пацієнтів після тривалого застосування SSRI/SNRI десенситизуються постсинаптичні рецептори 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C}, що гіпотетично призводить до зменшення деяких побічних ефектів, пов'язаних із цими рецепторами, особливо тривоги (рис. 4B, 4C). З іншого боку, після тривалого лікування SSRI/SNRI безсоння зникає не так легко, і фактично воно є найпоширенішим залишковим симптомом після лікування цими препаратами [9]. Також при тривалому застосуванні SSRI/SNRI може зменшуватися сексуальна дисфункція, але у багатьох пацієнтів вона залишається і є постійною проблемою.

Таким чином, можна сказати, що підвищуючи рівень серотоніну для всіх серотонінових рецепторів та в усіх ділянках мозку, інгібітори SERT, як-от SSRI/SNRI, одночасно спричиняють антидепресивну дію, стимулюючи рецептори 5-HT_{1A}, але мають побічні ефекти, що виникають внаслідок стимуляції рецепторів 5-HT_{2A} та 5-HT_{2C} (рис. 4, 6). Однак коли інгібування SERT поєднується з інгібуванням 5-HT_{2A/2C}, це призводить до антидепресивної дії без розвитку сексуальної дисфункції, тривоги чи безсоння (рис. 7). Одночасне блокування рецепторів 5-HT_{2A} та 5-HT_{2C} тразодоном під час застосування SSRI/SNRI може потенційно лікувати

безсоння та тривогу, пов'язані з депресією, а також запобігати депресії, викликаній пригніченням SERT. Клінічний досвід застосування SSRI/SNRI підтвердив їх поліпшену переносимість завдяки одночасному блокуванню рецепторів 5-HT_{2A/5-HT2C}, і це може пояснити, чому тразодон у низьких дозах є одним із препаратів, які здебільшого призначаються разом із SSRI/SNRI [9].

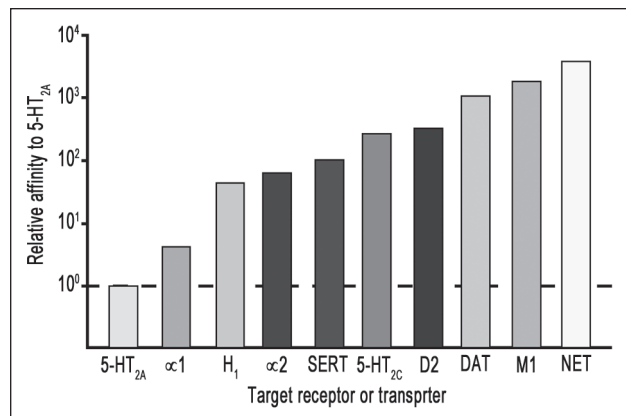


Рисунок 1. Відносна зв'язувальна афінність тразодону [3–11]

Показано спорідненість тразодону з численними нейромедіаторними рецепторами і транспортерами. Найсильнішою є дія на рецептори 5-HT_{2A}, де він функціонує як антагоніст. Горизонтальна лінія дозволяє порівняти відносну спорідненість тразодону з іншими рецепторами та транспортерами, щодо яких він має меншу спорідненість, ніж щодо рецепторів 5-HT_{2A}

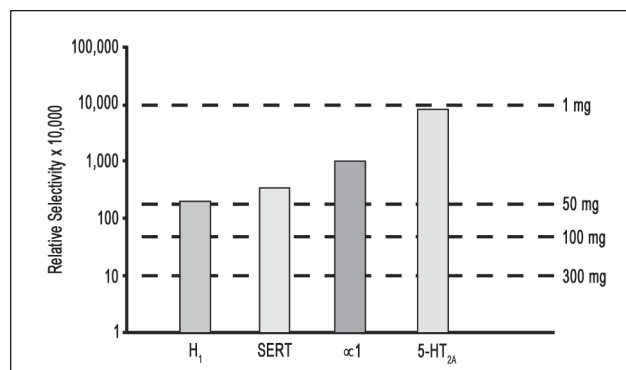


Рисунок 2. Відносна селективність тразодону в різних дозах [3–11]

Показано відносну селективність тразодону щодо чотирьох ключових сайтів зв'язування: рецептора 5-HT_{2A}, альфа1-адренергічного рецептора, SERT і H₁. На відміну від рис. 1, що демонструє спорідненість, тут показано відносну селективність, причому найвищі стовпчики вказують на найбільшу вибірку дію тразодону. Наприклад, концентрації тразодону в плазмі після перорального прийому [21, 22, 40] передбачають, що 1 мг тразодону захопить приблизно половину рецепторів 5-HT_{2A} (тобто верхню частину стовпчика 5-HT_{2A}). Снодійна доза тразодону, яка становить приблизно 50 мг, повністю наситить рецептори 5-HT_{2A}, більшість альфа1-адренергічних рецепторів і приблизно половину H₁-рецепторів і SERT. Це достатньо для снодійного ефекту. Однак для досягнення антидепресивного ефекту потрібні насичувальні дози для SERT (тобто близько 300 мг)

Таблиця 1. Можливі функції постсинаптичних серотонінових рецепторів

5HT1A	5HT2A	5HT2C
Антидепресант Анксиолітик Прокогнітивні властивості Регуляція гормонів	Сон Статева функція Тривожність Регуляція вивільнення дофаміну	Сон Статева функція Тривожність Апетит, ожиріння Регуляція вивільнення дофаміну та норепінефрину
–	Регуляція вивільнення глутамату	Регуляція вивільнення глутамату
Гальмування коркових пірамідних нейронів	Збудження коркових пірамідних нейронів	–

Механізм дії тразодону як низькодозового снодійного засобу

Тразодон схвалений як антидепресант у високих дозах, але частіше використовується «не за призначенням», як снодійний засіб у низьких дозах [9, 23]. Фактично призначення низьких доз тразодону як снодійного може бути найпоширенішим використанням препарату поза призначенням [23]. Поняття «використання поза призначенням» не означає, що це погано. Це означає тільки те, що Управління з харчових продуктів і медикаментів (FDA) не схвалило використання за такими показаннями. Але FDA регулює продаж ліків, а не медичну практику, і не забороняє використання тразодону як снодійного. Натомість медична практика функціонує на основі стандартів лікування, рекомендацій експертів та настанов, і в клінічній практиці тразодон є, можливо, найпопулярнішим снодійним засобом у США [23].

Оскільки тразодон є найпотужнішим у блокуванні рецепторів 5-HT_{2A}, можна вирішити, що лише ця дія пояснює його снодійний ефект у низькій дозі. Насправді тразодон дійсно сприяє засинанню, а також підтримує сон, але в дозах, значно вищих за ті, які необхідні для насичення рецепторів 5-HT_{2A}. Приблизно половина рецепторів 5-HT_{2A} в мозку блокується 1 мг тразодону (рис. 2, верхня пунктирна лінія), усі рецептори 5-HT_{2A} насичуються дозою тразодону 10 мг, але клінічно ефективні снодійні дози тразодону знаходяться в діапазоні 25–100 мг (рис. 2, друга пунктирна лінія зверху). Таким чином, виявляється, що для снодійної дії тразодону необхідні дози, вищі за ті, які викликають селективну антагоністичну дію на 5-HT_{2A}-рецептори. Профіль зв'язування тразодону з рецепторами показує, що збільшення дози понад таку, що необхідна для насичення рецепторів 5-HT_{2A}, викликає додаткові фармакологічні дії, зокрема блокаду альфа1-адренергічних рецепторів і H1-гістамінових рецепторів. Це робить тразодон у низькій дозі багатофункціональним препаратом із властивостями 5-HT_{2A}, антагоніста альфа1-адренергічних і H1-гістамінових рецепторів (рис. 3B).

Теоретично такий профіль дійсно повинен характеризувати тразодон як ефективний снодійний засіб, оскільки відомо, що механізми збудження включають дії кількох нейромедіаторних систем на додаток до дії

серотоніну, зокрема норадреналіну, дофаміну, ацетилхоліну і гістаміну [5, 9, 25]. Блокування деяких із них може одночасно зменшувати збудження та викликати сон. Насправді для потужного снодійного ефекту може бути достатньо лише селективної блокади гістамінової системи [5]. Додаткові антагоністичні дії щодо альфа1-адренергічних та 5-HT_{2A}-рецепторів мають посилити цей ефект блокади H1-рецепторів, що викликає сон [5, 9, 25].

Таким чином, снодійної дози тразодону достатньо для насичення всіх рецепторів 5-HT_{2A} і блокування половини або більше рецепторів H1 і альфа1 (рис. 2). Блокування половини цих рецепторів, безперечно, сприяє снодійному ефекту [26]. Хоча тразодон у снодійній дозі також блокує SERT приблизно на 50 % (рис. 2), цього недостатньо для прояву його антидепресантної дії. У багатьох дослідженнях показано, що для досягнення антидепресивного ефекту у пацієнтів з депресією SSRI/SNRI необхідно дозувати так, щоб SERT був майже повністю переважаним [9]. Для такого ступеня дії на SERT недостатньо снодійної дози, оскільки вона надто низька для того, щоб справити антидепресивний ефект.

Таким чином, антагонізм до 5-HT_{2A}-рецепторів разом із H1-антигістамінним та альфа1-адренергічним антагоністичним ефектом теоретично пояснюють терапевтичну дію тразодону як снодійного в діапазоні доз 25–150 мг (рис. 2 і 3B). Якщо до цього додати, що тразодон не викликає залежності та має відносно короткий період напіввиведення, можна вважати тразодон ідеальним снодійним засобом.

Механізм дії тразодону як високодозового антидепресанту

Для перетворення тразодону на потужний інгібітор SERT потрібні високі дози 150–600 мг (рис. 1, 2, 3A) [9, 23]. У таких високих дозах SERT пригнічується до рівня, необхідного для антидепресивної дії. Інакше кажучи, високі дози посилюють додаткову дію інгібування SERT на антагонізм 5-HT_{2A}, додаючи ще один фармакологічний механізм до переліку багатофункціональних властивостей тразодону в цій дозі.

Є теоретичні підстави припускати, що антагоністи 5-HT_{2A} та 5-HT_{2C} також можуть мати антидепресивну дію. Таким чином, сумарне інгібування SERT

плюс антагонізм 5-HT_{2A/2C} матиме синергічну антидепресивну дію [27–38]. Один із потенційних нейробиологічних субстратів синергії антидепресантів між антагонізмом 5-HT_{2A} та інгібуванням SERT походить від протилежних дій серотоніну у пірамідних нейронах префронтальної кори головного мозку [9, 36]. Коли SSRI/SNRI посилюють вивільнення серотоніну в префронтальній корі, це призводить до протилежної дії серотоніну на постсинаптичні рецептори 5-HT_{1A} та 5-HT_{2A} [9, 36]. Таким чином, серотонін інгібує рецептори 5-HT_{1A} в пірамідних нейронах префронтальної кори і збуджує рецептори 5-HT_{2A} на тих самих нейронах. Баланс між цими двома діями визначає, чи є чисте збудження чи чисте гальмування пірамідного нейрона серотоніном. Теоретично терапевтична дія серотонінергічних антидепресантів може бути пов'язана зі зниженням гіперактивності пірамідних нейронів кори головного мозку при депресії [9], і, отже, антидепресанти можуть діяти частково шляхом інгібування цих пірамідних нейронів префронтальної кори, зменшуючи вивільнення глутамату.

Таким чином, коли рівень серотоніну підвищується після інгібування SERT, рецептори 5-HT_{2A} збуджуватимуть пірамідні нейрони і пом'якшуватимуть теоретично бажане опосередковане інгібування 5-HT_{1A}-рецепторів цих нейронів. З іншого боку, коли рецептори 5-HT_{2A} блокуються одночасно з активацією рецепторів 5HT_{1A}, це посилює інгібування коркових пірамідних нейронів, гіпотетично опосередковуючи синергічні ефекти антидепресантів [9, 27–30].

Іншим механізмом, за допомогою якого антагоністи 5-HT_{2A/2C} можуть опосередковувати антидепресивні ефекти, є підвищення рівня нейромедіаторів дофаміну та норадреналіну в префронтальній корі [4, 9, 12, 15, 31–35]. Вважається, що цей механізм частково пояснює антидепресивну дію деяких атипичних антипсихотичних засобів із властивостями антагоністів 5-HT_{2A} [2, 9, 12, 28], а також антидепресантними властивостями антагоністів 5-HT_{2C} агонелатину та кветіапіну (через його активний метаболіт норкветіапін) [4, 9, 12]. Рецептори 5-HT_{2A} та 5-HT_{2C} регулюють вивільнення дофаміну та норадреналіну в корі головного мозку, загалом пригнічуючи вивільнення цих нейромедіаторів, іноді через гальмівний ГАМКергічний інтернейрон [31–38]. Коли це гальмування блокується антагоністом 5-HT_{2A/2C}, як-от тразодон, це пригнічує вивільнення як дофаміну, так і норадреналіну в префронтальній корі, потенційно опосередковуючи антидепресивні ефекти [9].

Ці різні фармакологічні механізми, які вказують на те, як антагоністи 5-HT_{2A/2C} самі по собі можуть бути антидепресантами, і особливо можливість того, що ці механізми можуть справляти синергічну антидепресивну дію разом із одночасним інгібуванням SERT, все ще є лише теоретичними міркуваннями. Жодні клінічні дослідження не підтверджують, що додавання антагонізму 5-HT_{2A/2C} до дії SSRI/SNRI посилює антидепресивні

ефекти у пацієнтів з депресією. Однак це уявлення узгоджується зі спостереженнями про те, що атипичні антипсихотики, які мають антагоністичний ефект 5-HT_{2A}, справді потенціюють дії SSRI/SNRI у деяких пацієнтів з депресією [9, 23], особливо у випадках депресії, резистентної до лікування [23].

Фармакокінетика тразодону: порівняння механізмів негайного та подовженого вивільнення

Якщо високі дози викликають критичне пригнічення SERT, через що тразодон має антидепресивну дію, а також високі дози викликають антагонізм 5-HT_{2C}, який у поєднанні з антагонізмом 5-HT_{2A} посилює антидепресивну дію та переносимість пригнічення SERT, то чому клініцисти просто не підвищують дозу тразодону для того, щоб призначити його як антидепресант? Чому натомість тразодон набагато частіше призначають у низьких дозах разом із SSRI/SNRI, ніж як монотерапію у високих дозах?

Існує головна клінічна причина, чому для лікування депресії тразодон не використовується як монотерапія у високих дозах: в антидепресивних дозах він часто має надто седативну дію протягом дня.

Традиційний тразодон існує у формі короткої дії з негайним вивільненням (IR), що швидко генерує пікові рівні препарату, які швидко знижуються (рис. 10) [16, 17, 21, 22, 39]. На рис. 10 показані розраховані за допомогою фармакокінетичного моделювання рівні тразодону IR у стабільному стані через 9 днів прийому в дозах 50, 75 і 100 мг на ніч [39]. Швидке підвищення пікових рівнів між 0,65 і 1,3 мг/л [39] пов'язане з потужними снодійними ефектами, які, очевидно, не формують з часом толерантності та нечасто викликають «післядію» внаслідок седативної наступного ранку [23]. Швидкі, непостійні рівні тразодону в плазмі є ідеальними для снодійного ефекту, а пульсуюча система доставки препарату є бажаною властивістю для запобігання розвитку толерантності до препарату [9]. Не дивно, що тразодон IR є чудовим снодійним засобом.

На рис. 10 також показано мінімальну концентрацію тразодону, яка, за деякими дослідженнями, необхідна для досягнення антидепресивної дії (лінія 0,65 мг/л) [21, 22, 40]. Снодійні дози досягають цих рівнів на короткий термін, тому такі дози не є адекватними для антидепресивного ефекту. Для порівняння показані рівні препарату в плазмі у разі введення тразодону пролонгованого вивільнення (XR) один раз на добу в дозі 300 мг (рис. 10, 11) [39]. По-перше, концентрація препарату у формі XR повільно зростає і повільно знижується, при цьому забезпечуючи його стійкі рівні, що перевищують мінімальну концентрацію антидепресанту, і з піковими рівнями тразодону в плазмі в тому ж діапазоні, що створюється лише дозою 100 мг тразодону IR [39]. Таким чином, тразодон XR у дозі 300 мг повинен забезпечити достатній та постійний рівень тразодону в крові, необхідний для антидепресивної дії, але він не має справляти седативну

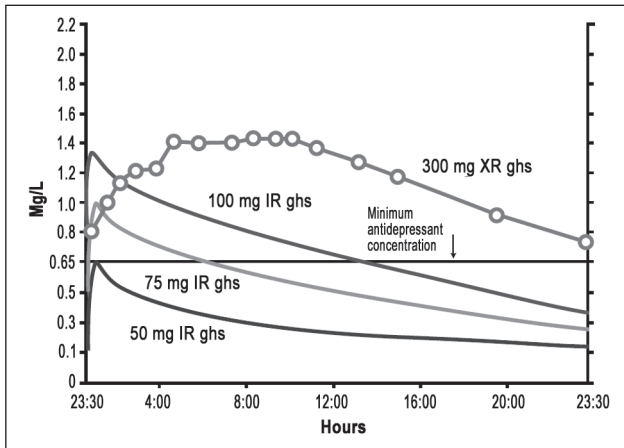


Рисунок 10. Тразодон IR проти тразодону XR, що приймається один раз на добу на ніч [39]

Наведено оцінки рівня тразодону в плазмі після введення снодійної дози 50, 75 або 100 мг тразодону IR протягом 9 днів. Пікові концентрації препарату досягаються швидко з таким же швидким їх зниженням протягом ночі. Мінімальні рівні антидепресивної дії тразодону [21, 22, 40] досягаються тимчасово, якщо взагалі досягаються при застосуванні снодійної дози. Навпаки, прийом 300 мг тразодону XR один раз на ніч створює рівень тразодону в плазмі крові, який повільно зростає і ніколи не опускається нижче від мінімальних концентрацій, що забезпечують антидепресивну дію [39]. Пікові рівні тразодону XR 300 мг приблизно такі ж самі, як і пікові рівні 100 мг тразодону IR.

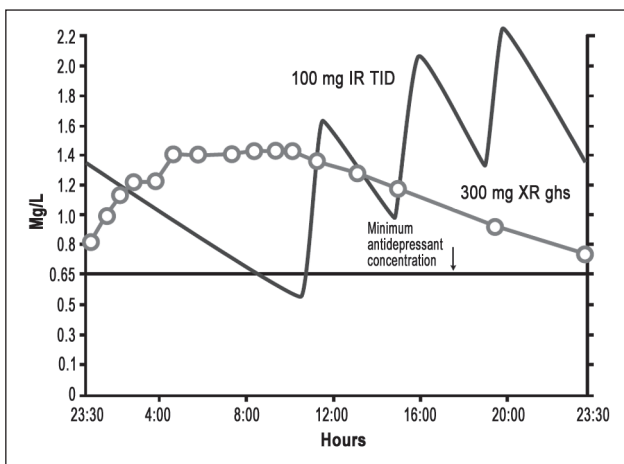


Рисунок 11. Порівняння антидепресивних доз тразодону IR та тразодону XR [39]

При застосуванні тразодону IR у дозі 100 мг три рази на день через 9 днів коливання рівнів препарату в плазмі має зубчастоподібний вигляд. Ці рівні часто значно перевищують мінімальну концентрацію, необхідну для антидепресивного ефекту, але рівень препарату протягом ночі не втримується вище мінімальної концентрації. Це генерує протягом кількох годин на день концентрацію тразодону більшу, ніж необхідно для можливого виникнення побічних ефектів, як-от седатія, тоді як наявність концентрації тразодону, меншої за необхідну, протягом кількох годин на день може викликати зниження його антидепресивного ефекту. Навпаки, така ж кількість тразодону, що вводиться один раз на добу у вигляді тразодону XR в дозі 300 мг на ніч, створює плавно зростаючий рівень препарату в плазмі, який завжди підтримується вище від мінімально необхідного для антидепресивного ефекту, і з набагато нижчими піковими рівнями порівняно з такими у разі застосування тразодону IR.

дію, більш виражену, ніж та, що виникає при введенні 100 мг тразодону IR. Крім того, стійкі рівні тразодону в крові, створювані його формою XR, теоретично є ідеальними для того, щоб викликати толерантність до побічного седативного ефекту, на відміну від випадків короточасної пульсуючої доставки тразодону IR, коли не потрібна толерантність до седативного ефекту.

Кількісне визначення фармакокінетики тразодону IR в антидепресивній дозі 300 мг на добу при введенні його по 100 мг тричі на добу показано на рис. 11 [39]. У цьому випадку крива концентрацій тразодону в плазмі має зубчастоподібний вигляд: рівень тразодону протягом більшої частини дня загалом вищий, ніж мінімально необхідна концентрація для антидепресивного ефекту, але при цьому протягом ночі, перед введенням нової ранкової дози, рівень препарату в плазмі зменшується нижче від мінімально необхідної концентрації для антидепресивної дії [39]. Дуже високі рівні тразодону протягом деяких періодів дня є у два-три рази вищими від прогнозованих рівнів (порівняйте піки тразодону IR на рис. 10 і 11). Не дивно, що тразодон IR, який призначають у дозі 100 мг тричі на добу, у деяких пацієнтів може викликати неприйнятний седативний ефект. Якщо до цього додати незручність багаторазового прийому препарату протягом доби, стає зрозумілим, чому використання тразодону IR у дозах, адекватних для забезпечення антидепресивного ефекту, було обмеженим. Для порівняння рівні тразодону в плазмі у випадку застосування форми XR у дозі 300 мг також показані на рис. 11 [39].

Фармакокінетичний профіль тразодону XR свідчить про те, що він повинен мати менше побічних ефектів при піковій дозі, але його антидепресивний ефект схожий з таким, що розвивається при застосуванні 100 мг тразодону IR тричі на добу.

Висновки

Тразодон, препарат, який давно використовується в психофармакології, тепер розглядається як багатофункціональний препарат із снодійним фармакологічним ефектом у низьких дозах та додатковою багатофункціональною фармакологічною дією, що у високих дозах робить його антидепресантом. Тразодон у формі негайного вивільнення є кращим для застосування як снодійний засіб, тоді як його форма подовженого контрольованого вивільнення може бути кращою для застосування його як антидепресанту. Як антидепресант тразодон має бути таким же ефективним, як SSRI та SNRI [42, 43], але при цьому мати низьку частоту таких побічних ефектів, як тривога, безсоння та сексуальна дисфункція, властивостей, очікуваних для багатофункціонального SARI.

Список літератури

1. Stahl SM. Multifunctional Drugs: A Novel Concept for Psychopharmacology. *CNS Spectr.* 2009;14:71-73.
2. Kim DH, Maneen MJ, Stahl SM. Building a Better Antipsychotic: Receptor Targets for the Treatment of Multiple Symptom Dimensions of Schizophrenia. *Neurotherapeutics.* 2009;6:78-85.

3. Van der Schyf CJ, Youdim MB. Multifunctional Drugs as Neurotherapeutics. *Neurotherapeutics*. 2009;6:1-3.
4. Millan MJ. Dual and triple acting agents for treating core and comorbid symptoms of major depression: novel concept, new drugs. *Neurotherapeutics*. 2009;6:53-77.
5. Stahl SM. Selective Histamine H1 Antagonism: Novel Hypnotic and Pharmacologic Actions Challenge Classical Notions of Antihistamines. *CNS Spectr*. 2008;13:1027-1038.
6. Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;114:559-564.
7. Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol*. 1997;340:249-258.
8. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generations compounds. *Life Sci*. 2000;68:29-39.
9. Stahl SM. *Stahls Essential Psychopharmacology*. 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2008.
10. Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283:1305-1322.
11. Knight AR, Misra A, Quirk K, et al. Pharmacological characterization of the agonist radioligand binding site of 5-HT(2A), 5-HT(2B) and 5-HT(2C) receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004;370:114-123.
12. Millan MJ. Serotonin 5-HT2C receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie*. 2005;60:441-460.
13. Dekeyne A, Mannoury la Cour C, et al. S32006, a novel 5HT2C receptor antagonist displaying broad-based antidepressant and anxiolytic properties in rodent models. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;199:549-568.
14. Rosenzweig-Lipson S, Sabb A, Stack G, et al. Antidepressant like effects of the novel, selective 5HT2C receptor agonist WAY-163909 in rodents. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;192:159-170.
15. Stahl SM. Novel mechanism of antidepressant action: nor-epinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10:575-578.
16. Maes M, Westenberg H, Vandoolaeghe E, et al. Effects of trazodone and fluoxetine in the treatment of major depression: therapeutic pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions through formation of meta-chlorophenylpiperazine. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:358-364.
17. Raffa RH, Shank RP, Vaught JL. Etioperidone, trazodone and mCPP: in vitro and in vivo identification of serotonin 5HT1A (antagonistic) activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;108:320-326.
18. Schoeffter P, Hoyer D. Interaction of arylpiperazines with 5HT1A, 5HT1B, 5HT1C and 5HT1D receptors: do discriminatory 5HT1B receptor ligands exist. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1989;339:675-683.
19. Sills MA, Wolfe BB, Frazer A. Determination of selective and non-selective compounds for the 5HT1A and 5HT1B receptor subtypes in rat frontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;231:480-487.
20. Conn PJ, Sanders-Buse E. Relative efficacies of piperazines at the phosphoinositide hydrolysis-linked serotonergic 5HT2 and 5HT1C receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;242:552-557.
21. Cheng FC, Tsai TH, Wu YS, Kuo JS, Chen CF. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of trazodone in rat striatum by in vivo microdialysis. *J Pharm Biomed Anal*. 1999;19:293-300.
22. Mihara K, Yasui-Furukori N, Kondo T, et al. Relationship between plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine, and its clinical effect in depressed patients. *Ther Drug Monit*. 2002;24:563-566.
23. Stahl SM. *Stahls Essential Psychopharmacology Prescribers Guide*. 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2009.
24. Efficacy and Safety of Eplivanserin Treatment for Sleep Maintenance Insomnia Followed by Optional Extension up to 1 Year (EPLILONG). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00253903>.
25. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24:726-731.
26. Shigemoto Y, Fujii Y, Shinomiya K, Kamei C. Participation of histaminergic H1 and noradrenergic alpha 1 receptors in orexin A-induced wakefulness in rats. *Brain Res*. 2004;1023:121-125.
27. Pazzagli M, Gionvannini MG, Pepeu G. Trazodone increases extracellular serotonin levels in the frontal cortex of rats. *Eur J Pharmacol*. 1999;383:249-257.
28. Marek GJ, Carpenter LL, McDougale CJ, Price LH. Synergistic action of 5HT2A antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors in neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:402-412.
29. Cremers T, Rea K, Bosker FJ, et al. Augmentation of SSRI effects on serotonin by 5HT2C antagonists: mechanistic studies. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:1550-1557.
30. Nierenberg AA, Cole JO, Glass L. Possible trazodone potentiation of fluoxetine: a case series. *J Clin Psychiatry*. 1992;53:83-85.
31. DiMatteo V, DeBlasi A, DiGiulio C, Esposito E. Role of 5HT2C receptors in the control of central dopamine function. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22:229-232.
32. DeDeurwaerdere P, Navailles S, Berg KA, Claarke WP, Spampinato U. Constitutive activity of the serotonin2C receptor inhibits in vivo dopamine release in the rat striatum and nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2004;24:3235-3241.
33. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther*. 2007;113:296-320.
34. Alex KD, Yavarian GJ, McFarlane HG, Pluto CP, Pehek EA. Modulation of dopamine release by striatal 5HT2C receptors. *Synapse*. 2005;55:242-251.
35. Porras G, DiMatteo V, Fracasso C, et al. 5HT2A and 5HT2C/2B receptor subtypes modulate dopamine release induced in vivo by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26:311-324.
36. Santana N, Bortolozzi A, Serrats J, Guadalupe M, Artigas F. Expression of serotonin 1A and serotonin 2A receptor in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2004;14:1100-1109.
37. Invernizzi RW, Pierucci M, Calcagno E, et al. Selective activation of 5HT2C receptors stimulates GABA-ergic function in the rat substantia nigra pars reticulata: a combined in vivo electrophysiological and neurochemical study. *Neuroscience*. 2007;144:1523-1535.

38. Abi-Saab WM, Bubser M, Roth RH, Deutch AY. 5HT₂ receptor regulation of extracellular GABA levels in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20:92-96.
39. Lemaire V, Benquet C, LeGarrec D, Robertson S, Smith D, Stahl SM. Modeling and simulation to optimize efficacy and tolerability for once a day trazodone formulation. Abstract presented at: The European College of Neuropsychopharmacology meeting; September 12-16, 2009; Istanbul, Turkey.
40. Monteleone P, Gnocchi G, Delrio G. Plasma trazodone concentrations and clinical response in elderly depressed patients: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9:284-287.
41. Sheehan DV, Croft HA, Gossen R, et al. Extended release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Psychiatry (Edgemont)*. 2009;6:20-33.
42. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;149:734-750.
43. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry*. 2007;22:444-447.

Підготовлено за матеріалами статті

Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*. 2009 Oct;14(10):536-46. doi: 10.1017/s1092852900024020. PMID: 20095366.

Друкується скорочено ■

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1054>

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

Beyond the margins: evaluating the necessity and timing of supramarginal resection in glioblastoma management

Abstract. Glioblastoma, classified as a grade IV astrocytoma by the World Health Organization, continues to be a very aggressive cancer that requires a comprehensive strategy comprising surgery, radiation, and chemotherapy. Traditionally, gross total resection has primarily targeted the contrast-enhanced regions shown on T1-weighted magnetic resonance images. However, current studies suggest a more aggressive approach that focuses on removing the areas around the tumor, called supramarginal resection. This innovative strategy seeks to go beyond traditional boundaries, offering possible advantages for survival. However, it also raises worries over the removal of brain tissue that is crucial for important functions. The extremely poor prognosis of glioblastoma, characterized by a median survival of 10 months, highlights the pressing need for novel approaches to treatment. The aim of the study is to evaluate the influence of resection with a margin that extends much beyond the contrast enhancement on the survival of certain glioblastoma patients. The potential advantages documented in previous collections of cases are consistent with the notion of personalized surgical decision-making, which questions the prevailing approach of achieving the greatest possible removal of the tumor that is enhanced by contrast. Nevertheless, the potential neurological risks should be thoroughly evaluated. The objective of this study is to provide significant insights into improving the management of glioblastoma by examining the careful trade-off between aggressive tumor removal and preserving neurological function in specific groups of patients.

Keywords: supramarginal resection; gross total resection; glioblastoma; glioma; high-grade glioma

Introduction

Glioblastoma, categorized as a grade IV astrocytoma by the World Health Organization, continues to pose a significant obstacle in the field of neuro-oncology due to its highly aggressive characteristics and the scarcity of available treatment choices [1].

The conventional treatment strategy entails a synergistic use of surgical excision, radiation, and chemotherapy. Prior studies have found that achieving a minimal extent of resection (EOR) of around 70 % based on T1-weighted contrast-enhanced imaging leads to increased survival rates. Due to the positive outcomes observed with increased EOR, there

has been a focused endeavor to develop and use cutting-edge technology and surgical instruments with the goal of improving the safety and efficiency of resection treatments. The effectiveness of surgical intervention, specifically, has been a central focus of research, with EOR having a critical influence on patient outcomes [2].

Historically, the objective of glioblastoma surgery has been to remove the visible areas of increased contrast on T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI), known as gross total resection (GTR). Nevertheless, improving understanding of the invasive characteristics of glioblastoma has resulted in a fundamental change in perspective. Recent

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj neuroloģičeskij žurnal»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Dipak Chaulagain, доктор медичних наук, відділення нейрохірургії, Ужгородський обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології Ужгородського національного університету, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, 88018, Україна; e-mail: neurodipak@gmail.com; тел.: +380(50)5619018

For correspondence: Dipak Chaulagain, MD, PhD, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Kapushanska st., 24, Uzhhorod, 88018, Ukraine; e-mail: neurodipak@gmail.com; phone: +380(50)5619018

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

research suggest implementing a more assertive approach called supramarginal resection, which aims to go beyond traditional boundaries in order to target regions surrounding the tumor that have been invaded. The invasion of diseased cells into the normal white matter around the neoplastic core creates distinct zones that pose a special challenge and potential in the therapy of glioblastoma [3].

The existing literature indicates an increasing amount of data that suggests supramarginal resection may have potential advantages in terms of survival compared to traditional gross total resection. Nevertheless, this method raises worries about the possibility of removing brain tissue that is crucial for normal brain function. Therefore, it is important to carefully balance the goal of removing the tumor as much as possible while still protecting neurological function [4].

This article aims to thoroughly assess the need and optimal time for supramarginal resection in the therapy of glioblastoma by doing a comparative analysis with the conventional approach of gross total resection. Our objective is to analyze and combine the results of relevant research in order to clarify the possible advantages and disadvantages of supramarginal resection. This will provide valuable insights into how this surgical procedure may be used to make personalized decisions for patients with glioblastoma.

Supramarginal resection: advantages and mechanisms

Glioblastoma, a highly malignant form of brain cancer, poses significant challenges due to its infiltrative nature. Surgical resection is a crucial component of the treatment strategy, and recent research have explored the advantages and mechanisms of supramarginal resection in glioblastoma cases [5–12].

Advantages of supramarginal resection

1. Maximizing tumor removal: the supramarginal gyrus, located in the parietal lobe, is often implicated in glioblastoma cases. Resection of this region aims to maximize the removal of tumor tissue, potentially reducing the risk of recurrence and improving overall patient outcomes.

2. Preserving critical functions: advances in neuroimaging and surgical techniques allow for more precise targeting during supramarginal resection. This precision minimizes damage to surrounding healthy brain tissue and preserves critical functions associated with the supramarginal gyrus, such as language processing and spatial awareness.

3. Enhanced patient outcomes: studies suggest a correlation between the extent of tumor resection and improved patient outcomes in glioblastoma. Supramarginal resection, when performed carefully, may contribute to better progression-free survival and quality of life for patients.

Mechanisms of supramarginal resection

1. Functional mapping: preoperative functional mapping is a key mechanism in supramarginal resection. Techniques like functional magnetic resonance imaging help identify eloquent areas of the brain, including those associated with the supramarginal gyrus. This mapping guides surgeons in planning the surgery to avoid critical functional regions.

2. Intraoperative monitoring: real-time neurophysiological monitoring during surgery plays a crucial role in the success of supramarginal resection. Monitoring helps assess the functionality of the brain in real time, allowing surgeons to make informed decisions and ensure that vital areas, including those related to the supramarginal gyrus, are spared.

3. Neuronavigation systems: the integration of neuronavigation systems is another mechanism that enhances the precision of supramarginal resection. These systems provide three-dimensional visualization of the brain, aiding surgeons in navigating through complex structures and ensuring accurate targeting during the procedure.

4. Advanced imaging modalities: the use of advanced imaging modalities, such as diffusion tensor imaging, helps surgeons visualize white matter tracts and assess their proximity to the tumor. This information is invaluable in planning supramarginal resection, as it allows for a more comprehensive understanding of the tumor's relationship with surrounding brain structures.

Gross total resection: limitations and considerations

GTR is a surgical approach aimed at removing the entire visible tumor mass in patients diagnosed with glioblastoma, a highly aggressive and infiltrative form of brain cancer. GTR is a critical component of the multimodal treatment strategy that typically includes surgery, radiation therapy, and chemotherapy. The primary goal of GTR is to maximize the extent of tumor removal, which can potentially improve patient outcomes and prolong survival [13–19].

Advantages of gross total resection

1. Improved survival rates: studies have suggested a positive correlation between the extent of tumor resection and overall survival in glioblastoma patients. GTR aims to remove as much tumor tissue as possible, reducing the risk of recurrence and improving prognosis.

2. Enhanced response to adjuvant therapies: following GTR, adjuvant therapies such as radiation and chemotherapy may be more effective, as there is less tumor burden for these treatments to target. This synergy between surgery and adjuvant therapies is crucial in the comprehensive management of glioblastoma.

3. Quality of life: GTR not only addresses the biological aspects of tumor removal but can also contribute to improved quality of life for patients by alleviating symptoms associated with increased intracranial pressure and mass effect.

Limitations and considerations

1. Tumor infiltration beyond visible margins: glioblastoma is known for its diffuse infiltration into surrounding brain tissue, making it challenging to define clear boundaries between tumor and normal brain. Despite advances in imaging and surgical techniques, some tumor cells may remain beyond the visible margins, limiting the efficacy of GTR alone.

2. Risk of neurological deficits: achieving GTR may involve navigating through eloquent areas of the brain responsible for crucial functions such as motor skills, language, and sensory perception. Aggressive resection in these regions

poses a risk of postoperative neurological deficits, and surgeons must balance tumor removal with preserving essential brain functions.

3. Perivascular tumor satellites: glioblastoma cells often extend along blood vessels, forming perivascular tumor satellites. These microscopic infiltrations are challenging to detect and remove completely during surgery, contributing to the difficulty in achieving true GTR.

4. Postoperative imaging challenges: distinguishing between postoperative changes and residual tumor on imaging can be challenging. Postoperative inflammation and changes in blood flow can mimic residual tumor on follow-up scans, leading to uncertainties in assessing the success of GTR.

5. Heterogeneity of glioblastoma: glioblastoma is a highly heterogeneous tumor, with variations in genetic and molecular profiles within the same lesion. This heterogeneity can result in subpopulations of cells with different responses to treatment, potentially leading to treatment resistance and recurrence even after GTR.

Considerations for optimal gross total resection

1. Advanced imaging modalities: the integration of advanced imaging modalities, such as functional MRI, diffusion tensor imaging, and 5-ALA fluorescence, plays a crucial role in optimizing gross total resection. These techniques aid surgeons in visualizing tumor margins, preserving critical structures, and improving the accuracy of resection.

2. Intraoperative monitoring: real-time neurophysiological monitoring during surgery is essential to assess and preserve critical brain functions. Monitoring helps surgeons make informed decisions about the extent of resection, especially in areas associated with eloquent brain functions.

3. Adjuvant therapies: gross total resection is often followed by adjuvant therapies such as radiation and chemotherapy. Coordination between surgical and oncological teams is vital to tailor the adjuvant treatment plan based on the extent of resection and the patient's overall health.

The limitations associated with the infiltrative nature of the tumor, the risk of neurological deficits, and the presence of perivascular tumor satellites emphasize the need for a thoughtful and multidisciplinary approach to glioblastoma surgery. Advances in imaging, intraoperative monitoring, and collaboration among healthcare professionals continue to refine the strategies for achieving optimal gross total resection in the complex management of glioblastoma [14, 20, 21].

Comparative clinical studies

In a series of comprehensive studies exploring surgical strategies for glioblastoma, researchers have undertaken retrospective cohort and comparative analyses to discern the outcomes associated with GTR and supramarginal resection. Di Long et al. (2022) conducted a retrospective cohort study, emphasizing survival rates, progression-free survival, and postoperative functional outcomes in glioblastoma patients undergoing either GTR or supramarginal resection. The findings indicated that GTR tended to achieve higher rates of complete tumor removal, while supramarginal resection exhibited potential advantages in preserving critical

brain functions [19]. Parallely, Polonara G. et al. (2023) delved into a similar comparative investigation, echoing the evaluation of survival metrics and functional outcomes in GTR versus supramarginal resection scenarios. Their results confirmed the emerging pattern observed by Di Long et al., suggesting potential benefits associated with supramarginal resection in terms of neurofunctional preservation [17]. Moreover, Johnson et al. (2023) approached the comparative analysis from a distinct perspective, centering on the impact of GTR and supramarginal resection on patients' quality of life. This nuanced exploration encompassed postoperative neurocognitive function, language skills, and motor abilities. The outcomes of this study underscored the potential for supramarginal resection, when individualized to patient characteristics, to yield improved functional outcomes compared to more extensive resection approaches [6]. Building on these insights, Bonosi L. et al. (2023) contributed a prospective study utilizing advanced imaging techniques to assess the efficacy of GTR and supramarginal resection. Their results suggested that while GTR achieved higher rates of macroscopic tumor removal, supramarginal resection presented a more nuanced approach, particularly in cases where preserving critical brain functions took precedence [22]. Collectively, these studies contribute to a growing body of evidence highlighting the multifaceted considerations in selecting between GTR and supramarginal resection strategies for glioblastoma management. GTR is characterized by its overarching goal to eliminate the entire visible tumor mass, providing potential relief from intracranial pressure, and ameliorating symptoms associated with mass effect. Particularly, in cases where the tumor is situated distantly from critical brain regions, GTR has the potential to minimize immediate neurological deficits. Furthermore, GTR is associated with a likelihood of improved overall survival and delayed recurrence, contributing to an extended period of enhanced functional status for select patients. But pursuit of GTR is not without limitations. Notably, GTR poses an elevated risk of neurological deficits, particularly when the tumor is located proximate to or within functionally eloquent brain areas. Surgical interventions in these regions may result in deficits involving motor skills, sensory perception, or language functions. The potential for postoperative neurological deficits consequently has implications for functional outcomes, necessitating comprehensive rehabilitation and supportive care strategies to optimize the recovery of functionality after surgery [13–19]. Supramarginal resection represents a more discerning approach, seeking to optimize tumor removal while concurrently safeguarding crucial brain functions linked with the supramarginal gyrus. This strategy aims to minimize the risk of immediate postoperative neurological deficits associated with eloquent brain regions. The emphasis on preserving critical brain functions related to the supramarginal gyrus holds the potential for enhanced postoperative functional outcomes, particularly in domains such as language processing and spatial awareness. However, the efficacy of supramarginal resection is contingent upon factors such as the tumor's location and extent. Achieving maximal resection while sparing critical functions becomes a nuanced challenge, particularly when tumors involve or are

in close proximity to essential brain regions. This delicate balance between tumor removal and function preservation may pose difficulties, and there remains a potential risk of neurological deficits. Additionally, the challenge extends to the possibility of a higher risk of tumor recurrence compared to GTR, introducing considerations that could impact long-term functional outcomes for patients undergoing supramarginal resection [5–12].

Future directions and implications

The future directions and implications of GTR and supramarginal resection in treating glioblastoma involve ongoing advancements in neurosurgical techniques, technology, and personalized medicine. These developments aim to improve the extent of tumor removal while minimizing neurological deficits and optimizing patient outcomes. Here are some potential future directions and implications [9, 10, 12, 23–25]:

1. Precision medicine and personalized approaches: advancement in molecular profiling. Future research may focus on integrating advanced molecular profiling techniques to identify specific genetic and molecular characteristics of glioblastoma tumors. This information can guide surgeons in tailoring the surgical approach based on the unique biological features of each patient's tumor.

2. Integration of intraoperative imaging: continued improvement in imaging technologies. Ongoing research may lead to the development of more advanced intraoperative imaging techniques, such as real-time functional MRI, to enhance the visualization of tumor boundaries and critical brain structures during surgery. This can assist in achieving a more precise and thorough resection.

3. Innovative navigation systems: development of enhanced neuronavigation systems. Future advancements may involve the integration of artificial intelligence and augmented reality into neuronavigation systems. This could improve the accuracy of surgical planning, allowing for more effective GTR or supramarginal resection while minimizing the risk of damage to eloquent brain regions.

4. Targeted therapies and adjuvant treatments: emerging targeted therapies. Research into targeted therapies and immunotherapies may complement surgical interventions by addressing residual tumor cells after resection. The integration of novel adjuvant treatments could further improve the long-term outcomes for glioblastoma patients.

5. Neuromodulation and neuroprotection: neuromodulation strategies. Future research may explore neuromodulation techniques aimed at preserving and even enhancing neurological functions during surgery. These approaches could involve real-time monitoring and modulation of neural circuits to mitigate the risk of postoperative deficits.

6. Combination therapies and multimodal approaches: integration of multimodal therapies. The future may see an increased emphasis on combining surgical interventions with other treatment modalities, such as targeted radiation therapies, to achieve synergistic effects and improve overall survival rates.

7. Patient-centered outcome measures: focus on quality of life. Future studies may prioritize patient-centered out-

come measures, including quality of life assessments, to evaluate the impact of GTR and supramarginal resection on the daily functioning and well-being of glioblastoma patients.

Conclusions

In conclusion, the advancement of glioblastoma therapy relies on the convergence of state-of-the-art technology, tailored medical approaches, and a comprehensive understanding of the molecular and genetic attributes of the tumor. Anticipated developments include advancements in intraoperative imaging, precision medicine, and augmented reality neuronavigation devices. The primary objective is to enhance surgical procedures for optimal tumor removal while minimizing any adverse effects on the nervous system. The use of novel targeted therapeutics and multimodal treatment strategies, together with a strong focus on patient-centered outcome measures, is expected to improve both overall survival and quality of life. The translation of these achievements into clinical practice will heavily rely on collaborative research activities and active involvement in clinical trials. The management of glioblastoma is progressing towards a more refined and individualized approach, offering better outcomes and a more optimistic future for those dealing with this difficult diagnosis. The prospects and consequences of using GTR and supramarginal resection for the treatment of glioblastoma are positioned to take advantage of state-of-the-art technology, personalized medicine, and a thorough comprehension of the molecular and genetic characteristics of tumors. The primary objective is to enhance surgical procedures, reduce negative effects after surgery, and improve overall patient outcomes in the intricate and demanding field of glioblastoma treatment. The future of glioblastoma therapy will be influenced by ongoing research and breakthroughs in the area.

References

1. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A. et al. *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro-Oncology. 2021. 23(8). 1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106.*
2. Almeida J.P., Chaichana K.L., Rincon-Torroella J., Quinones-Hinojosa A. *The Value of Extent of Resection of Glioblastomas: Clinical Evidence and Current Approach. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2014. 15(2). doi: 10.1007/s11910-014-0517-x.*
3. Bell E., Karnosh L.J. *Cerebral Hemispherectomy. Journal of Neurosurgery. 1949. 6(4). 285-293. doi: 10.3171/jns.1949.6.4.0285.*
4. Stummer W., Reulen H.J., Meinel T., Pichlmeier U., Schumacher W. et al. *Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme. Neurosurgery. 2008. 62(3). 564-576. doi: 10.1227/01.neu.0000317304.31579.17.*
5. Aziz P.A., Memon S.F., Hussain M., Memon A.R., Abbas K. et al. *Supratotal Resection: An Emerging Concept of Glioblastoma Multiforme Surgery — Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurgery. 2023. 179. e46-e55. doi: 10.1016/j.wneu.2023.07.020*
6. Wach J., Vychopen M., Kühnapfel A., Seidel C., Güresir E. *A Systematic Review and Meta-Analysis of Supramarginal Resection versus Gross Total Resection in Glioblastoma: Can We Enhance Progression-Free Survival Time and Preserve Postoperative Safety? Cancers. 2023. 15(6). 1772. doi: 10.3390/cancers15061772.*

7. Wang L.M., Banu M.A., Canoll P., Bruce J.N. Rationale and Clinical Implications of Fluorescein-Guided Supramarginal Resection in Newly Diagnosed High-Grade Glioma. *Frontiers in Oncology*. 2021. 11. doi: 10.3389/fonc.2021.666734.
8. Mansouri A., Lai C., Scales D., Pirouzmand F. A phase II pilot randomized controlled trial to assess the feasibility of the “supramarginal” surgical resection of malignant glioma (G-SUMIT: Glioma supra marginal incision trial) study protocol. *Pilot and Feasibility Studies*. 2022. 8(1). doi: 10.1186/s40814-022-01104-1.
9. Guerrini F., Roca E., Spina G. Supramarginal Resection for Glioblastoma: It Is Time to Set Boundaries! A Critical Review on a Hot Topic. *Brain Sciences*. 2022. 12(5). 652. doi: 10.3390/brainsci12050652.
10. Ius T., Sabatino G., Panciani P.P., Fontanella M.M., Rudà R. et al. Surgical management of Glioma Grade 4: technical update from the neuro-oncology section of the Italian Society of Neurosurgery (SINCh®): a systematic review. *Journal of Neurooncology*. 2023. 162(2). 267-293. doi: 10.1007/s11060-023-04274-x.
11. Giambra M., Di Cristofori A., Valtorta S., Manfredi R., Bioggera V. et al. The peritumoral brain zone in glioblastoma: where we are and where we are going. *Journal of Neuroscience Research*. 2022. 101(2). 199-216. doi: 10.1002/jnr.25134.
12. Roh T.H., Kim S.H. Supramaximal Resection for Glioblastoma: Redefining the Extent of Resection Criteria and Its Impact on Survival. *Brain Tumor Research and Treatment*. 2023. 11(3). 166. doi: 10.14791/btrt.2023.0012.
13. Wykes V., Zisakis A., Irimia M., Ughratdar I., Sawlani V., Watts C. Importance and Evidence of Extent of Resection in Glioblastoma. *Journal of Neurological Surgery. Part A: Central European Neurosurgery*. 2020. 82(1). 75-86. doi: 10.1055/s-0040-1701635.
14. Revilla-Pacheco F., Rodríguez-Salgado P., Barrera-Ramírez M., Morales-Ruiz M.P., Loyo-Varela M. et al. Extent of resection and survival in patients with glioblastoma multiforme. *Medicine*. 2021. 100(25). e26432. doi: 10.1097/md.00000000000026432.
15. Chaulagain D., Smolanka V., Smolanka A., Munakomi S. The Impact of Extent of Resection on the Prognosis of Glioblastoma Multiforme: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022. 10(F). 345-354. doi: 10.3889/oamjms.2022.8970.
16. Chaichana K.L., Cabrera-Aldana E.E., Jusue-Torres I., Wijesekera O., Olivi A. et al. When Gross Total Resection of a Glioblastoma Is Possible, How Much Resection Should Be Achieved? *World Neurosurgery*. 2014. 82(1-2). e257-e265. doi: 10.1016/j.wneu.2014.01.019.
17. Polonara G., Aiudi D., Iacoangeli A., Raggi A., Ottaviani M.M. et al. Glioblastoma: A Retrospective Analysis of the Role of the Maximal Surgical Resection on Overall Survival and Progression Free Survival. *Biomedicine*. 2023. 11(3). 739. doi: 10.3390/biomedicine11030739.
18. Kreth F.W., Thon N., Simon M., Westphal M., Schackert G. et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Annals of Oncology*. 2013. 24(12). 3117-3123. doi: 10.1093/annonc/mdt388.
19. Di L., Shah A.H., Mahavadi A., Eichberg D.G., Reddy R. et al. Radical supramaximal resection for newly diagnosed left-sided eloquent glioblastoma: safety and improved survival over gross-total resection. *Journal of Neurosurgery*. 2023. 138(1). 62-69. doi: 10.3171/2022.3.jns212399.
20. Senft C., Franz K., Blasel S., Oszvald G., Rathert J. et al. Influence of iMRI-Guidance on the Extent of Resection and Survival of Patients with Glioblastoma Multiforme. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2010. 9(4). 339-346. doi: 10.1177/153303461000900404.
21. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanello F., Reulen H.J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2006. 7(5). 392-401. doi: 10.1016/s1470-2045(06)70665-9.
22. Bonosi L., Marrone S., Benigno U.E., Buscemi F., Musso S. et al. Maximal Safe Resection in Glioblastoma Surgery: A Systematic Review of Advanced Intraoperative Image-Guided Techniques. *Brain Sciences*. 2023. 13(2). 216. doi: 10.3390/brainsci13020216.
23. Muscas G., Orlandini S., Bonaudo C., Dardo M., Esposito A. et al. Functional outcomes, extent of resection, and bright/vague fluorescence interface in resection of glioblastomas involving the motor pathways assisted by 5-ALA. *Acta Neurochirurgica*. 2022. 164(12). 3267-3274. doi: 10.1007/s00701-022-05358-9.
24. Rončević A., Koruga N., Soldo Koruga A., Rončević R., Rotim T. et al. Personalized Treatment of Glioblastoma: Current State and Future Perspective. *Biomedicine*. 2023. 11(6). 1579. doi: 10.3390/biomedicine11061579.
25. Gerritsen J.K.W., Broekman M.L.D., De Vleeschouwer S., Schucht P., Nahed B.V. et al. Safe surgery for glioblastoma: Recent advances and modern challenges. *Neuro-Oncology Practice*. 2022. 9(5). 364-379. doi: 10.1093/nop/npac019.

Received 01.02.2024

Revised 11.02.2024

Accepted 21.02.2024 ■

Information about authors

Dipak Chaulagain, MD, PhD, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: neurodipak@gmail.com; phone: +380(50)5619018; <https://orcid.org/0000-0001-6428-8371>

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

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

Taras Havryliv, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: thavryliv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0271-8983>

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

Information about funding. No funding was received for this research.

Authors' contribution. Dipak Chaulagain — concept and design, statistical analysis, first draft of manuscript; Volodymyr Smolanka — study supervision; Andriy Smolanka — study supervision, critical revision of the first draft; Taras Havryliv — study supervision. All authors have revised and approved the submitted version.

Ethics approval and consent to participate. This study was approved by the Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Neurosurgery Department, Uzhhorod National University.

Dipak Chaulagain, Смоланка В.І., Смоланка А.В., Гаврилів Т.С.

*Ужгородський обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології Ужгородського національного університету,
м. Ужгород, Україна*

Поза межами: оцінка необхідності та часу супрамаргінальної резекції при лікуванні гліобластоми

Резюме. Гліобластома, класифікована Всесвітньою організацією охорони здоров'я як астроцитом IV ступеня, продовжує залишатися дуже агресивним типом раку, який вимагає комплексної стратегії, що включає хірургічне втручання, променеви та хіміотерапію. Традиційно загальна резекція в першу чергу націлена на контрастні ділянки, показані на T1-зважених магнітно-резонансних зображеннях. Однак у сучасних дослідженнях пропонують більш агресивний підхід, який зосереджується на видаленні ділянок навколо пухлини та називається супрамаргінальною резекцією. Ця інноваційна стратегія прагне вийти за рамки традиційних границь, пропонуючи можливі переваги для виживання. Однак це також викликає занепокоєння щодо видалення тканини мозку, яка має вирішальне значення при виконанні важливих функцій. Надзвичайно поганий прогноз гліобластоми, що характеризується середнім періодом виживання 10 місяців, підкреслює нагальну потребу в нових підходах до лікування.

Мета дослідження полягає в тому, щоб оцінити вплив резекції з запасом, який виходить за рамки контрастного посилення, на виживання деяких пацієнтів із гліобластомою. Потенційні переваги, задокументовані в попередніх серіях випадків, узгоджуються з концепцією індивідуалізованого прийняття хірургічних рішень, коли під сумнів ставиться переважаючий підхід досягнення максимально можливого видалення пухлини при посиленні контрастом. Тим не менш потенційні неврологічні ризики слід ретельно оцінити. Завдання цього дослідження полягає в тому, щоб надати суттєву інформацію про покращення лікування гліобластоми шляхом детального вивчення компромісу між агресивним видаленням пухлини та збереженням неврологічних функцій у конкретних групах пацієнтів.

Ключові слова: супрамаргінальна резекція; загальна резекція; гліобластома; гліома; гліома високого ступеня злоякісності

УДК 616.8-005-08:615.272

Бурчинський С.Г.

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

Мембранопротекція: «золотий ключик» когнітивної реабілітації у відновлювальному періоді інсульту

Резюме. У статті вивчені сучасні погляди на проблему фармакотерапії післяінсультних порушень і, зокрема, на можливості корекції когнітивних розладів різного ступеня тяжкості. Детально розглянута стратегія нейропротекції як один з провідних напрямів лікування та профілактики у відновлювальному періоді ішемічного інсульту. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимального фармакологічного інструменту зазначеної стратегії, перш за все з метою захисту нейрональних мембран — мембранопротекції, а також можливості активації холінергічних процесів як основи патогенетичної корекції когнітивної дисфункції. Особливу увагу при цьому приділено механізмам дії та особливостям клінічного застосування препарату Ліра (цитиколін) — засобу з унікальними клініко-фармакологічними властивостями, що дозволяють реалізувати зазначену стратегію обґрунтованої нейро- та мембранопротекторної фармакотерапії при післяінсультних когнітивних порушеннях. Детально розглянуті механізми дії, клінічна ефективність Ліри, характеристики безпеки та рекомендації щодо практичного застосування препарату.

Ключові слова: відновлювальний період інсульту; нейропротекція; мембранопротекція; цитиколін

Судинна патологія головного мозку сьогодні не тільки є найважливішою проблемою неврології та клінічної медицини в цілому, але й тісно пов'язана із соціальною сферою всього сучасного суспільства. Одна з провідних форм «хвороб цивілізації» (разом із психосоматикою та неврозами), цереброваскулярна патологія посідає одне з ключових місць у структурі захворюваності та смертності населення розвинутих країн. Для України зазначена ситуація також є вельми значущою, оскільки захворюваність на мозкові інсульти (МІ) за останні роки становить від 260 до 299 випадків на 100 тис. населення, що суттєво перевищує аналогічні показники у країнах Європи (в середньому 200 випадків на 100 тис. населення) [8].

Питанням своєчасної діагностики і адекватного лікування хворих у гострій стадії ішемічного інсульту (ІІ) присвячена значна кількість публікацій [5, 18, 27]. Розроблені чіткі алгоритми терапії, що включають застосування тромболітизму та спрямованої нейропротекції. Водночас фармакотерапія ІІ у відновлювальному періоді провадиться, як правило, більш рутинно та традиційно, нерідко без урахування домінуючої клінічної симп-

томатики, особливостей і темпів відновлення неврологічних функцій, а головне — без знання механізмів дії, специфіки клініко-фармакологічних ефектів та рівня безпеки препаратів, що застосовуються при цьому.

Одними з найважливіших з медичної та медико-соціальної точок зору є постінсультні розлади когнітивної сфери. Згідно з даними численних досліджень, частота виникнення постінсультних когнітивних порушень варіює в діапазоні від 12 до 71 %, з яких до 40 % становить ризик розвитку судинної деменції (СД) [8, 27]. У зв'язку з цим треба підкреслити, що постінсультні когнітивні порушення є однією з найбільш «класичних», яскраво виражених форм когнітивного дефіциту в цілому. Відносно нещодавно були розроблені й узгоджені медичною спільнотою нові критерії діагностики судинних когнітивних розладів (СКР) [21]. Згідно з цими критеріями, їх основні характеристики включають послідовне прогресування, вогнищеві неврологічні ознаки й симптоми, нерівномірний розподіл когнітивних порушень у клінічному їх розумінні, наявність в анамнезі ішемічних уражень головного мозку (МІ), їх нейровізуалізацію та часовий взаємозв'язок серцево-судинних катастроф

і когнітивних порушень [28]. У нейропсихологічному статусі в рамках когнітивного дефіциту у таких хворих має бути переважання проблем з боку швидкості обробки інформації, уваги та/або лобних регуляторних функцій.

Одним із важливих факторів ризику розвитку, зокрема, СД є інсульт, що нещодавно було підтверджено у великому проспективному дослідженні у Великій Британії [18]. Частота постінсультної СД через 2 роки становила близько 34 % у пацієнтів з тяжким МІ і близько 8 % у пацієнтів з легким перебігом МІ. Ризик розвитку СД протягом 5 років був пов'язаний із віком, тяжкістю судинного ураження, наявністю попередніх МІ, дисфазією, базовим рівнем когнітивного функціонування, лейкоареозом, наявністю супутньої патології тощо. В цілому цереброваскулярні катастрофи збільшували ризик розвитку СД у 3,5–47 разів [12].

Але при цьому важливо підкреслити, що власне на СД припадає лише 1/3 усіх постінсультних когнітивних розладів, а інші 2/3 — це легкі й помірні (синдром ПКР) варіанти когнітивного дефіциту, що мають прогредієнтний перебіг, причому смертність серед пацієнтів з СКР постінсультної природи збільшується майже в 1,8 раза порівняно з пацієнтами, які перенесли МІ, але без когнітивних порушень [7, 8, 26].

Відповідно, своєчасна та адекватна корекція когнітивних розладів у постінсультному періоді може вважатися одним з найактуальніших напрямів фармакотерапії в рамках постінсультної реабілітації. Але при цьому спостерігається певний клінічний парадокс. Як відомо, основними напрямками медикаментозної терапії у відновлювальному періоді МІ слід вважати:

- корекцію артеріального тиску;
- корекцію реологічних властивостей крові;
- стабілізацію тону мозкових судин;
- нормалізацію неврологічного і когнітивного дефіциту;
- загальнозміцнювальну терапію та стимуляцію адаптаційних можливостей організму [5, 17].

І при цьому слід зазначити, що серед названих напрямів найбільш дискусійним та малорозробленим залишається вибір лікарського засобу саме з метою корекції когнітивних порушень, що передбачає застосування адекватної стратегії нейропротекції. Це певною мірою пояснюється обмеженою альтернативою рутинного використання таких засобів, коли, з одного боку, часто призначаються «класичні» ноотропні та/або вазотропні засоби (пірацетам, ніцерголін, німодипін), які можуть давати певний короткотерміновий ефект, але з огляду на сумнівну ефективність при довгостроковій терапії, а також суттєві побічні ефекти, особливо при тривалому застосуванні [3, 22], ці засоби не можуть розглядатися як препарати вибору у хворих після МІ. З іншого боку, призначення препаратів з групи селективних інгібіторів ацетилхолінестерази (ІАХЕ) (донепезил, ривастигмін) доцільне вже при клінічно виражених формах СД, а не при менш виражених (синдром ПКР), але більш частих у ранньому постінсультному періоді формах когнітивних розладів. Водночас необхідність

активуючого впливу на холінергічну нейромедіацію як основу повноцінного функціонування когнітивної сфери залишається абсолютно необхідним компонентом фармакотерапії в постінсультному періоді в цілому. Тому перед клініцистами-неврологами у практичному плані постає завдання:

— максимально широкого впливу на всі ланки холінергічної нейротрансмісії в пацієнтів у постінсультному періоді з метою корекції всіх проявів когнітивного дефіциту з одночасним бажаним впливом на вогнищеву неврологічну симптоматику, пов'язану з послабленням холінергічних процесів у зоні інсульту;

— забезпечення високих стандартів безпеки лікування.

У зв'язку з цим необхідно торкнутися однієї з найважливіших проблем, тісно пов'язаних з нейропротекцією, про яку досить часто забувають у клінічній практиці.

Не секрет, що при пошуку ефективних інструментів корекції різних порушень функції ЦНС у періоді реабілітації при ІІ нерідко лишається поза увагою або не повною мірою враховується та обставина, що сама ішемія головного мозку є лише пусковим фактором розвитку надзвичайно різноманітного комплексу патобіохімічних реакцій, часто досить опосередковано пов'язаних з гіпоксією і водночас фатальних з точки зору їх ролі у процесах дегенерації та загибелі нейронів у результаті порушень мозкового кровообігу. З цього випливає вельми важливий у практичному плані висновок: фармакотерапевтичний вплив при будь-якій формі ішемічного ураження мозку (як гострій, так і хронічній) має бути максимально комплексним і спрямованим не тільки на відновлення кровотоку в ураженій ділянці, але й на усунення (або послаблення) ішемічного каскаду, тобто згаданого комплексу нейрометаболических, нейромедіаторних, нейротрофічних та інших реакцій, що безпосередньо визначають розвиток дегенеративно-деструктивних змін у нейронах і, зрештою, формування неврологічного й когнітивного дефіциту [2].

У зв'язку з цим слід вважати доцільним виокремлення провідних ланок ішемічного каскаду, відповідальних у першу чергу за клінічну симптоматику в післяінсультному періоді. Такими можна вважати:

— **порушення функціонування нейрональних мембран;**

— **порушення нейромедіаторного балансу.**

Саме на цих механізмах варто зупинитися з точки зору оцінки можливостей їх фармакологічної корекції.

Пошкодження нейрональних мембран є найбільш ранньою патологічною реакцією головного мозку на ішемію, що виникає, та пусковим механізмом ішемічного каскаду [25]. Нейрональні мембрани — як зовнішні, так і внутрішні (мітохондріальні) — є надзвичайно чутливими навіть до мінімального дефіциту кисню і тканинної гіпоксії, що розвивається. Саме пошкодження нейрональних мембран є ключовим фактором патологічного впливу ішемічного каскаду, замикаючи на себе всі основні патофізіологічні процеси, що пов'язані з ішемією та безпосередньо визначають тяжкість нейро-

нального ураження [16, 23]. Це стосується перш за все реакцій глутаматергічної ексайтотоксичності, вільно-радикального окиснення, нейрозапалення, механізмів реалізації апоптозу нейронів і т.ін., що відповідають за розвиток когнітивного дефіциту та неврологічної симптоматики. Саме тому мембранопротекція є провідним компонентом стратегії нейропротекції взагалі і в після-інсультному періоді зокрема. Без застосування лікарських засобів зі спрямованою мембранопротекторною дією призначення, наприклад, тільки антиоксидантів або препаратів нейротрофічного типу дії не дасть належного ефекту.

Фосфоліпіди — головний структурний і функціональний компонент «кістяка» нейрональної мембрани, який значною мірою визначає її фізіологічні функції: транспорт іонів, діяльність мембранозв'язаних ензимів, рецептор-ефекторних реакцій тощо. При ішемії головного мозку відмічається зниження вмісту фосфоліпідів у мозку, причому лімітуючими ланками в цьому процесі є як ослаблення біосинтезу, так і, в основному, посилення деградації фосфатидилхоліну за рахунок активації провідного ензиму катаболізму фосфоліпідів — фосфоліпази А2 [13]. Зрештою підвищується мікрров'язкість мембрани, вона стає менш гнучкою, втрачає здатність адекватно реагувати на іонний градієнт ззовні та всередині клітини, стає набагато більш чутливою до пошкоджуючого впливу вільних радикалів і факторів нейрозапалення, тобто активуються реакції апоптозу, які призводять до загибелі нейрона. Саме ці реакції лежать в основі виникнення вогнищевої неврологічної симптоматики при гострому ІІ і потребують корекції у після-інсультному періоді.

Не менш значущим та необхідним завданням нейропротекції у відновлювальному періоді ІІ є нормалізація нейромедіаторного балансу. Однією з основних фармакологічних мішеней у цьому плані є холінергічна недостатність.

Відома роль ацетилхоліну в ЦНС як регулятора когнітивних функцій, рухових реакцій (ініціація рухів, рухові стереотипи тощо), церебрального судинного тону (за рахунок впливу на біосинтез NO), а також у взаємодії з дофамін-, ГАМК-, серотонінергічною системами, що беруть участь у регуляції психоемоційного балансу та поведінкових реакцій [20]. Крім того, велика роль ацетилхоліну і в активації процесів нейропластичності в ЦНС [19].

Особливо слід відзначити роль ацетилхоліну при ІІ, зокрема, в постінсультному періоді. Одним із механізмів пошкоджуючої дії ішемії є холінергічна недостатність, зумовлена ослабленням біосинтезу ацетилхоліну, порушенням балансу ферментів його метаболізму у бік активації ферменту його руйнування — ацетилхолінесстерази (АХЕ), втратою холінергічних нейронів. Крім того, при ІІ, так само як і при деменціях, зменшуються розміри й кількість холінергічних нейронів у базальному ядрі Мейнерта, що забезпечує холінергічною нейромедіацією кору головного мозку, знижується число М-холінорецепторів у корі, гіпокампі, стріатумі та Н-холінорецепторів у таламусі [6]. Водночас зниження

рівня АХЕ у крові хворих з ІІ тісно корелює з тяжкістю патологічного процесу і може розглядатися як маркер останнього [10].

Принагідно доцільно зауважити, що переважна більшість препаратів-нейропротекторів не має рівною мірою потужної та спрямованої мембраностабілізуючої та нейромедіаторної дії. Практично єдиним на сьогодні препаратом зі спрямованою специфічною мембранопротекторною дією та водночас із безпосереднім активуючим впливом на процеси холінергічної нейротрансмісії у ЦНС, що лежить в основі когнітивного функціонування мозку, є *цитиколін (Ліра)*.

Утім, сьогодні цитиколін можна назвати певною мірою «найомим незнайомцем», оскільки його фармакологічні властивості та клінічні можливості продовжують інтенсивно вивчатися, і за останні роки вдалося розкрити нові аспекти реалізації його клініко-фармакологічних ефектів.

Як відомо, цитиколін є природним метаболітом біохімічних процесів в організмі, тобто не є чужорідною для нього хімічною сполукою — ксенобіотиком, як більшість лікарських засобів — нейропротекторів. Він за своєю структурою є мононуклеотидом — холіцидинфосфатом і складається з двох біологічно активних речовин — природних метаболітів: цитидину і холіну, тому його хімічна назва СDP-холін. В організмі він розкладається на цитидин і холін — фізіологічні сполуки, з яких у ЦНС ресинтезується цитиколін-5-дифосфохолін — один з найважливіших компонентів біологічних реакцій в організмі, зокрема: синтезу фосфоліпідів нейрональних мембран; синтезу ацетилхоліну; окиснення бетаїну — провідного донатора метильних груп в енергетичних реакціях у ЦНС.

Цитиколін ефективно запобігає розвитку вищезазначених реакцій руйнації нейрональних мембран за рахунок активації біосинтезу фосфатидилхоліну й ослаблення активності фосфоліпази А2, що сприяє нормалізації активності Na⁺-K⁺-АТФази й активації енергетичних процесів у нейронах [1, 13].

Також важливим у постінсультному періоді компонентом механізму дії цитиколіну є профілактика розвитку феномена ексайтотоксичності, зокрема блокада викликаного ішемією активації викиду глутамату, що відіграє провідну роль в деструкціях нейрональних мембран і розвитку процесів апоптозу [13, 22]. Крім того, цитиколін стимулює зворотне захоплення глутамату, тобто чинить комплексну, різнобічну дію, спрямовану на зниження активної синаптичної концентрації цього нейромедіатора. Оскільки добре відома роль зазначеного феномена у патогенезі когнітивного дефіциту (а саме когнітивні порушення можна ефективно коригувати за допомогою фармакотерапії у процесі реабілітації після ІІ), цей механізм дії цитиколіну заслуговує на особливу увагу, зокрема тому, що він не властивий багатьом іншим нейропротекторам.

Також унікальною характеристикою цитиколіну як мембранопротектора є стабілізація вмісту кардіоліпіну — основного компонента внутрішніх мітохондріальних мембран, на який не впливають будь-які інші

нейропротектори [23]. Завдяки такому ефекту досягається нормалізація енергетичного потенціалу нейронів, оскільки мітохондрії є надзвичайно чутливими навіть до мінімального дефіциту кисню в умовах порушення мікроциркуляції, що залишається і після завершення гострого періоду II.

Зрештою, властивості цитиколіну як специфічного мембранопротектора не характерні для жодного з лікарських засобів, що використовуються у комплексній терапії наслідків II, і тому вже заслуговують на особливу увагу.

Не менш значущими видаються й такі нейромедіаторні механізми дії цього препарату, як холін- та дофамінергічні.

Сьогодні вважається доведеним, що зниження процесів біосинтезу, вивільнення та рецепторного зв'язування ацетилхоліну, що спостерігається навіть при нетривалій ішемії, є одним з провідних механізмів порушень пам'яті та когнітивних функцій [20]. Зниження концентрацій ацетилхоліну при ішеміях відмічається в багатьох ділянках ЦНС, але особливо виражене воно у гіпокампі — ключовому відділі ЦНС з точки зору реалізації когнітивних функцій.

Враховуючи наявність молекули холіну у складі цитиколіну та дефіцит цього попередника ацетилхоліну при ішемії мозку, логічним видається сприятливий вплив цитиколіну на когнітивну сферу саме за рахунок активації холінергічної системи шляхом збільшення синтезу ацетилхоліну.

Також виявлена спроможність цитиколіну активувати біосинтез ензиму тирозингідроксилази — головного фактора утворення дофаміну [25]. З огляду на, з одного боку, мембранозв'язану локалізацію цього ензиму в ЦНС, а з іншого — на роль дофаміну в реалізації когнітивних функцій [4], цей факт дозволяє доповнити «портрет» мультимодальних ефектів цитиколіну відносно когнітивної сфери, властивий тільки цьому препарату.

Нарешті, і сам цитиколін виявляє можливість впливу на процеси мікроциркуляції в мозку завдяки стимуляції біосинтезу ендотеліальних клітин-попередників і активації ангиогенезу [24], що також властиве тільки цитиколіну, але не іншим нейропротекторам.

Таким чином, цитиколін з точки зору клініко-фармакологічних ефектів видається цінним компонентом комплексної терапії наслідків II. Особливо актуальний в цій ситуації доведений виражений вплив цитиколіну на когнітивне функціонування за наявності як судинного, так і нейродегенеративного механізмів патологічного процесу, що спостерігається у переважній більшості пацієнтів з II, особливо похилого і старечого віку [30].

У межах великих мультицентрових досліджень виявлена переважна ефективність цитиколіну:

- при тяжких і середньої тяжкості формах II;
- в осіб віком понад 70 років [24, 25].

Найбільш вираженою в реабілітаційному періоді II була саме когнітивна дія цитиколіну, дещо меншою мірою — вплив на неврологічну симптоматику.

У відновлювальному періоді інсульту цитиколін здатний ефективно впливати на розвиток постінсульт-

них когнітивних порушень, маючи фармакопрофілактичний ефект щодо різних компонентів когнітивної сфери, насамперед оперативної та довгочасної пам'яті [11]. У зв'язку з цим заслуговує на увагу відкрите рандомізоване дослідження, проведене у 347 пацієнтів з метою оцінки безпеки тривалого застосування цитиколіну та його можливої ефективності щодо запобігання постінсультному зниженню когнітивних функцій у пацієнтів з уперше виявленим ішемічним інсультом порівняно з конвенційним лікуванням [12]. Усі суб'єкти були відібрані через 6 тижнів після перенесеного інсульту та рандомізовані за віком, статтю, освітою й типом інсульту в паралельні групи: а) приймала цитиколін (1000 мг/день) протягом 12 місяців; б) контрольна група. Середній вік становив 67,2 року; 186 чоловіків (56,6 %) і 161 жінка (46,4 %). Лише 172 пацієнти основної групи (49,6 %) отримували цитиколін протягом 12 місяців, у контрольній групі було 175 осіб. Усі пацієнти пройшли нейропсихологічне обстеження через 1 місяць, 6 місяців і 1 рік після інсульту. Досліджуваними нейрокогнітивними сферами були: увага, виконавчі функції, пам'ять, мовлення, просторове сприйняття, швидкість моторики й тимчасова орієнтація. Лише 37 суб'єктів (10,7 %) припинили лікування (10,5 % групи цитиколіну проти 10,9 % контрольної групи) через 6 місяців: 30 (8,6 %) — через смерть (16 (9,3 %) із групи цитиколіну проти 14 (8,0 %) контрольної групи, $P = 0,740$), 7 людей вибули із подальшого спостереження з невідомих причин або через неправильне лікування. Лише у 4 пацієнтів (2,3 %) спостерігалися небажані явища від цитиколіну, але це не вимагало його відміни. Пацієнти, які отримували цитиколін, показали ліпші результати щодо виконавчих функцій уваги ($P = 0,027$ через 6 місяців; $P = 0,007$ через 12 місяців) та орієнтації в часі ($P = 0,042$ через 6 місяців; $P = 0,045$ через 12 місяців) під час спостереження. Більше того, група цитиколіну показала найкращий функціональний результат (модифікована шкала Ренкіна ≤ 2) через 12 місяців (57,3 проти 48,7 %) без статистично значимих відмінностей ($P = 0,186$). Автори дійшли висновку, що лікування цитиколіном протягом 12 місяців у пацієнтів з першим ішемічним інсультом є безпечним і, ймовірно, ефективним для поліпшення постінсультного зниження когнітивних функцій [12]. Детальний опис дизайну цього дослідження характеризує важливість правильного вибору мети дослідження, груп пацієнтів та кінцевих точок оцінки результатів.

Особливо важливі у зв'язку з цим отримані дані про потенціювання цитиколіном дії інших препаратів, що застосовуються при цій патології, зокрема, у відновлювальному періоді, коли різко зростає важливість ефективного й безпечного поєднання різних лікарських засобів, насамперед пероральних форм — тромболітиків, антиагрегантів та нейротрофічних засобів [23], що ще більше підвищує цінність цитиколіну в ангионеврології.

Цитиколін продемонстрував високу ефективність при постінсультних судинних когнітивних порушеннях, а також при судинній і змішаній формах деменцій. У зазначеного препарату виявлені властивості поліпшувати

пам'ять (особливо короткочасну), орієнтацію, здатності до навчання, підвищувати рівень спілкування та самооцінку, тобто сприятливо впливати на інтегральний показник якості життя, що знаходить своє відображення у показниках шкал Sandoz (SCAG) та Mini Mental (MMSE) при згаданих формах патології [17, 23]. Наприклад, показники шкали SCAG у пацієнтів, які отримували цитиколін, поліпшилися на 80 %, а в групі, яка отримувала стандартну терапію, — на 73 % (різниця вірогідна) [25]. При цьому ефективні дози цитиколіну становили 500–1000 мг/добу, а курс лікування тривав від 20 днів до 2 місяців. Тому не випадково саме цитиколін сьогодні включено до міжнародних рекомендацій (зокрема, Канади) [9] як препарат вибору у лікуванні судинних когнітивних порушень у післяінсультному періоді.

Нарешті, суттєвою перевагою цитиколіну слід визнати його високий рівень безпеки. При цьому цитиколін не викликає жодних системних холінергічних реакцій навіть при тривалому прийомі у великих дозах. Серед побічних ефектів зрідка (3–5 %) спостерігаються незначні диспептичні розлади, слабкість, легка гіпотензія [24]. У межах широкого клінічного досвіду застосування цитиколіну не зафіксовано випадків відмови від лікування у зв'язку з непереносимістю або розвитком серйозних побічних ефектів, що свідчить про високий ступінь комплаєнсу при лікуванні цим препаратом. Крім того, при призначенні цитиколіну в умовах вимушеної поліпрагмації, яка є невідворотною при ІІ, важливою перевагою слід визнати той факт, що цей препарат не є ксенобіотиком, а містить природні фізіологічні активні сполуки, які слугують компонентами природних метаболічних процесів в організмі.

Завершуючи короткий аналіз фармакологічних властивостей і клінічних можливостей цитиколіну як нейропротектора у відновлювальному періоді ІІ, слід підкреслити наступне:

1) цитиколін є єдиним поєднанням специфічним селективним і водночас мультимодальним мембранопротектором і холінергічним активатором;

2) цитиколін оптимально поєднує клітинні (нейрональні) й системні (нейромедіаторні) механізми дії у своєму спектрі фармакологічних ефектів;

3) цитиколін має велику доказову базу своєї ефективності при різних формах ангіоневрологічної патології та, зокрема, у постінсультному періоді;

4) цитиколін є одним з найбезпечніших нейропротекторних засобів.

З препаратів цитиколіну, представлених в Україні, слід виділити вітчизняний препарат Ліра виробництва заводу «Фармак» (Київ). Ліра випускається у формі ампул для парентерального введення по 4 мл розчину, що містять 500 мг або 1000 мг цитиколіну, а також у таблетках, що містять 500 мг цитиколіну, і у формі пакетів-саше з розчином для орального застосування по 10 мл, що містять 100 мг/мл цитиколіну. Подібна різноманітність дозових і лікарських форм дозволяє ефективно комбінувати різні терапевтичні режими, залежно від тяжкості стану пацієнта, клінічної форми патології, динаміки та стадії патологічного процесу тощо, і досягати максимальної індивідуалізації лікування. З точки зору

досягнення комплаєнсу та розширення можливостей амбулаторного застосування цитиколіну особливу увагу привертають саме його пероральні форми, зокрема розчин у пакетах-саше. Саме зазначена лікарська форма дозволяє забезпечити оптимальний комплаєнс при терапії у пацієнтів похилого віку з вираженими когнітивними порушеннями, а також у хворих з порушеннями ковтання, що є досить частим клінічним симптомом у постінсультному періоді, для яких, отже, це єдина доступна пероральна форма.

Зазначені можливості надають суттєву перевагу Лірі перед багатьма іншими препаратами цитиколіну з обмеженою кількістю лікарських форм випуску. Також слід зазначити, що Ліра випускається в повній відповідності до вимог GMP та одночасно є одним з найбільш доступних препаратів цитиколіну на вітчизняному фармацевтичному ринку, що забезпечує можливість його максимально широкого застосування при різних нозологічних формах в ангіоневрології.

При рекомендованому 1-місячному курсі лікування у межах реабілітаційних програм при ІІ цитиколін (Ліру) призначають в/в по 500 мг 2 рази/добу протягом 14 днів з переходом на в/м шлях введення у тій же дозі або на оральний спосіб застосування розчину протягом наступних 14 днів. У подальшому можливі періодичні профілактичні курси цитиколіну в пероральній формі протягом 1–1,5 місяця.

Насамкінець слід підкреслити, що стратегія нейропротекції сьогодні є однією з найперспективніших у відновлювальному періоді інсульту, а розробку та впровадження у клінічну практику нових лікарських препаратів — нейропротекторів мультимодального спектра дії — можна розглядати як важливий напрямок у сучасній клінічній нейрофармакології та нейрофармакотерапії. І саме широке застосування цитиколіну (Ліри) у таких пацієнтів може суттєво підвищити ефективність післяінсультної реабілітації.

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

Список літератури

1. Бурчинский С.Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности. *Укр. неврол. журн.* 2007. № 3. С. 65-70.
2. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия. *Therapia.* 2008. № 2. С. 53-56.
3. Бурчинский С.Г. Критерии безопасности вазотропных средств из позиций клинической фармакологии: оценка рисков и шляхи оптимізації терапії в ангіоневрології. *Здоров'я України.* 2022. № 4. С. 30-31.
4. Виничук С.М., Черенько Т.М. *Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения.* К.: ООО Комполис, 2003. 120 с.
5. Кузнецова С.М., Єна Л.М., Єгорова М.С. *Кардіоемболічний інсульт: клініка, діагностика, лікування. Метод. рекомендації.* Київ, 2012. 44 с.

6. Кузнецова С.М., Романюк Т.Ю. Влияние глицерина на функциональное состояние мозга у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. *Укр. неврол. журн.* 2013. № 3. С. 55-63.
7. Мищенко В.Н., Ремяк-Борзова Ю.К., Коц Н.С. Постинсультные когнитивные нарушения: факторы риска, механизмы развития, лечение. *Здоров'я України.* 2018. № 11-12. С. 432-433.
8. Мищенко В.Н., Забродина Л.П. Нейропластичность и постинсультные когнитивные нарушения (терапевтические возможности). *Міжнар. неврол. журн.* 2020. № 1. С. 42-49.
9. Настанови щодо ведення пацієнтів у післяінсультному періоді: емоційні та когнітивні порушення. *НейроNews.* 2020. № 3. С. 56-60.
10. Расулова Х.А. Особенности холинергической нейромедиации при ишемических инсультах в зависимости от их патогенетической гетерогенности. *Міжнар. неврол. журн.* 2011. № 3. С. 55-59.
11. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke.* 2011. V. 42. P. S40-S43.
12. Alvarez-Sabin J., Ortega G., Jacas C. et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis.* 2013. V. 35. P. 146-154.
13. Claiton A. Citicoline: neurochemical basis and clinical findings. *Neurochem. Res. Rev.* 2018. V. 11. P. 110-129.
14. Clark W.M. Efficacy of citicoline as an acute stroke treatment. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2009. V. 10. P. 839-846.
15. Davalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012. V. 380. P. 349-357.
16. Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem. Phys. Lipids.* 2000. V. 106. P. 1-29.
17. Oldenshot G.L., Harley H., Peterson G.T. et al. Cognitive dysfunction as a target for neuroprotection. In: *Handb. Clin. Neuropharmacother.* Glasgow: Ringwood & Co, 2019. P. 212-223.
18. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Oxford Vascular Study: incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol.* 2019. V. 18. P. 248-258.
19. Riuz-Perez S., Tormos A.M., Perez S. et al. Vascular pathology: cause or effect in Alzheimer disease? *Neurologia.* 2018. V. 33. P. 112-120.
20. Rose T.J., Cummings P., Jones T.A. Acetylcholine. In: *Brain Neurotransmission: from physiology — to clinics.* London: Ettenboro Press, 2006. P. 165-230.
21. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders: diagnosis criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer's Dis. Assoc. Disord.* 2014. V. 28. P. 206-218.
22. Saletu B., Garg A., Shoeb A. Safety of nicergoline as an agent of management of cognitive function disorders. *Biomed. Res. Int.* 2014. doi: 10.1155/2014/610103.
23. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev. Neurol. Dis.* 2008. V. 5. P. 167-177.
24. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review. 2006 update. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006. V. 28. Suppl. B. P. 1-56.
25. Secades J.J., Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev. Neurol.* 2022. V. 75. Suppl. 5. P. S1-S89.
26. Sui R., Zhang L. Cerebellar dysfunction may play an important role in vascular dementia. *Med. Hypotheses.* 2012. V. 78. P. 162-165.
27. Tang W.K., Amiesimaka O., Harrison S.L. et al. Longitudinal effect of stroke on cognition: a systematic review. *J. Amer. Heart Assoc.* 2018. № 7. doi.org/10.1161/JAHA.117.006443. PMID: 29335318.
28. Van der Flier W.M., Scoog I., Schneider J.A. et al. Vascular cognitive impairments. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018. V. 4. P. 18003.

Отримано/Received 03.02.2024

Рецензовано/Revised 11.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 16.03.2024 ■

Information about author

S. Burchynskyi, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: bsg@geront.kiev.ua

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

S.H. Burchynskyi

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

Membrane protection: the "golden key" of cognitive rehabilitation in the stroke recovery period

Abstract. The article examines modern views on the problem of pharmacotherapy of post-stroke disorders and, in particular, on the possibilities of correcting cognitive disorders of various severity. The strategy of neuroprotection is considered in detail as one of the leading directions of treatment and prevention in the recovery period of ischemic stroke. From this point of view, the requirements for choosing the optimal pharmacological tool of the specified strategy are analyzed, first of all, with the aim of protecting neuronal membranes — membrane protection, as well as the possibility of activating cholinergic processes as the basis of pathogenetic cor-

rection for cognitive dysfunction. Special attention was paid to the mechanisms of action and features of the clinical use of Lira (citicoline), a drug with unique clinical and pharmacological properties that allow the implementation of the specified strategy of justified neuro- and membrane-protective pharmacotherapy in post-stroke cognitive disorders. Mechanisms of action, clinical effectiveness of Lira, safety characteristics and recommendations for practical use of the drug are considered in detail.

Keywords: stroke recovery period; neuroprotection; membrane protection; citicoline

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1055>Тріщинська М.А.^{1, 2}, Інгула Н.І.², Бігун І.Ю.^{1, 2}, Шеремет А.Є.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна

Взаємодія мозку та серця при гострому мозковому інсульті

Резюме. У статті висвітлюються основні патофізіологічні механізми розвитку серцево-судинних порушень при гострому мозковому інсульті, котрі включають в себе як дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, порушення вегетативної регуляції серцевої діяльності, імунну відповідь, так і погіршення в роботі серцево-судинної системи за уже наявних структурних, органічних уражень серця і судин, що, у свою чергу, може поглиблювати розвиток церебрального ураження. Наведено літературні дані про клініко-електрофізіологічні, біохімічні зміни в серцево-судинній системі при інсульті, зокрема залежно від ділянки uszkodження речовини головного мозку. Акцентується увага на можливих гемодинамічних порушеннях, електрокардіографічних змінах у роботі серця, підвищенні рівнів серцевих тропонінів, мозкового натрійуретичного пептиду, С-реактивного білка. Ускладнення, які виникають у цієї категорії пацієнтів, мають велике клінічне значення й суттєво впливають на перебіг хвороби та подальший прогноз, що вимагає пильної уваги не тільки неврологів, але й лікарів суміжних спеціальностей.

Ключові слова: гострий мозковий інсульт; кардіальні порушення; вегетативна нервова система; електрокардіографія; серцевий тропонін; натрійуретичний пептид; С-реактивний білок

Мозковий інсульт залишається однією з провідних проблем сучасної медицини, насамперед у зв'язку з високим рівнем захворюваності, інвалідизації та смертності серед дорослого населення [1]. Інсульт є другою основною причиною смерті, третьою причиною інвалідності в усьому світі. В Україні близько 130 000 осіб мають мозковий інсульт щороку. Госпітальна смертність торкається кожного п'ятого пацієнта з інсультом, а близько 30–40 % усіх хворих помирають протягом першого місяця від настання інсульту [2, 3].

За останніми прогнозами, смертність від інсульту в найближчі 30 років зросте майже на 50 % — з 6,6 мільйона у 2020 р. до 9,7 мільйона у 2050 р. [3].

Серед широкого спектра модифікованих чинників ризику розвитку інсульту, як-от артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння, ожиріння та малорухомий спосіб життя, зловживання алкоголем і вживання

психоактивних речовин, серцеві фактори значно погіршують перебіг інсульту та негативно впливають на його прогноз [4]. Найбільшу небезпеку, пов'язану з ризиком смерті, становлять кардіальні порушення, які розвиваються або поглиблюються у пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу з формуванням так званого цереб्रोкардіального синдрому [5].

Під час гострого церебрального ураження пацієнти мають підвищений ризик серцевих ускладнень, часто спостерігаються ознаки uszkodження міокарда. Дослідження показали, що серцеві ускладнення та смертність після гострого мозкового інсульту спричинені не лише супутньою ішемічною хворобою серця, але й прямою взаємодією між мозком і серцем [6]. Серцеві ускладнення мозкового інсульту включають: інфаркт міокарда, серцеву недостатність, ізольоване підвищення рівня серцевих тропонінів та зміни ЕКГ, минуці порушення

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

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; тел.: +380 (67) 749-52-57; КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», вул. Багговутівська, 1, м. Київ, 04106, Україна

For correspondence: Maryna Trishchynska, MD, DSc, 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; phone: +380 (67) 749-52-57; Communal non-commercial enterprise of the Kyiv regional council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Baggovutivska st., 1, Kyiv, 04106, Ukraine

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

реполяризації міокарда, порушення ритму серця, раптової серцевої смерті [7, 8]. Незважаючи на відсутність серцевих захворювань в анамнезі, частота серцево-судинних подій після перенесеного інсульту коливається від 3 % для інфаркту міокарда до більш ніж 50 % для нових змін на ЕКГ [9].

Основні патофізіологічні механізми взаємодії інсульту та серця

Патофізіологічні механізми, внаслідок яких при інсульті виникають аномалії на ЕКГ і ураження міокарда, до кінця не вивчені. Провідні механізми включають дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі (ГГН) та імунну відповідь з посиленням запалення. Порушення у цих системах призводять до змін метаболізму в кардіоміоцитах [6, 8, 11].

Порушення вегетативної (автономної) регуляції при гострому мозковому інсульті

Центральні шляхи, що регулюють вегетативні реакції від мозку до серця, включають структури, залучені до фізіологічних, патологічних і емоційних реакцій [10]. Нагадаємо, що структури мозку, які беруть участь у регуляції активності вегетативної нервової системи, включають острівцеву кору, стовбур головного мозку, префронтальну кору, гіпокамп, гіпоталамус.

Острівцева кора (інсула) відіграє важливу роль у регуляції балансу симпатичного та парасимпатичного тону. Пошкодження кори острівця пов'язане з наявністю аритмії, порушенням добових коливань артеріального тиску, аномалією руху стінок серця, пошкодженням міокарда та розладом дихання вві сні, а також з вищими рівнями мозкового натрійуретичного пептиду, тропоніну, катехоламінів і глюкози у плазмі крові [6, 15]. Існує також латералізація серцевого контролю за допомогою інсули. Зокрема, інсулярні ділянки правої півкулі головного мозку переважно регулюють симпатичний тонус, а лівої — парасимпатичний. Стимуляція кори острівця лівої півкулі головного мозку призводить до брадикардії та/або гіпотензії, тоді як стимуляція острівця правої півкулі викликає тахікардію з пресорним ефектом [12]. Хоча інсулярна кора головного мозку відіграє важливу роль у регуляції функції вегетативної нервової системи, виникнення інсульту в цій ділянці не дуже поширене. Однак, коли відбувається пошкодження правого острівця, підвищується ризик тахіаритмій, подовженого інтервалу QT і блокади пучка Гіса [8].

Стовбурові структури головного мозку, особливо ростральна вентролатеральна ділянка довгастого мозку (РВЛДДМ) і ядро одинокого шляху (ЯОШ) у довгастому мозку відіграють життєво важливу роль у регуляції серцевої функції. ЯОШ отримує аферентні імпульси від барорецепторів і черепних нервів, включно з блукаючим нервом, який передає вісцеральну сенсорну інформацію. РВЛДДМ в основному складається зі збуджуваних нейронів, які відповідають за ініціацію симпатичної відповіді. Крім того, вентральна ділянка довгастого мозку разом із зовнішнім латеральним парабрахіальним

ядром мосту бере участь у обробці збудливих серцево-судинних рефлексів ЦНС, що призводить до серцевої симпатичної стимуляції. Пацієнти з ураженням стовбура мозку можуть мати шлуночкові аритмії, інверсію зубця Т на ЕКГ, брадиаритмії, інфаркт міокарда і раптової серцевої смерті. На тлі ішемії стовбура мозку, зокрема мосту, можуть рееструватися зупинка дихання, брадикардія і підвищення артеріального тиску. Інфаркт нижньої частини довгастого мозку призводить до різкої зміни брадикардії на тахікардію [13].

Префронтальна кора головного мозку бере участь в регуляції варіабельності серцевого ритму, про що свідчить порушення вегетативного серцевого контролю, яке виникає після пошкодження префронтальної кори. Пацієнти з ураженням префронтальної кори або ішемією лобної частки можуть мати підвищення активності парасимпатичної нервової системи, зокрема брадикардію, гіпотензію, варіабельний серцевий ритм на ЕКГ [12].

Гіпокамп є частиною «нейросерцевої осі», і будь-яка патологія, що стосується гіпокампа, на кшталт судом, інсульту, може призвести до вегетативної дисрегуляції. Півкульні інфаркти мозку, що уражують гіпокамп, можуть призвести до артеріальної гіпертензії, фібриляції передсердь, інфаркту міокарда, серцевої недостатності чи раптової серцевої смерті. Судоми, пов'язані з ураженням гіпокампа, можуть супроводжуватися раптовою смертю внаслідок тяжкої симпатичної дисфункції, що призводить також до гострого інфаркту міокарда та серцевої недостатності [14].

Стимуляція латерального відділу гіпоталамуса викликає артеріальну гіпертензію та переважно передсердні тахіаритмії [15]. Стимуляція переднього відділу гіпоталамуса викликає брадикардію, а стимуляція заднього відділу призводить до тахікардії та симпатичної гіперреактивності.

Однією із сучасних теорій, що може пояснити пошкодження міокарда під час гострого інсульту, є вегетативний дисбаланс. Центральна нервова система регулює вегетативні реакції від головного мозку до серця: вони беруть участь як у фізіологічних, так і в патологічних реакціях [10]. Зміни в центральній нервовій системі (ЦНС) безпосередньо впливають на вегетативну нервову систему (ВНС) і можуть призводити до надмірних симпатичних стимулів після інсульту, що, у свою чергу, призводить до активації β -адренорецепторів і подальшої активації передачі сигналів циклічної аденозинмонофосфат-протеїнкінази А, що призводить до вивільнення внутрішньоклітинного кальцію з саркоплазматичного ретикулу. Аномальне вивільнення кальцію у клітини викликає скорочувальну дисфункцію та виснаження аденозинтрифосфату (АТФ), що викликає мітохондріальну дисфункцію та пошкодження кардіоміоцитів, яке може бути оборотним або призводити до загибелі клітин. Центральні структури, що контролюють парасимпатичні функції, включають довгастий мозок, подвійне ядро, ретикулярну формацію та ядро блукаючого нерва, що функціонує через епікардіальні ганглії

сплетення та постгангліонарні нервові волокна, вивільняючи ацетилхолін. Парасимпатична активність забезпечується мускариновими рецепторами, які знижують циклічний аденозинмонофосфат, що може призвести до зниження скорочувальної здатності міокарда шляхом уповільнення деполяризації міокарда [6]. Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь включає гіпоталамус, гіпофіз і наднирникові залози. Після гострого інсульту адренкортикотропний гормон активує наднирникові залози для вивільнення кортизолу, а потім катехоламінів, які, зв'язуючись з β_1 -адренорецепторами, змінюють рівень внутрішньоклітинного кальцію, індукують окиснювальний стрес, знижують синтез аденозинтрифосфату та призводять до осмотичного набухання, що викликає загибель клітин міокарда [15].

Місцева та системна запальна відповідь на інсульт

Імунна запальна відповідь відіграє важливу роль одразу після ішемічного інсульту й тісно пов'язана з його прогресуванням. Місцевий запальний процес починається з активації прозапальних і прокоагуляційних каскадів в ендоваскулярному просторі після оклюзії судини вже протягом перших хвилин після ішемії. Порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) забезпечує інфільтрацію периферичних макрофагів і нейтрофілів в ішемічне вогнище, проходячи через периваскулярний простір [23]. Це призводить до посилення місцевої запальної відповіді у паренхімі головного мозку. Дисфункція ендотелію судин виникає внаслідок окиснювального стресу, в результаті чого вивільняються металопротеїнази, що виробляються нейтрофілами [23], таким чином виникає не тільки функціональне, а й структурне пошкодження ГЕБ. На цьому етапі активуються прозапальні цитокіни. Інші периферичні імунні клітини повертаються у вже ішемізовану мозкову тканину та церебральну мікроциркуляцію, а згодом вільно проходять через пошкоджений ГЕБ і потрапляють у системний кровотік. Місцева запальна реакція, поширюючись у загальний кровотік, призводить до можливого вторинного ураження інших органів і систем, зокрема серця [23].

Ішемічний інсульт і фактори ризику серцево-судинних захворювань

Серцево-судинна патологічна дисфункція та ішемічний інсульт мають однакові фактори ризику. Зокрема, артеріальна гіпертензія сама є потужним фактором ризику та може сприяти атеросклеротичному ураженню судин, що посідає провідне місце у патофізіології ішемічного інсульту. Крім того, це може сприяти серцево-судинним подіям, що призводить до посилення труднощів при інтерпретації того, чи є інсульт або вже наявні фактори ризику причиною серцевої дисфункції після інсульту. Також однією з основних причин ішемічного інсульту є емболія церебральних судин, що походить як від атеросклеротичної бляшки, яка часто розташована у внутрішній сонній артерії або аорті, так і з серця [16].

Досі не з'ясовано, чи є ішемічний інсульт з його запальними наслідками основною причиною серцевої дисфункції або, навпаки, серцева патологія підвищує схильність до ішемічного інсульту.

Клінічна картина нейрогенного ураження серця

Електрокардіографічні зміни та серцеві аритмії

У контексті нейрогенної хвороби серця спостерігаються різноманітні електрокардіографічні зміни. Порушення ритму серця та зміна реполяризації шлуночків є двома основними типами змін, які регулярно відзначаються у пацієнтів з гострим інсультом або серцево-судинними подіями. На відміну від ішемії міокарда, «цереброгенні» зміни ЕКГ розвиваються протягом кількох днів і зникають за 2 тижні, але подовження інтервалу QT або зубці U на ЕКГ можуть бути постійними [15].

Електрокардіографічні зміни спостерігаються у 50–80 % пацієнтів після ішемічного інсульту. Найчастішими змінами є подовження інтервалу QT (20–35 %), що провокує аритмогенні ускладнення і пов'язане із потрійним ризиком раптової серцево-судинної смерті [5], інверсія зубця T (15–35 %) і депресія сегмента ST (25–33 %). Найпоширеніші порушення серцевого ритму при інсульті включають фібриляцію передсердь (15–38 %), ектопічну екстрасистолію (30 %), синусову тахікардію (24 %) і атріовентрикулярну блокаду (21 %) [6, 17]. Фібриляція передсердь є фактором ризику вторинних ускладнень, як-от шлуночкова тахікардія, серцева недостатність або серцева смерть. Фібриляція передсердь, AV-блокада, депресія або елевация сегмента ST та інвертовані зубці T є незалежними предикторами ризику негативного результату через 3 місяці після інсульту [17]. Stead та ін. показали, що інтервал QTc був подовжений у 36 % з 345 пацієнтів з ішемічним інсультом при госпіталізації. Подовжений інтервал QTc значною мірою асоціювався зі зниженням виживаності через 3 місяці та погіршенням неврологічних результатів. Підвищення рівня норадреналіну значно пов'язане з подовженням інтервалу QTc. Крім того, у дослідженні за участю 625 пацієнтів після ішемічного інсульту позитивний зубець T в aVR, який спостерігався у 32,2 % пацієнтів при госпіталізації, був значущим незалежним предиктором смерті або рецидиву ішемічного інсульту. Депресія сегмента ST і зубці Q значною мірою пов'язані з підвищенням рівня серцевого тропоніну [6].

Дослідження рівня тропоніну (сTn)

Серцеві ферменти можуть підвищуватися при гострому ішемічному інсульті, але зазвичай менше, ніж під час гострого інфаркту міокарда. Підвищення рівня тропоніну пов'язане з тяжкістю інсульту, ураженням острівцевої кори та погіршенням короткострокового прогнозу [19]. Тропоніни є дуже чутливими, специфічними біомаркерами для виявлення пошкодження міокарда. Рівні сTn можуть

підвищуватися при багатьох інших захворюваннях і станах, як-от: інсульт; гостра чи хронічна ниркова недостатність, тяжка гостра чи хронічна серцева недостатність, гіпертензивний криз, тахі-/брадиаритмії, тромбоемболія легеневої артерії, тяжка легенева гіпертензія, гострий міокардит, сепсис, рабдоміоліз, розшарування аорти, гіпертрофічна кардіоміопатія, забій серця, саркоїдоз, склеродермія, гіпотиреоз, стан після радіочастотної абляції, електрокардіостимуляції, кардіоверсії, біопсії серця, медикаментозної інтоксикації (наприклад, адриаміцином, 5-фторурацилом) [6, 7].

Основні причини та патофізіологічні механізми, що зумовлюють постінсультне підвищення серцевих тропонінів, пов'язані з порушенням симпатичної та парасимпатичної регуляції міокарда. Надмірна активація симпатoadреналової системи супроводжується підвищенням викидом катехоламінів (адреналіну, норадреналіну, дофаміну) в кров і синаптичну щілину, що, у свою чергу, порушує перебіг метаболічних процесів у міокарді, а також викликає вазоконстрикцію, що теж свідчить про внесок ішемічного механізму в підвищення рівня тропоніну.

Катехоламіни, що виділяються в синапсах внутрішньосерцевих нервів, здійснюють активуючий вплив на кальцієві канали, що призводить до надлишкового споживання кальцію, порушення обміну речовин і розслаблення м'язів. У цьому випадку кардіоміоцити гинуть у стані гіперконстрикції з помітними смугами скорочення, що відбувається протягом кількох хвилин і пов'язане з ранньою кальцифікацією та мононуклеарною інфільтрацією. Ця ознака відрізняє цей тип загибелі клітин від некрозу кардіоміоцитів при ішемії, коли клітини гинуть у розслабленому стані без помітних скорочень, і пізнього початку кальцифікації, яка називається коагуляційним некрозом [27]. За даними різних досліджень, підвищений рівень тропоніну спостерігався у 5–18,5 % пацієнтів із гострим ішемічним інсультом [18, 28]. Переважна більшість пацієнтів з підвищеним рівнем тропонінів були старшого віку, частіше мали артеріальну гіпертензію, мали підвищений рівень D-димеру, прозапальних цитокінів і знижену функцію нирок (зниження швидкості клубочкової фільтрації), що є одним із патомеханізмів, що призводить до підвищення рівня тропонінів. Крім того, тропонін-позитивні пацієнти мали поганий короткостроковий прогноз [28].

Депресія сегмента ST на ЕКГ була значною мірою пов'язана зі збільшенням високочутливого тропоніну (hs-cTn).

Підвищений hs-cTn теж був пов'язаний із поганим короткостроковим результатом, а також є незалежним предиктором гострого ішемічного інсульту [6, 19]. Вищі його показники асоціюються з тяжчим перебігом ішемічного інсульту [22]. Сучасні настанови щодо лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом рекомендують оцінку серцевого тропоніну в гострий період інсульту [19, 26].

Дослідження рівня N-кінцевого прогормону натрійуретичного пептиду мозку (NT-proBNP)

У низці досліджень рівень NT-proBNP був підвищений майже у двох третин пацієнтів після ішемічного інсульту, досягаючи піку на наступний день після появи симптомів і знижуючись після цього. Підвищені рівні NT-proBNP у плазмі крові незалежно пов'язані з тяжкістю інсульту, поганим функціональним результатом і смертністю після ішемічного інсульту. Монтанер та ін. показали, що рівні натрійуретичного пептиду B-типу (BNP) є незалежними предикторами ранньої смертності та неврологічного погіршення після гострого інсульту, без різниці між ішемічним і геморагічним інсультами. NT-proBNP корелює з оцінкою NIHSS і тяжкістю інсульту, а також позитивно корелює з розміром інфаркту та з модифікованою шкалою Ренкіна (mRS). Наявність фібриляції передсердь асоціюється з підвищеним рівнем NT-proBNP, і рівень NT-proBNP є незалежним фактором ризику кардіоемболічного інсульту [6, 20, 22].

Дослідження рівня C-реактивного білка (СРБ) як маркера активності запальних та імунних реакцій також може бути корисним для виявлення пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком [20, 21].

Дослідження показали, що близько 18–70 % пацієнтів із тяжким перебігом гострого ішемічного інсульту мають ішемічну хворобу серця, незалежно від попереднього серцевого анамнезу [24]. Такі високі показники можна пояснити тим, що фактори ризику серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань подібні [25]. Таким чином, ранній безперервний електрокардіографічний моніторинг і аналіз серцевих біомаркерів є важливими для можливого виявлення пацієнтів із ризиком розвитку гострих серцевих подій, які пов'язані з поганим клінічним неврологічним результатом.

Незважаючи на те, що багато пацієнтів з гострим мозковим інсультом не мають інфаркту міокарда, нові зміни ЕКГ і підвищення рівня біомаркерів можуть свідчити про пошкодження міокарда та підвищений серцево-судинний ризик. Необхідно, щоб ці пацієнти не залишалися непоміченими, проходили детальне кардіологічне обстеження, включно з раннім ехокардіографічним дослідженням, а пацієнтам із групи високого ризику зі змінами біомаркерів, ЕКГ та ехокардіограми слід розглянути можливість проведення КТ-коронарної ангіографії, магнітно-резонансної томографії серця або коронарної ангіографії для виключення ішемічної хвороби серця [6].

Отже, взаємодія між мозком і серцем залишається актуальним питанням сучасної медицини, що потребує подальшого вивчення, пильної уваги лікарів, оскільки кардіальні зміни при інсульті погіршують загальний стан пацієнтів та негативно впливають на подальший прогноз пацієнтів з інсультом.

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

Список літератури

1. Негрич Т.І., Боженко Н.Л., Матвієнко Ю.О. Ішемічний інсульт: вторинна стаціонарна допомога. Навчальний посібник (для студ. мед. факультету вищих навчальних закладів другого (магістерського) рівня вищої освіти, лікарів-інтернів неврологів, неврологів, лікарів сімейної медицини). Львів, 2019. 160 с.
2. Building a stroke agenda for Ukraine: situation analysis 2021. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. WHO/EURO:2022-5641-45406-64977.
3. Valery L Feigin, Mayowa O Owolabi. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization — Lancet Neurology Commission. *Lancet Neurol.* 2023 October 9;22:1160-1206.
4. Stephen JX Murphy, David J Werring. Stroke: causes and clinical features. *Medicine.* 2020 Sep;48(9): 561-566. doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.06.002.
5. Sergiy Stadnik. Cerebrocardial syndrome in ischemic stroke. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences Vol. 2022. 66 No. 1.* doi: 10.25040/ntsh2022.01.09.
6. Mihalovic M, Tousek P. Myocardial Injury after Stroke. *J. Clin. Med.* 2022;11:2. doi: 10.3390%2Fjcm11010002.
7. Jungehülsing G, Endres M. *Komplikationen und Folgeerkrankungen nach Schlaganfall.*, ed. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme. 2015; 216 s. doi: 10.1055/b-003-124634.
8. Denise Battaglini, Chiara Robba, Adriana Lopes da Silva et al. Brain-heart interaction after acute ischemic stroke. *Critical Care.* 2020;24:163. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02885-8>.
9. Gunnoo T, Hasan N, Khan MS et al. Quantifying the risk of heart disease following acute ischaemic stroke: a meta-analysis of over 50 000 participants. *BMJ Open.* 2016;6:e009535. Doi: 10.1136/bmjopen-2015-009535.
10. Calandra-Buonaura G, Dampney RAL, Cortelli P. 2016 Brain — heart interactions. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences.* 2016;374(2067). <http://dx.doi.org/10.1098/rsta.2015.0181>.
11. Amanda J, Paul G, Susan DS. Cortisol levels and the severity and outcomes of acute stroke: a systematic review. *J Neurol.* 2014 March;261(3):533-545. Doi: 10.1007/s00415-013-7231-5.
12. Hrishu AP, Lionel KR, Prathapadas U. Head Rules Over the Heart: Cardiac Manifestations of Cerebral Disorders. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(7):329-335. doi: 10.5005/jip-journals-10071-23208.
13. Ardell JL, Andresen MC, Armour JA et al. Translational neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects. *J Physiol.* 2016 Jul 15;594(14):3877-3909. doi: 10.1113/JP271869.
14. Britta W, Matthias K, Catherine S. Structural imaging biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy. *Brain.* 2015 Oct;138(10):2907-2919. doi: 10.1093/brain/awv233.
15. Gopinath R, Ayya S. Neurogenic stress cardiomyopathy: what do we need to know. *Ann Card Anaesth.* 2018;21:228. doi: 10.4103/aca.ACA_176_17.
16. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5:1-22. doi: 10.1038/s41572-018-0051-2.
17. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A et al. High Prevalence of Atrial Fibrillation Among Patients With Ischemic Stroke. *Stroke.* 2014;45:2599-2605. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006070.
18. Mochmann H-C, Scheitz J, Petzold GC et al. Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin. *Circulation.* 2016;133:1264-1271. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018547.
19. He L, Wang J, Dong W. The clinical prognostic significance of hs-cTnT elevation in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2018;18(1):118. doi: 10.1186/s12883-018-1121-5.
20. Bunevicius A, Kazlauskas H, Raskauskiene N et al. Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Inteleukin-6 in Predicting a Poor Outcome after a Stroke. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22:365-372. doi: 10.1159/000381218.
21. Curry SJ, Krist AH, Owens DK et al. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2018;320:272-280. doi: 10.1001/jama.2018.8359.
22. Abdi S, Oveis-Gharan S et al. Elevated troponin T after acute ischemic stroke: Association with severity and location of infarctin. *Iran J Neurol.* 2015;14(1):35-40.
23. Samary CS, Pelosi P, et al. Immunomodulation after ischemic stroke: potential mechanisms and implications for therapy. *Crit Care.* 2016;20:391. doi: 10.1186/s13054-017-1834-7.
24. Bhatia R, Sharma G, Patel C et al. Coronary artery disease in patients with ischemic stroke and TIA. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(12):104400. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104400>.
25. Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:282-290. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30002-9.
26. Jung S, Meinel T, Mattle H und andere. Stroke Richtlinien des Berner Stroke Netzwerks. *Stroke-Team Bern.* Version 2024.
27. Aleksey M. Chaulin. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 2. *Life.* 2021;11(11):1175. <https://doi.org/10.3390/life11111175>.
28. Cui Y, Ren H, Lee C et al. Characteristics of elevated cardiac troponin I in patients with acute ischemic stroke. *J Geriatr Cardiol.* 2017 Jun;14(6):401-406. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.06.001.

Отримано/Received 02.02.2024

Рецензовано/Revised 12.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.02.2024 ■

Information about authors

Maryna Trishchynska, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Head of the Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; phone: +380 (67) 749-52-57; Communal non-commercial enterprise of the Kyiv regional council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

Nataliia Inhula, PhD, Neuropathologist, Head of the Stroke Center, Communal non-commercial enterprise of the Kyiv regional council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: omo-kokl@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1706-9875>

Ivan Bihun, PhD-student, specialty "nervous diseases", Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: office@nuozu.edu.ua; Neuropathologist, Communal non-commercial enterprise of the Kyiv regional council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0001-5836-7986>

Anastasiia Sheremet, Neuropathologist, Communal non-commercial enterprise of the Kyiv regional council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: omo-kokl@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0002-2592-5934>

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. Trishchynska^{1, 2}, N.I. Inhula², I.Yu. Bihun^{1, 2}, A.Ye. Sheremet²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Communal Non-Commercial Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

Brain-heart interaction in acute stroke

Abstract. The article highlights the main pathophysiological mechanisms of cardiovascular disorders in acute cerebral stroke, which include dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, disorders of autonomic regulation of cardiac activity, immune response, and deterioration in the cardiovascular system in case of existing structural, organic lesions of the heart and blood vessels, which in turn can exacerbate the development of cerebral damage. Literature data on clinical, electrophysiological, and biochemical changes in the cardiovascular system in stroke are presented, in particular, depending on the area of brain damage. Attention is fo-

cused on possible hemodynamic disturbances, electrocardiographic changes in the heart, increased levels of cardiac troponins, brain natriuretic peptide, and C-reactive protein. Complications that arise in this category of patients are of great clinical importance and significantly affect the course of the disease and further prognosis, which requires close attention not only from neurologists but also from doctors of related specialties.

Keywords: acute cerebral stroke; cardiac disorders; autonomic nervous system; electrocardiography; cardiac troponin; natriuretic peptide; C-reactive protein

УДК 616.831-002-08-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1056>

Кирилова Л.Г.¹, Мірошников О.О.¹, Юзва О.О.¹, Бадюк В.М.², Доленко О.О.², Бондаренко Ю.М.¹
¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,
м. Київ, Україна
²Лабораторія генетичного аналізу ТОВ «Ультрагеном», м. Київ, Україна

Розвиткові та епілептиформні енцефалопатії в дітей: клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики

Резюме. Мета: проаналізувати клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики дітей раннього віку з епілептичними й розвитковими енцефалопатіями і визначити предиктори ризику розвитку розладів аутистичного спектра (РАС) у дітей даної групи з метою формування когорти дітей, які потребують динамічного спостереження і раннього втручання. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 38 дітей віком 0–3 роки з епілептиформними й розвитковими енцефалопатіями. Обстеження включало оцінку неврологічного статусу, збір анамнезу, оцінку семіології та визначення типу нападів, оцінку розвитку і скринінг розладів аутистичного спектра у віці 18 і 24 міс., відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію головного мозку, скринінг на патогенні варіанти шляхом повноекзомного секвенування. **Результати.** Особливістю даної групи розладів є наявність безсудомних, часто клінічно нерозпізнаних епілептичних нападів, які проявляються персистуючою фокальною (60,5 %) або генералізованою (31,6 %) активністю із середнім (55,3 %) або високим (15,8 %) індексом спайк-хвильової активності під час стадії повільного сну та амплітудним акцентом над лобними (52,6 %) або скроневими (28,9 %) ділянками мозку. Структурні зміни головного мозку за даними магнітно-резонансної томографії виявлені в 91,1 % дітей, у тому числі вогнищеві або дифузні зміни білої речовини головного мозку — у 36,8 %, гіпоплазія мозолистого тіла — у 21,1 %, атрофічні зміни кори головного мозку відзначалися в 15,8 %, уроджені вади розвитку головного мозку — у 13,2 %. В обстежених дітей з початком нападів на першому році життя було виявлено патогенні варіанти 35 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за синтез і репарацію ДНК і РНК (28,9 %) та активність внутрішньоклітинних ферментів, — 8 дітей (21,1 %). Частка дітей, які мали загальну затримку розвитку у віці 24 міс., становила 11,9 %, а тих, які мали когнітивні порушення, — 34,2 %. **Висновки.** Показано, що в дітей з наявністю в анамнезі генералізованих тоніко-клонічних нападів ($RR = 2,13$) виявлено високий ризик розвитку РАС у 24 міс. Встановлено позитивний зв'язок між наявністю в дітей мутацій у генах, що відповідають за синтез і репарацію ДНК ($RR = 1,88$), і підвищеним ризиком розвитку РАС у віці 24 міс. (90,9 % дітей).

Ключові слова: діти; орфанні хвороби; епілептичні, епілептиформні й розвиткові енцефалопатії; розлади аутистичного спектра; когнітивні й поведінкові розлади; епілепсія; генетичні мутації; секвенування наступного покоління; електроенцефалографія; магнітно-резонансна томографія

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Мірошников Олександр Олександрович, кандидат медичних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник, учений секретар, відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: a.mirosh@ukr.net; тел.: +380 (63) 898-02-24

For correspondence: Oleksandr Miroshnykov, PhD, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Learned Secretary, Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380 (63) 898-02-24

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

Вступ

Термін «епілептична і розвиткова енцефалопатія» є досить новим, він упроваджений для позначення розладів, при яких негативний вплив на когнітивні функції дитини спричиняють часті епілептичні напади й міжіктальна епілептиформна активність, а також безпосередньо ті патогенетичні порушення, які призводять до розвитку нападів. Більшість епілептичних і розвиткових енцефалопатій мають генетичну етіологію та починаються в ранньому дитинстві [1, 2].

Згідно з класифікацією епілептичних синдромів новонароджених і дітей, запропонованою ILAE, усі епілептичні синдроми поділяються на дві великі групи [3]:

1) самообмежувальні епілептичні синдроми (self-limited epilepsy syndromes), для яких характерні спонтанна ремісія та відсутність негативного впливу на розвиток дитини;

2) епілептичні й розвиткові енцефалопатії (EPE; developmental and epileptic encephalopathies) — розлади, для яких характерні порушення розвитку внаслідок безпосереднього впливу етіологічного фактора незалежно від впливу епілептиформної активності й епілептичних нападів.

На відміну від самообмежувальних епілептичних синдромів епілептичні енцефалопатії характеризуються відсутністю спонтанної ремісії, наявністю частих фармакорезистентних нападів у поєднанні з руйнівною міжіктальною активністю на електроенцефалограмі (ЕЕГ) і затримкою або регресом розвитку. Більшість епілептичних синдромів зі специфічною етіологією, що виникають у немовлят або в ранньому дитячому віці, являють собою саме епілептичні й розвиткові енцефалопатії [4, 5].

Окремі дослідники вважають, що, крім епілептичних синдромів із частими нападами, критеріям епілептичних енцефалопатій також відповідають атипова доброякісна фокальна дитяча епілепсія з центральнo-скронеvими спайками (атипова роландична епілепсія), а також розлади аутистичного спектра (РАС) з епілептиформними змінами на ЕЕГ [5, 6]. Ці епілептичні синдроми поряд із синдромом Ландау — Клефнера та епілепсією з продовженою спайк-хвильовою активністю в стадію повільного сну (CSWS) вважаються епілептиформними або безсудомними енцефалопатіями [6, 7]. На сьогодні накопичено значну кількість доказів того, що міжіктальна епілептиформна активність на ЕЕГ може сприяти розвитку порушень когнітивних і мовленнєвих функцій, формуванню симптомокомплексу РАС та інших порушень нейророзвитку [9–11].

Сучасні уявлення про патогенез епілептичних і розвиткових енцефалопатій є такими: на фоні генетичних мутацій, що мають безпосередній негативний вплив на розвиток мозку (розвиткова енцефалопатія), розвиваються структурні й метаболічні порушення в мозку, що сприяють появі рефрактерних епілептичних нападів. У свою чергу, епілептичні напади чинять додатковий негативний вплив на розвиток нервової системи (епілептична енцефало-

патія) у поєднанні з негативним впливом агресивної епілептиформної активності (епілептиформна енцефалопатія) [12–15].

В існуючій науковій літературі феномен безсудомних епілептиформних і розвиткових енцефалопатій залишається недостатньо висвітленим. Залишаються дискусійними питання взаємозв'язку між епілептиформними й розвитковими енцефалопатіями та формуванням розладів нейророзвитку, зокрема РАС, практично відсутні дослідження особливостей стану нервової системи в даній когорти дітей. Вищезазначене обумовило актуальність проведеного дослідження, яке є частиною науково-дослідної роботи «Клініко-діагностичне обстеження дітей раннього віку з генетично-обумовленими формами ранніх епілептичних енцефалопатій і розладами нейророзвитку» (номер державної реєстрації 0119U000146), що виконується у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (керівник — проф. Л.Г. Кирилова). Дослідження було схвалено комісією з біоетики та деонтології при ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 4 від 15.04.2021).

Мета дослідження: проаналізувати клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики дітей раннього віку з епілептичними й розвитковими енцефалопатіями і визначити предиктори ризику розвитку розладів аутистичного спектра в дітей даної групи з метою формування когорти дітей, які потребують динамічного спостереження і раннього втручання.

Матеріали та методи

Проведено комплексне клініко-нейрофізіологічне і генетичне обстеження 38 дітей віком від 1 міс. до 3 років з ЕРЕ. Серед обстежених дітей були 21 (55,3 %) хлопчик і 17 (44,7 %) дівчаток.

У всіх дітей було ідентифіковано патогенні варіанти в генах, пов'язаних з розвитком ЕРЕ, за допомогою методу секвенування наступного покоління (next-generation sequencing).

Обстеження включало оцінку неврологічного статусу, збір анамнезу, оцінку сім'їології та визначення типу нападів, оцінку розвитку і скринінг РАС у віці 18 і 24 міс., відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку.

Психодіагностичне обстеження дітей проводилось шляхом застосування методики Childhood Autism Rating Scale (CARS — рейтингова шкала аутизму в дітей).

Геномну ДНК було виділено зі зразків периферичної крові дітей стандартним способом. Усім дітям було проведено скринінг на патогенні варіанти шляхом повноекзомного секвенування (лабораторія ТОВ «Ультрагеном», м. Київ).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програми Microsoft Excel 2007. Застосовувались такі статистичні методи: розрахунок

відносного ризику (RR) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ), критерію χ^2 Пірсона з поправкою Єйтса для чотирипольних таблиць з 95% ДІ ($p < 0,05$).

Результати

В обстежених дітей з епілептиформними й розвивковими енцефалопатіями було виявлено патогенні варіанти 35 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів ARID1A та NEXMIF. Усі інші виявлені патогенні варіанти генів зустрічалися лише по одному разу (рис. 1).

Гени, у яких були виявлені патогенні варіанти, були розподілені за функціям білків, які вони кодують:

1) гени, що впливають на синапси, нейротрансмітери і рецептори — 5 дітей (JMJD1C — 2 дитини, CHRNA2 — 1, IQSEC2 — 1, SHANK3 — 1);

2) гени, що впливають на сигнальну трансдукцію, взаємодію між клітинами і внутрішньоклітинні сигнальні системи — 4 дитини (NF1 — 1; NPHP1 — 1, DLL1 — 1, DYRK1A — 1);

3) гени, що впливають на іонні канали, — 1 дитина (CHRNA2 — 1);

4) гени, що впливають на синтез, транскрипцію та репарацію ДНК і РНК, — 11 дітей (ARID1A — 3 дитини; MIR548P/ST8SIA4 — 1, CREBBP — 1, CAMTA1 — 1, FMR1 — 1, KDM5C — 1, ARID1B — 1, MEF2C — 1, SON — 1);

5) гени, що впливають на органели і внутрішньоклітинні мембрани, — 6 дітей (NRAS — 1, MALL — 1, EMC1 — 1, FLNA — 1, ACTB — 1, ANK3 — 1);

6) гени, що впливають на ріст і розвиток нейронів, — 5 дітей (NEXMIF — 1, KIF1A — 1, PPP2R5D — 1, RERE — 1, WHSCR1 — 1);

7) гени, що кодують внутрішньоклітинні ферменти, — 8 дітей (PANK2, ARSA, GATM, PUS3, KAT6A, ASPA, ADSL, PLAA).

Отже, у дітей з ЕРЕ переважали патогенні варіанти генів, які впливають на синтез і репарацію ДНК і РНК, — 11 дітей (28,9 %), активність внутрішньоклітинних ферментів — 8 дітей (21,1 %), структуру органел і внутрішньоклітинні мембрани — 6 дітей (15,8 %). Лише в 1 дитини в даній групі відзначалась мутація гена, відповідального за роботу іонних каналів, а саме гена CHRNA2.

Усього в обстежених дітей виявлено наступні патогенні варіанти генів: 27 (67,5 %) — точкові місенс-мутації, 6 (15,0 %) — делеції і 5 (12,5 %) — дуплікації.

В одній дитини виявлено патогенну мутацію типу INDEL у гені ARID1A (NM_006015.6): c.5693del (p.Pro1898HisfsTer25) з порушенням рамки зчитування (frameshift), наявну в базі ClinVar. Дана мутація поєднувалась у тій самій дитини з делецією гена ARID1A (NM_003482.4 (KMT2D):c.1940del (p.Pro647fs), тобто в дитини відзначалися дві делеції гена в компунд-гетерозиготному стані, відповідальні за розвиток синдрому Коффіна — Сірса (OMIM: 614607).

У 92,1 % обстежених дітей в анамнезі було 2 і більше епілептичних напади (середній вік дебюту нападів — 22,6 міс.). З них у 60,0 % напади вперше виникали у

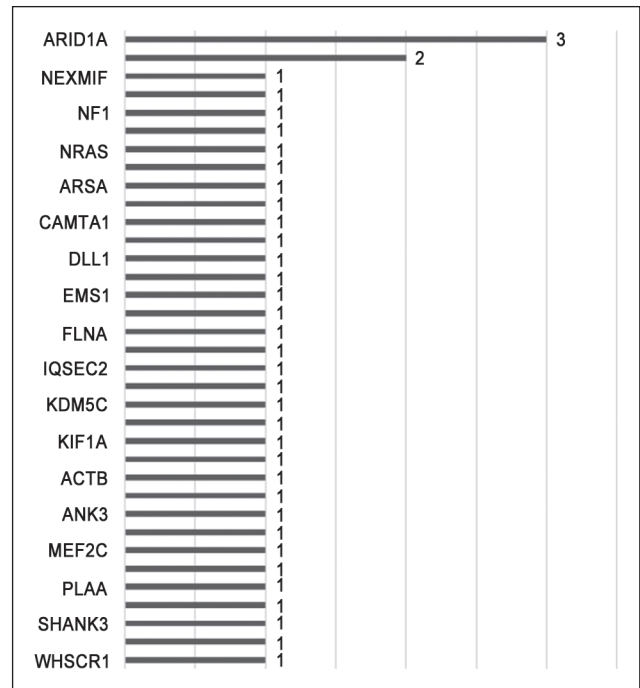


Рисунок 1. Розподіл дітей з ЕРЕ за виявленими патогенними варіантами генів (абсолютне число)

віці після 24 міс., у 22,8 % — у віці від 12 до 24 міс. і в 17,2 % — у віці до 12 міс. У 42,8 % дітей відзначалися неонатальні судоми в анамнезі. Середній вік перших проявів затримки психоемоційного розвитку становив 12,6 міс.

За типом епілептичних нападів обстежені діти були розподілені таким чином: генералізовані тоніко-клонічні (ГТКЛ) напади — 16 дітей (42,1 %), фокальні напади — 13 дітей (34,2 %), міоклонічні — 5 дітей (13,2 %), абсанси — 3 дитини (7,9 %). У 6 дітей (15,8 %) напади в анамнезі були відсутніми.

За встановленим діагнозом обстежені діти були розподілені таким чином: розвивкова енцефалопатія з інтелектуальною недостатністю — 10 дітей (26,3 %); специфічні генетичні синдроми — 10 дітей (26,3 %) (синдром Коффіна — Сірса — 3 дитини (7,9 %), синдроми Барайтсера — Вінтера, Рубінштейна — Тейбі, Мартіна — Белла, Фелан — Мак-Дермід, Вольфа — Хіршхорна і Чжу — Такіто — Такенучі — Кім, синдром мікрodelеції 2q13 — по 1 дитині); епілептиформна енцефалопатія з проявами РАС — 7 дітей (18,4 %); нейрометаболічна ЕРЕ — 5 дітей (13,2 %); ЕРЕ з атактичним синдромом — 2 дитини (5,3 %); ЕРЕ з гетеротопією сірої речовини — 2 дитини (5,3 %), факоматози — 2 дитини (5,3 %).

За даними відео-ЕЕГ-моніторингу під час нічного сну було виявлено такі міжіктальні зміни на ЕЕГ: фокальні епілептиформні зміни — 23 дитини (60,5 %), генералізована епілептиформна активність — 12 дітей (31,6 %), мультифокальні зміни — 1 дитина (2,6 %). Приклад іктальної епілептиформної активності подано на рис. 2.

Домінуюча локалізація епілептиформних змін на ЕЕГ у дітей була такою: лобні частки мозку — 20 дітей

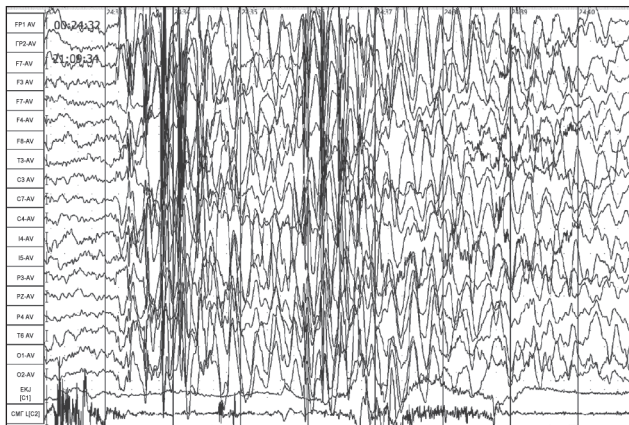


Рисунок 2. Фрагмент ЕЕГ дівчинки 2 р. з епілептиформною енцефалопатією, обумовленою патогенним варіантом гена EMC1. Епілептиформна активність: у періоді неспанння — у вигляді генералізованих білатерально-синхронних розрядів комплексів «поліспайк» — повільна хвиля» амплітудою до 1000 мкВ, що клінічно синхронно супроводжувались частим повторюваним посмикуванням повік у поєднанні із застиганням погляду, зупинкою діяльності (міоклонії повік з абсансами)

(52,6 %) (ліва лобна частка — 8 дітей (21,1 %), права лобна частка — 7 дітей (18,4 %), біфронтальна локалізація — 5 дітей (13,2 %)); скроневі частки — 13 дітей (28,9 %) (ліва скронева частка — 2 дитини (5,3 %), права скронева — 6 дітей (15,8 %), бітемпоральна локалізація — 2 дитини (5,3 %), центрально-скроневі ділянки — 3 дитини (7,9 %)); тім'яні частки — 4 дитини (10,5 %) (ліва тім'яна — 1 дитина (2,6 %); права тім'яна — 2 дитини (5,3 %), центрально-тім'яні ділянки — 1 дитина (2,6 %)).

За показником індексу спайк-хвильової активності (SWI) у стадії повільного сну всі обстежені діти були розподілені на три групи:

- 1) SWI < 50 % — 11 дітей (28,9 %);
- 2) SWI від 50 до 85 % — 21 дитина (55,3 %);
- 3) SWI > 85 % — 6 дітей (15,8 %).

В обстежених дітей були виявлені такі зміни головного мозку за даними МРТ. Дифузні зміни в білій ре-

човині виявлено в 3 дітей (7,9 %). Вогнищеві зміни в білій речовині головного мозку відзначалися в 11 дітей (28,9 %). Атрофічні зміни кори головного мозку відзначалися в 6 (15,8 %) дітей. Гіпоплазію мозолистого тіла ідентифіковано у 8 дітей (21,1 %). Гіпоплазія мозочка відзначалася в 5 (13,2 %) дітей. Уроджені вади розвитку головного мозку виявлені в 5 дітей (13,2 %). Розширення субарахноїдальних просторів відзначалося у 2 дітей (5,3 %), а розширення бічних шлуночків — у 3 дітей (7,9 %).

Вогнищеві зміни в сірій речовині у вигляді вогнищ гліозу в лобних частках відзначалися у 2 дітей (5,3 %). У 2 дітей (5,3 %) виявлено прояви факоматозу, серед них в 1 дитини (2,6 %) відзначалися прояви меланочитарної інфільтрації м'якої оболонки в рамках нейрошкірного меланозу і в 1 дитини (2,6 %) — ознаки ураження базальних гангліїв, характерні для нейрофіброматозу 1-го типу, так звані яскраві об'єкти (bright objects).

Загальна поширеність структурних змін головного мозку становила 92,1 % (35 дітей). У 3 дітей (7,9 %) МРТ головного мозку відхилень не виявило.

Неврологічний огляд з метою оцінки статокінетичного і психомовленнєвого розвитку і скринінг симптомів PAC проводилися двічі — у віці 18 і 24 місяці. Дані неврологічного огляду і скринінгу PAC наведені в табл. 1.

Встановлено, що частота симптомів PAC у віці 18 міс. становила 68,4 % і зменшилась до 60,5 % у віці 24 міс. ($p > 0,05$). Частота загальної затримки розвитку становила 39,5 % у віці 18 міс., однак зменшилася до 11,1 % у віці 24 міс., що можна пояснити своєчасною діагностикою ЕРЕ в обстежених дітей і раннім початком антиконвульсивної терапії та реабілітації. Також в обстежених дітей зберігалася висока частота затримки мовленнєвого розвитку (50 %) і когнітивних порушень (34,2 %) у віці 24 місяці.

Виявлено позитивний причинно-наслідковий зв'язок між розвитком у дітей проявів PAC у 24 міс. і наявністю в анамнезі генералізованих тоніко-клонічних нападів (RR = 2,13) (табл. 2).

Проведено визначення відносного ризику розвитку PAC у віці 24 міс. залежно від функцій генів, мутації

Таблиця 1. Результати неврологічного огляду і скринінгу PAC в обстежених дітей з ЕРЕ у віці 18 і 24 міс.

Психоневрологічні розлади	Кількість дітей, n (%)		P Value	χ^2
	18 місяців	24 місяці		
PAC	26 (68,4)	23 (60,5)	0,63	0,23
Загальна затримка розвитку	15 (39,5)	8 (11,1)	0,12	2,24*
Когнітивний дефіцит	13 (34,2)	13 (34,2)	—	—
Затримка мовленнєвого розвитку	12 (31,6)	19 (50,0)	0,37	0,79
Гіперактивність і дефіцит уваги	14 (36,8)	8 (11,1)	0,21	1,59
Атаксія	6 (15,8)	5 (13,2)	0,51	0,431
Спастичність	2 (5,3)	2 (5,3)	—	—
Мікроцефалія	2 (5,3)	2 (5,3)	—	—

яких викликали розвиток ЕРЕ (табл. 3). Встановлено позитивний зв'язок з наявністю в дитини мутацій генів, що відповідають за синтез і репарацію ДНК ($RR = 1,88$). У даній групі в 90,9 % дітей відзначалися прояви РАС у віці 24 міс.

Отже, нами встановлено взаємозв'язок між наявністю патогенних варіантів генів, що впливають на синтез і репарацію ДНК і РНК, і підвищенням ризику розвитку РАС. Уперше на ролі генів, що контролюють синтез і репарацію ДНК і РНК, у розвитку епілептичних і розвиткових енцефалопатій наголошено у 2019 р. [16].

Відомо, що підтримка цілісності ДНК має вирішальне значення для всіх типів клітин, але нейрони є особливо чутливими до мутацій у генах, відповідальних за відновлення ДНК, які призводять як до розладів нейророзвитку, так і до нейродегенеративних захворювань [17]. Зокрема, описано автосомно-рецесивне захворювання, що характеризується мікроцефалією, рефрактерними епілептичними нападами і затримкою розвитку внаслідок мутації в гені PNKP. На відміну від інших дефектів репарації ДНК мутації PNKP призводять до розвитку тяжких рефрактерних епілептичних нападів [18].

Згідно з даними досліджень, порушення функції генів, які контролюють клітинний цикл і відновлення ДНК, таких як RB, BRCA1/2 і PTEN, зустрічаються при деяких формах онкологічних захворювань, при цьому

клінічні прояви мутації залежать від епігенетичних факторів, таких як гіпо- або гіперметилування генів [19]. Зокрема, мутації гена PTEN відповідальні за розвиток розладів аутистичного спектра, а також гамартом і пухлин різної локалізації (PTEN hamartoma tumor syndrome) [20].

Генетичний ландшафт епілептичних енцефалопатій з активацією епілептиформної активності під час стадії повільного сну (синдрому CSWS та Ландау — Клефнера) є надзвичайно різноманітним і включає порушення таких генів, як GRIN2A, CNKSR2, ZEB2, KCNA2, KCNQ2, CNKSR2, FRRS1, делецію 17q21.3 і багато інших [21, 22].

Висновки

Епілептиформні й розвиткові енцефалопатії є генетично неоднорідною групою розладів, які характеризуються наявністю затримки психоемоційного розвитку задовго (середній вік перших проявів затримки — 12,6 міс.) до дебюту епілептичних нападів (середній вік дебюту — 22,6 міс.). Особливістю даної групи розладів є наявність безсудомних, часто нерозпізнаних клінічно епілептичних нападів, які проявляються персистуючою фокальною (60,5 %) або генералізованою (31,6 %) активністю із середнім (55,3 %) або високим (15,8 %) індексом спайк-хвильової активності під час стадії повільного сну і амплітудним акцентом над лобними (52,6 %) або скроневидами (28,9 %) ділянками мозку.

Таблиця 2. Відносний ризик розвитку РАС у віці 24 міс. у дітей з епілептиформними й розвитковими енцефалопатіями залежно від типу епілептичних нападів

Домінуючий вид нападів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 міс.		Відносний ризик	Нижня межа 95% ДІ	Верхня межа 95% ДІ
		n	%			
Міоклонічні	5	2	40,0	0,62	0,21	1,89
Фокальні	13	6	46,2	0,67	0,35	1,29
ГТКЛ	16	14	87,5	2,13*	1,25	3,65
Абсанси	3	1	33,3	0,53	0,11	2,68

Примітка: * — відносний ризик статистично значимий ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Відносний ризик розвитку РАС у дітей з епілептиформними і розвитковими енцефалопатіями залежно від функцій порушених генів

Домінуючий вид нападів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 міс.		Відносний ризик	Нижня межа 95% ДІ	Верхня межа 95% ДІ
		n	%			
Синапси, нейротрансмітери, рецептори	5	3	60,0	0,62	0,20	1,89
Внутрішньоклітинний сигналінг	4	2	50,0	0,81	0,29	2,23
Іонні канали	1	0	0	—	—	—
Синтез і репарація ДНК і РНК	11	10	90,9	1,88*	1,22	2,91
Органели і внутрішньоклітинні мембрани	6	2	33,3	0,51	0,15	1,62
Ріст і розвиток нейронів	5	3	60,0	0,62	0,20	1,89
Внутрішньоклітинні ферменти	8	3	37,5	0,56	0,22	1,43

Примітка: * — відносний ризик статистично значимий ($p < 0,05$).

Структурні зміни головного мозку за даними МРТ виявлені в 91,1 % дітей, у тому числі вогнищеві або дифузні зміни білої речовини головного мозку — у 36,8 %, гіпоплазія мозолистого тіла — у 21,1 %, атрофічні зміни кори головного мозку відзначалися в 15,8 %, уроджені вади розвитку головного мозку — в 13,2 %.

В обстежених дітей з початком нападів на першому році життя було виявлено патогенні варіанти 35 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за синтез і репарацію ДНК і РНК (28,9 %) та активність внутрішньоклітинних ферментів — 8 дітей (21,1 %).

Частка дітей, які мали загальну затримку розвитку у віці 24 міс., становила 11,9 %, а тих, які мали когнітивні порушення, — 34,2 %. У дітей з наявністю в анамнезі ГТКЛ нападів (RR = 2,13) виявлено високий ризик розвитку РАС у 24 міс. Встановлено позитивний зв'язок між наявністю в дітей мутацій у генах, що відповідають за синтез і репарацію ДНК (RR = 1,88), і підвищеним ризиком розвитку РАС у віці 24 міс. (90,9 % дітей).

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

Етичні норми. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Інформована згода. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Список літератури

- Raga S, Specchio N, Rheims S, Wilmschurst JM. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*. 2021;23(1):40-52. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1244>.
- Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain*. 2021;144(1):32-43. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa371>.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmschurst JM, Specchio N, Riney K et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-1397. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>.
- Swanson LC, Ahmed R. Epilepsy Syndromes: Current Classifications and Future Directions. *Neurosurgery clinics of North America*. 2022;33(1):113-134. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2021.09.009>.
- Takeoka M. Epileptic and Epileptiform encephalopathies: background, pathophysiology, etiology. <https://emedicine.medscape.com/article/1179970-overview>.
- Singhal NS, Sullivan JE. Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions. *ISRN Neurology*. 2014. 2014. 619079. <https://doi.org/10.1155/2014/619079>.

8. Garcia-Ramos C, Jackson DC, Lin JJ, Dabbs K, Jones JE, Hsu DA et al. Cognition and brain development in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 2015;56(10):1615-1622. <https://doi.org/10.1111/epi.13125>.

9. Neri ML, Guimarães CA, Oliveira EP, Duran MH, Medeiros LL, Montenegro MA et al. Neuropsychological assessment of children with rolandic epilepsy: executive functions. *Epilepsy & Behavior*. 2012;24(4):403-407. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.04.131>.

10. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 1). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. Т. 16. № 4. С. 37-42. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2020_16_4_9.

11. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 2). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. 16(5). 48-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.16.5.2020.209252>.

12. Symonds JD, Elliot KS, Shetty J, Armstrong M, Brunklaus A, Cutcutache I et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*. 2021;144:2879-91.

13. Howell KB, Freeman JL, Mackay MT, Fahey MC, Archer J, Berkovic SF et al. The severe epilepsy syndromes of infancy: a population-based study. *Epilepsia*. 2021;62:358-70.

14. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev*. 2011;33:213-20.

15. Olson HE, Kelly M, LaCourse CM, Pinsky R, Tambunan D, Shain C et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol*. 2017;81:419-429.

16. Nashabat M, Al Qahtani XS, Almakdub S, Altwajiri W, Ba-Armah DM, Hundallah K. et al. The landscape of early infantile epileptic encephalopathy in a consanguineous population. *Seizure*. 2019;69:154-172. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.04.018>.

17. McKinnon PJ. DNA repair deficiency and neurological disease. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:100-112.

18. Shen J, Gilmore EC, Marshall CA, Haddadin M, Reynolds JJ, Eyaid W et al. Mutations in PNKP cause microcephaly, seizures and defects in DNA repair. *Nature Genetics*. 2010;42(3):245-249. <https://doi.org/10.1038/ng.526>.

19. Chen T, Giri M, Xia Z, Subedi YN, Li Y. Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017;13:1841-1859. <https://doi.org/10.2147/NDT.S142032>.

20. Yehia L, Keel E, Eng C. The Clinical Spectrum of PTEN Mutations. *Annual review of medicine*. 2020;71:103-116. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052218-125823>.

21. Mir A, Amer F, Ali M, Alotaibi W, Alotaibi M, Hedaithy A et al. Continuous Spikes and Waves During Sleep (CSWS), Severe Epileptic Encephalopathy, and Choreoathetosis due to Mutations in FRRS1L. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2023;54(5):526-533. <https://doi.org/10.1177/15500594221112508>.

22. Freibauer AE, Ramachandran Nair R, Jain P, Jones KC, Whitney R. The genetic landscape of developmental and epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep. *Seizure*. 2023;110:119-125. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.06.017>.

Отримано/Received 07.02.2024

Рецензовано/Revised 17.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2024 ■

Information about authors

Lyudmyla Kyrylova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>

Oleksandr Miroshnykov, PhD, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Learned Secretary, Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380(63)8980224; <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

Oleksandr Yuzva, PhD, Pediatric Neurologist, Junior Research Fellow, Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>

Viktoria Badiuk, PhD, Associate Professor, Chief Biologist, genetic laboratory ULTRAGENOM LLC, Kyiv, Ukraine; e-mail: uultragenom@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-8014-3436>

Oleksii Dolenko, Psychiatrist, Director of the genetic laboratory ULTRAGENOM LLC, Kyiv, Ukraine; e-mail: uultragenom@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7508-3160>

Yurii Bondarenko, PhD, Pathologist, Senior Research Fellow, Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0635-3969>

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.

Ethical norms. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Bioethics and Deontology Commission of the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Informed consent. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

L.H. Kyrylova¹, O.O. Miroshnykov¹, O.O. Yuzva¹, V.M. Badiuk², O.O. Dolenko², Yu.M. Bondarenko¹

¹State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Genetic Laboratory Ultragenom LLC, Kyiv, Ukraine

Developmental and epileptic encephalopathies in children: clinical, neurophysiological, neuroimaging and genetic characteristics

Abstract. Background. The purpose of the study to analyze the clinical, neurophysiological, neuroimaging and genetic characteristics of young children with developmental and epileptic encephalopathy and to determine risk predictors for the development of autism spectrum disorders, with the aim of forming a cohort of children in need of dynamic monitoring and early intervention.

Materials and methods. Thirty-eight children aged 0–3 years with developmental and epileptic encephalopathy were included in the study. The examination included assessment of neurological status, history taking, assessment of semiology and determination of seizure type, assessment of development and screening for autism spectrum disorders at the age of 18 and 24 months, video-EEG monitoring during night sleep, magnetic resonance imaging of the brain, screening for pathogenic variants by whole exome sequencing. **Results.** A feature of this group of disorders is the presence of subtle, often unrecognized epileptic seizures, which are manifested by persistent focal (60.5 %) or generalized (31.6 %) activity with medium (55.3 %) or high (15.8 %) index of spike-and-wave activity during the stage of slow sleep and the amplitude emphasis over the frontal (52.6 %) or temporal (28.9 %) lobes. According to magnetic resonance imaging, structural changes in the brain were found in

91.1 % of children, including focal or diffuse changes in the white matter of the brain in 36.8 %, hypoplasia of the corpus callosum in 21.1 %, atrophic changes in the cerebral cortex in 15.8 %, congenital malformations in 13.2 % of cases. Pathogenic variants of 35 different genes were found in the examined children with the onset of seizures during the first year of life. Pathogenic variants of genes responsible for the synthesis and repair of DNA and RNA (28.9 %) and the activity of intracellular enzymes were the most common — 8 cases (21.1 %). The share of children with general developmental delay at the age of 24 months was 11.9 %, and cognitive impairment — 34.2 %. **Conclusions.** It was shown that children with a history of generalized tonic-clonic seizures (RR = 2.13) had a high risk of developing autism spectrum disorders at 24 months. A positive relationship was found between the presence of mutations in genes responsible for DNA synthesis and repair (RR = 1.88) and an increased risk of developing ASD at the age of 24 months (90.9 % of children).

Keywords: children; orphan diseases; developmental and epileptic encephalopathy; autism spectrum disorders; cognitive and behavioral disorders; epilepsy; genetic mutations; next-generation sequencing; electroencephalography; magnetic resonance imaging

UDC 612.621:612.681

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1057>D.M. Khramtsov^{1, 2}, T.M. Muratova³, M.S. Vikarenko^{1, 2}, Yu.M. Vorokhta^{1, 2}¹Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine²Medical Center "Expert Health", Odesa, Ukraine³Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The tools of cognitive creativity assessment

Abstract. Background. The purpose of the study was to assess the occurrence of disorders in the field of cognitive creativity in patients with minimal manifestations of leukoencephalopathy. **Materials and methods.** The study was carried out in the Expert Health Center in 2021–2022. We have examined 43 patients aged 45–60 years who had hyperintense foci in the white matter of the brain on magnetic resonance imaging, meeting Fazekas 1 criteria, and preserved cognitive abilities according to the MMSE and MoCA (≥ 25 and ≥ 26 points, respectively). As a control, 20 people of the same age with Fazekas 0 were examined, including 9 people employed in the creative professions. Additionally, all participants were examined using the Divergent Association Task (DAT). Statistical processing of the obtained results was performed by methods of dispersion and correlation analysis using Statistica 14.1 software (TIBCO, USA). **Results.** The average age of patients in the main group was 53.1 ± 0.3 years, while in the controls, it was 52.6 ± 0.5 years. In patients with signs of minimal microangiopathy of cerebral vessels, the MMSE score was on average 26.4 ± 0.2 points, and MoCA — 27.0 ± 0.3 points, while in the control group, 27.8 ± 0.2 and 28.1 ± 0.3 points, respectively ($p < 0.05$). In the main group, the DAT was on average 59.0 ± 1.3 %, while in the controls, it was 81.9 ± 1.1 % ($Z = 3.8$; $p = 0.0001$). The highest indicators of DAT were found in workers of creative specialties — 85.0 ± 0.9 % ($Z = 2.7$; $p = 0.008$). **Conclusions.** There was demonstrated that 95.0 % of patients with minimal manifestations of leukoencephalopathy caused by microangiopathy had a decrease in creative abilities (DAT 59.0 ± 1.3 vs. 81.9 ± 1.1 %; $Z = 3.8$; $p = 0.0001$). The coefficient of internal agreement of the DAT test was 0.7 with a reproducibility of 85.7 %, which allows recommending the method for use in clinical practice. The method of assessing associative tasks on divergent thinking has a higher sensitivity (97.7 %) than traditional methods of evaluating cognitive abilities at subclinical stages of chronic cerebral blood flow disorders.

Keywords: cognitive creativity; divergent thinking; microangiopathy; diagnosis; semantics

Introduction

One of the evolutionary advantages of a person is creativity, a level of creative giftedness that ensures adaptation to environmental conditions by generating new useful ideas [1–3]. Creativity is an important characteristic of personality and is closely correlated with intellectual abilities in general. In recent years, in the practice of neuropsychologists and neurologists, the term “cognitive creativity” has been used as a characteristic of cognitive processes aimed at solving complex, non-standard problems [4, 5].

Cognitive creativity can be considered the key to success in modern society. It is individuals with a high level of cognitive creativity who determine the ways of technology development, influence art, science, economy, and solving everyday problems [1, 4, 5]. At one time, J.P. Guilford proposed a multifactorial model of the structure of intelligence [6], in which creative thinking encompassed convergent and divergent thinking. As convergent thinking, the author understood the ability to converge with prevailing ways of thinking in order to find a single, correct and ready-made

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Храмцов Денис Миколайович, кандидат медичних наук, лікар-невролог вищої категорії, доцент, кафедра терапевтичних дисциплін, Медичний інститут, Чорноморський національний університет імені Петра Могили, вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003, Україна; e-mail: internist.mk@gmail.com, expert.x2019@gmail.com; керівник Медичного центру «Експерт Хелс», вул. Генерала Ватутіна, 1, м. Одеса, 65007, Україна

For correspondence: Denis Khramtsov, PhD, Neurologist of the Highest Category, Associate Professor, Department of Therapeutic Disciplines, Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University, 68 Desantnykiv street, 10, Mykolaiv, 54003, Ukraine; e-mail: internist.mk@gmail.com, expert.x2019@gmail.com; Head of the Medical Center "Expert Health", General Vatutin str., 1, Odesa, 65007, Ukraine

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

solution to a problem that other people could use. Instead, divergent thinking represents a spontaneous and free form of thought and exemplifies the ability to find many new solutions to an open problem. Currently, divergent thinking itself is recognized as one of the main indicators of a person's creative potential [6, 7].

Other concepts of the functioning of cognitive creativity have been proposed [8–10]. Thus, the Geneplore model describes the creative process as a cyclic movement between the generative and research phases [8]. The generative phase plays a decisive role in behavior, it is aimed at creating ideas of an inventive nature, which differ in varying degrees of creative potential and originality [8, 11]. This stage requires the involvement of available cognitive resources, including memory recovery, mental synthesis, mental transformation, and categorical reduction [1, 2, 11]. In the research phase, the individual uses cognitive and metacognitive processes, such as the search for attributes, conceptual interpretation, formulation of conclusions and hypothesis testing, which in general lead to the verification and practical interpretation of a creative idea for the final realization of a creative result [8, 12].

Innovativeness and originality of thinking are difficult to assess with conventional clinical tools [13–15]. Available psychometric methods are subjective in nature. In general, the quantitative expression of attributes for evaluating creative inventions (elegance, aesthetics, originality, compliance with the challenges of time) seems impossible — most researchers rely on descriptive qualitative characteristics [13].

Creativity can be measured by testing and non-testing methods. Testing methods include creative tests for problem perception, attitude and thinking [13, 14]. Among the available creativity tests, two versions of Torrance test of creative thinking are most often used — figurative and verbal (TTCT-F and TTCT-V) [15]. According to K. Kim (2017), TTCT-F is a more complete, reliable, and valid indicator of creativity than TTCT-V [16], but most researchers consider it necessary to use both tests in clinical practice [15, 17, 18].

Thinking style is a key factor that determines the ability to be creative [1, 2, 19, 20]. At the same time, it is the main characteristic of how a person expresses thoughts, receives, organizes, and uses information [1, 19]. People of creative professions can develop a certain independence from the external context when a person consciously chooses decisions that do not fit into the paradigm of aesthetic or socially approved “norm” [20].

Cognitive creativity is one of the ways to achieve success and noticeable progress in professional, personal, and social life. But what neurochemical mechanisms underlie the ability to be creative? How do creative urges form sustainable motivation for creativity? How does a person's emotional state change during the creative process? What is the reward for successfully solving a complex, non-standard problem? How does the creative mind work?

Today, it is known that cognitive creativity is influenced by the functioning of the dopaminergic, noradrenergic, and serotonergic systems [21–23]. However, our understanding of exactly how the neuromodulatory effects of the main

neurotransmitters are realized in the creative process is meager and incomplete. All that is known about cognitive creativity at the neurochemical level is the results of animal studies [21]. The best-known model consists of three levels of increasing cognitive complexity: novelty, observational learning, and innovative behavior. The first one includes as a cognitive ability to recognize novelty, which associated with hippocampal function and active novelty seeking that is linked to the mesolimbic dopaminergic system. The second level refers to learning through observation the complexity of which can vary from imitation to the cultural transmission of creative behavior. Observational learning may depend on the cerebellum and prefrontal cortex. The third level is represented by innovative behavior, which is associated with the specific recognition of a specific object characterized by novelty. This innovative behavior may depend on the prefrontal cortex [21].

It should be noted that both nigrostriatal and mesocortical dopaminergic pathways influence creative urges and creative cognition, which are essentially executive functions [22, 23]. Dopaminergic influences on cognitive creativity are realized through the so-called dual process model, which consists of resistance and cognitive flexibility. Executive provision of creativity involves the mechanisms of shifting, inhibition and activation of working memory and requires an optimal balance between deliberate (controlled) and spontaneous processing of information. On the other hand, there is a link between reward (i.e., promise, learning, and intrinsic interest) and creativity through action-effect binding. The moderating influence of thinking (cooperation and competition) and cognitive resources on creative drives (i.e., mood, motivation, and emotions) is also important [22].

A meta-analysis of 45 functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies conducted by Boccia et al. (2015) showed that creativity relies on multicomponent neural networks and in different cognitive domains (musical, verbal, and visual-spatial) depends on the interaction of structures localized in different areas and networks of the brain. Using overall activation likelihood estimation analysis, these authors found creativity-related clusters of activations in all four cortical lobes studied, while maximal activation of individual activation likelihood estimation expressed different neural networks in each creative cognitive area [24].

In clinical practice, we often come across situations when, formally, there are no significant deviations from the population norm according to traditional cognitive assessment scales, but the patient complains of changes in thinking, lack of creative urges, impoverished emotions, deterioration of the ability to be creative in general. These patients do not always have signs of a depressive state — all the listed complaints relate directly to the creative component of existence. This situation is most typical for people in creative professions, but similar complaints can occur to any person. The question remains open — whether it is possible to use changes in a person's cognitive creativity for diagnostic purposes to identify early manifestations of cognitive deficits, in-

cluding in patients with chronic cerebrovascular pathology. The most popular TTCT in the world has not been validated in Ukraine, and its standard version requires a long time to perform. In addition, training in the use of TTCT is paid [15]. In this regard, the search for cognitive creativity assessment tools suitable for use in clinical practice continues. One of these tools is Divergent Association Task (DAT) — assessment of associative tasks on divergent thinking [25].

The purpose of the study was to assess disorders in the field of cognitive creativity in patients with minimal manifestations of leukoencephalopathy.

Materials and methods

The study was carried out in the Expert Health Center (Odesa, Ukraine) in 2021–2022. We have examined 43 patients aged 45–60 years who had hyperintense foci in the white matter of the brain on MRI, meeting Fazekas 1 criteria [26], and preserved cognitive abilities according to the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (≥ 25 and ≥ 26 points, respectively) [27, 28]. As a control, 20 persons of the same age with Fazekas 0 were examined, including 9 people employed in creative professions. Participation in the study was voluntary, all participants signed an informed consent before the examination.

MRI scans were performed on a Siemens Magnetom Avanto high-field tomograph (Germany) [26]. Assessment of cognitive functions was performed with the help of MMSE tests (2nd edition) and MoCA 8.1 [27, 28].

Additionally, all participants were examined using the DAT. The base code for evaluating test results is available from <https://github.com/jayolson/divergent-association-task> [29]. The test methodology is as follows. The interviewee was asked to write down 10 words in Ukrainian or Russian that are as different as possible from each other in terms of meaning. Only nouns can be used, proper names and special vocabulary (technical terms, etc.) cannot be used. The choice of words should be independent, in particular, it is not recommended to simply name objects that are in front of the interviewee’s eyes. Up to 4 minutes were given to complete the task [18].

DAT average score is 78, with most people scoring between 74 and 82. The score is calculated based on the average semantic distance between each of the words. These

distances are calculated by measuring how often words are used together in similar contexts.

The first seven valid words out of ten are used for the calculation. Using a subset of words allows for some redundancy; you can include up to three invalid words (such as misspelled words or words that are too technical) and still get the overall score. The overall score is given in percentiles (Fig. 1).

Cronbach’s α coefficient [30] was used to assess internal agreement. The reproducibility of the scale was determined by repeated testing with comparison of results. The period between attempts was 3–5 days.

Statistical processing of the obtained results was carried out by the methods of dispersion and correlation analysis using Statistica 14.1 software (TIBCO, USA) [31].

Results

The average age of the subjects from the main group was 53.1 ± 0.3 years, the control group — 52.6 ± 0.5 years. All subjects of the main group had mild leukoaraiosis (Fazekas 1). The Fazekas scale divides the white matter into periventricular and deep white matter, and each area is graded depending on the size and confluence of the lesions [26]:

- changes in periventricular white matter: 0 = absent, 1 = “caps” or thin lining similar in shape to a pencil, 2 = smooth “halo”, 3 = irregular periventricular signal extending into the deep white matter;

- changes in the deep white matter: 0 = absent, 1 = point foci, 2 = beginning of fusion of individual foci, 3 = large fusion zones.

The etiology of changes in the periventricular and deep white matter of the brain is different. In the latter case, the cause is chronic ischemia due to a damage to small vessels. However, with a predominance of periventricular foci, there is a combination of demyelination, granular ependymitis and subependymal gliosis, with ischemia of small vessels.

In all examined subjects, the indicators on the MMSE and MoCA scales did not differ from the population average (Table 1). Thus, among those with signs of minimal microangiopathy of cerebral vessels, the MMSE score was on average 26.4 ± 0.2 points, and the MoCA score was 27.0 ± 0.3 points. On the other hand, in the controls, the MMSE score averaged 27.8 ± 0.2 points, and the MoCA was 28.1 ± 0.3 points ($p < 0.05$). This indicates that the standard scales for cognitive function assessment retain

Radio							
Squid	101						
Snow	84	84					
Kidney	93	82	86				
Lemon	97	66	76	72			
Bullet	87	83	79	84	88		
Aircraft	75	94	82	97	98	78	
	Radio	Squid	Snow	Kidney	Lemon	Bullet	Aircraft

Figure 1. DAT assessment (result 85.02 %, control group)

Table 1. Results of the assessment of cognitive abilities in the examined persons

Group	MMSE				MoCA			
	M	m	min	max	M	m	min	max
Main	26.4*	0.2	25	28	27.0*	0.3	26	29
Control	27.8	0.2	26	30	28.1	0.3	26	30

Note: * — differences between groups are statistically significant ($p < 0.05$).

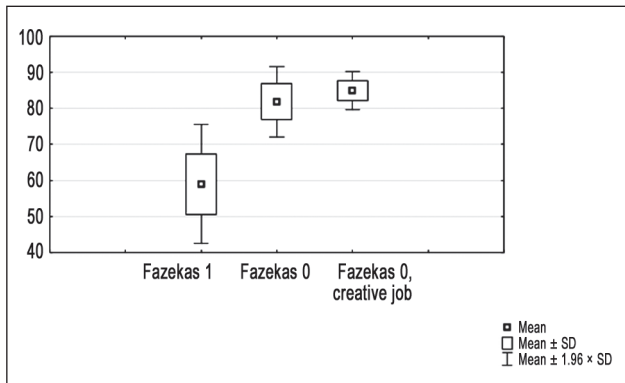


Figure 2. Assessment of cognitive creativity by DAT (box and whisker plot)

their value as a diagnostic tool and can be used for screening purposes to identify people with a tendency to decline in cognitive abilities.

When assessing the level of cognitive abilities according to the DAT, significant differences were found (Fig. 2). Thus, in patients with manifestations of microangiopathy, the indicator of divergent creativity was on average 59.0 ± 1.3 %, while among those without changes in the white matter of the brain, this value was 81.9 ± 1.1 % ($Z = 3.8$; $p = 0.0001$).

The highest indicators of DAT were determined among employees of creative specialties (designers, artists, scientists, creative directors) — 85.0 ± 0.9 % ($Z = 2.7$; $p = 0.008$).

The internal agreement of the DAT test α_k was equal to 0.7 with a reproducibility of 85.7 %, which allows recommending the method for use in clinical practice. When comparing the results of the MMSE, MoCA and DAT tests, no significant correlations were found, which can be explained by the absence of cognitive creativity assessment blocks in the MMSE and MoCA. On the other hand, the sensitivity of DAT to changes in cognitive creativity turned out to be higher (97.7 %) than that of standard scales. Even in patients with manifestations of leukoencephalopathy, the values on the MMSE and MoCA scales, showing a tendency to decrease, remained within the reference values, while DAT decreased below the lower limit of normal in 95.0 % of cases in Fazekas 1.

Discussion

Development of tools to assess cognitive creativity remains a challenging task. In fact, since the classic works of J. Guilford and E. Torrance, the methods of creativity assessment include mainly tests of diver-

gent thinking and other non-standard problem-solving skills.

In recent years, significant progress has been made in automated assessment of divergent thinking tests using a semantic approach. In particular, they include DAT — assessment of associative tasks on divergent thinking and similar methods, which use semantic networks to develop indicators of originality [25]. Along with relatively simple methods, with online data interpretation resources open to the user, more complex scalable systems for computerized automated testing (SparcIt Creativity Index Testing system) are used [33].

Some researchers use a socio-personal approach to measuring creativity. In these studies, personality traits, such as independence of judgment, self-confidence, attraction to complexity, aesthetic orientation, and risk-taking, are used as measures of creativity [14, 34].

An alternative is to use questionnaire method when the interviewee actually reports on his creative activity. This method uses quantitative characteristics like the number of publications, patents, or works performed. Although it was originally developed for people with creative specialties, today it is also available for self-assessment of creative activity common in everyday life of an average person. In this case, less prominent creative acts, such as writing an essay or creating one's own recipes, are to be taken into account [35].

Some authors suggest evaluating creativity with the help of IQ tests. Indeed, these parameters are closely correlated with each other, but as experience shows, this correlation is unstable. In order to objectify the assessment of cognitive creativity, it is proposed to use functional diagnostic methods (EEG with evoked potentials, fMRI) simultaneously with tasks of innovative orientation [5, 14, 15].

However, in clinical settings, according to our experience, preference should be given to relatively simple tests with a minimum time to perform. These requirements are satisfied by DAT, which allows you to get an idea of the state of cognitive creativity in 2–4 minutes. The test has high sensitivity and reproducibility, which allows it to be used dynamically to control the effectiveness of treatment and rehabilitation measures.

The weaknesses of this study are the small sample size and the impossibility of using highly informative methods (fMRI) to assess the functions of the centers of higher nervous activity. Furthermore, divergent thinking reflects only one of many aspects of cognitive creativity. The use of Russian and Ukrainian for testing also reduces the accuracy of the DAT, which uses semantic and lexical differences of the English language.

Conclusions

1. In 95.0 % of patients with minimal manifestations of leukoencephalopathy caused by microangiopathy, there is a decrease in creative abilities (DAT 59.0 ± 1.3 vs. 81.9 ± 1.1 %; $Z = 3.8$; $p = 0.0001$).

2. The coefficient of internal agreement of the DAT test was equal to 0.7 with a reproducibility of 85.7 %, which allows recommending the method for use in clinical practice.

3. The method of assessing associative tasks on divergent thinking has a higher sensitivity (97.7 %) than traditional methods of evaluating cognitive abilities at subclinical stages of chronic cerebral blood flow disorders.

References

- Zaidel DW. Creativity, brain, and art: biological and neurological considerations. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:389. doi: 10.3389/fnhum.2014.00389.
- Jung RE. Evolution, creativity, intelligence, and madness: "Here Be Dragons". *Front Psychol.* 2014;5:784. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00784.
- Flinn MV. The Creative Neurons. *Front Psychol.* 2021;12:765926. doi: 10.3389/fpsyg.2021.765926.
- Beaty RE, Benedek M, Silvia PJ, Schacter DL. Creative Cognition and Brain Network Dynamics. *Trends Cogn Sci.* 2016;20(2):87-95. doi: 10.1016/j.tics.2015.10.004.
- Hao X, Geng F, Wang T, Hu Y, Huang K. Relations of Creativity to the Interplay Between High-order Cognitive Functions: Behavioral and Neural Evidence. *Neuroscience.* 2021;473:90-101. doi: 10.1016/j.neuroscience.2021.08.015.
- Guilford JP. Creativity. *Am Psychol.* 1950;5(9):444-54. doi: 10.1037/h0063487.
- Javaid SF, Pandarakalam JP. The Association of Creativity with Divergent and Convergent Thinking. *Psychiatr Danub.* 2021;33(2):133-139. doi: 10.24869/psyd.2021.133.
- Giancola M, Palmiero M, Piccardi L, D'Amico S. The Relationships between Cognitive Styles and Creativity: The Role of Field Dependence-Independence on Visual Creative Production. *Behav Sci (Basel).* 2022;12(7):212. doi: 10.3390/bs12070212.
- Holm-Hadulla RM, Hofmann FH, Sperth M, Mayer CH. Creativity and Psychopathology: An Interdisciplinary View. *Psychopathology.* 2021;54(1):39-46. doi: 10.1159/000511981.
- Gu S, Gao M, Yan Y, Wang F, Tang YY, Huang JH. The Neural Mechanism Underlying Cognitive and Emotional Processes in Creativity. *Front Psychol.* 2018;9:1924. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01924.
- Frith E, Elbich DB, Christensen AP, Rosenberg MD, Chen Q, et al. Intelligence and creativity share a common cognitive and neural basis. *J Exp Psychol Gen.* 2021;150(4):609-632. doi: 10.1037/xge0000958.
- Wu X, Guo T, Tang T, Shi B, Luo J. Role of Creativity in the Effectiveness of Cognitive Reappraisal. *Front Psychol.* 2017;8:1598. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01598.
- Pei Y, Han J, Zhao J, Liu M, Pang W. The Effects of the Creator's Situation on Creativity Evaluation: The Rater's Cognitive Empathy and Affective Empathy Matter in Rating Creative Works. *J Intell.* 2022;10(4):75. doi: 10.3390/jintelligence10040075.
- Simonton DK. Quantifying creativity: can measures span the spectrum? *Dialogues Clin Neurosci.* 2012;14(1):100-4. doi: 10.31887/DCNS.2012.14.1/dsimonton.
- Hahm J, Kim KK, Park SH, Lee HM. Brain Areas Subserving Torrance Tests of Creative Thinking: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Dement Neurocogn Disord.* 2017;16(2):48-53. doi: 10.12779/dnd.2017.16.2.48.
- Kim KH. The Torrance Tests of Creative Thinking — Figural or Verbal: Which One Should We Use? *Creativity. Theories-Research-Applications.* 2017;4(2):302-321.
- Alabbasi AMA, Paek SH, Kim D, Cramond B. What do educators need to know about the Torrance Tests of Creative Thinking: A comprehensive review. *Front Psychol.* 2022;13:1000385. doi: 10.3389/fpsyg.2022.1000385.
- Torrance EP. Torrance® tests of creative thinking. Bensenville (IL): STS; 2018. 14 p. Available from: https://www.ststesting.com/gift/TTCT_InterpMOD.2018.pdf.
- Song S, Stern Y, Gu Y. Modifiable lifestyle factors and cognitive reserve: A systematic review of current evidence. *Ageing Res Rev.* 2022;74:101551. doi: 10.1016/j.arr.2021.101551.
- Kozhevnikov M. Cognitive styles in the context of modern psychology: toward an integrated framework of cognitive style. *Psychol Bull.* 2007;133(3):464-81. doi: 10.1037/0033-2909.133.3.464.
- Sarter M, Bruno JP, Parikh V. Abnormal neurotransmitter release underlying behavioral and cognitive disorders: toward concepts of dynamic and function-specific dysregulation. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(7):1452-61. doi: 10.1038/sj.npp.1301285.
- Vlachou S. GABAB Receptors and Cognitive Processing in Health and Disease. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;52:291-329. doi: 10.1007/7854_2021_231.
- Chong A, Tolomeo S, Xiong Y, Angeles D, Cheung M, et al. Blending oxytocin and dopamine with everyday creativity. *Sci Rep.* 2021;11(1):16185. doi: 10.1038/s41598-021-95724-x.
- Boccia M, Piccardi L, Palermo L, Nori R, Palmiero M. Where do bright ideas occur in our brain? Meta-analytic evidence from neuroimaging studies of domain-specific creativity. *Front Psychol.* 2015;6:1195. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01195.
- Olson JA, Nahas J, Chmoulevitch D, Cropper SJ, Webb ME. Naming unrelated words predicts creativity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(25):e2022340118. doi: 10.1073/pnas.2022340118.
- Andere A, Jindal G, Molino J, Collins S, Merck D, et al. Volumetric White Matter Hyperintensity Ranges Correspond to Fazekas Scores on Brain MRI. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022;31(4):106333. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106333.
- Aiello EN, Fiabane E, Manera MR, Radici A, Grossi F, et al. Screening for cognitive sequelae of SARS-CoV-2 infection: a comparison between the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Neurol Sci.* 2022;43(1):81-84. doi: 10.1007/s10072-021-05630-3.
- Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(2):379-388. doi: 10.1002/gps.4756.
- Divergent Association Task code. Available from: <https://github.com/jayolson/divergent-association-task>.
- Antomonov MYu. Matematycheskaya obrabotka y analizy medyko-byolohyeheskyyx dannyyx. Kyiv: Medynform; 2017. 578 p. (in Russian).
- Fetisov VS. Paket statystychnoho analizu danyx STATISTICA. Nizhyn: NDU im. M. Hoholya; 2018. 114 p. (in Ukrainian).
- Torrance EP. Torrance® tests of creative thinking. Lexington (MA); 2022. 20 p.

33. *SparcIt Creativity Index Testing system*. Available from: <https://sparcIt.com>.

34. Tan CY, Chuah CQ, Lee ST, Tan CS. Being Creative Makes You Happier: The Positive Effect of Creativity on Subjective Well-Being. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7244. doi: 10.3390/ijerph18147244.

35. Shaw A, Kapnek M, Morelli NA. Measuring Creative Self-Efficacy: An Item Response Theory Analysis of the Creative Self-Efficacy Scale. *Front Psychol*. 2021;12:678033. doi: 10.3389/fpsyg.2021.678033.

Received 05.02.2024

Revised 15.02.2024

Accepted 25.02.2024 ■

Information about authors

Denis Khrantsov, PhD, Neurologist of the Highest Category, Associate Professor, Department of Therapeutic Disciplines, Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine; e-mail: internist.mk@gmail.com, expert.x2019@gmail.com; Head of the Medical Center "Expert Health", Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5289-5542>

Tetyana Muratova, Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: office@onmedu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8090-7363>

Marina Vikarenko, Neurologist of the Highest Category, Department of Therapeutic Disciplines, Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine; e-mail: internist.mk@gmail.com; Medical Center "Expert Health", Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8238-6802>

Yurii Vorokhta, PhD, Neurologist of the Highest Category, Associate Professor, Department of Therapeutic Disciplines, Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine; e-mail: yuri.vorokhta@mail.com; Medical Center "Expert Health", Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8390-4261>

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.

Information about funding. Funding sources are not declared.

Храмцов Д.М.^{1,2}, Муратова Т.М.³, Вікарєнко М.С.^{1,2}, Ворохта Ю.М.^{1,2}

¹Медичний інститут, Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна

²Медичний центр «Експерт Хелс», м. Одеса, Україна

³Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Інструменти оцінки когнітивної креативності

Резюме. Актуальність. Метою дослідження була оцінка наявності порушень у сфері когнітивної креативності при мінімальних проявах лейкоенцефалопатії. **Матеріали та методи.** Дослідження виконане на базі МЦ «Експерт Хелс» упродовж 2021–2022 років. Обстежено 43 пацієнти віком 45–60 років з мінімальними проявами церебральної мікроангіопатії (Fazekas I згідно з даними магнітно-резонансної томографії) та збереженими когнітивними здібностями (≥ 25 та ≥ 26 балів за шкалами MMSE та MoCA відповідно). У контрольну групу ввійшли 20 осіб того ж віку з Fazekas 0, у тому числі 9 осіб, які мають творчу професію. У всіх учасників проведена оцінка дивергентного мислення методом DAT. Статистична обробка результатів виконана за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням програмного забезпечення Statistica 14.1 (TIBCO, США). **Результати.** Середній вік пацієнтів основної групи становив $53,1 \pm 0,3$ року, контрольної — $52,6 \pm 0,5$ року. У хворих з ознаками мінімальної мікроангіопатії церебральних судин оцінка за MMSE становила

в середньому $26,4 \pm 0,2$ бала, а за MoCA — $27,0 \pm 0,3$ бала, тоді як у контрольній групі — відповідно $27,8 \pm 0,2$ та $28,1 \pm 0,3$ бала ($p < 0,05$). В основній групі показник DAT дорівнював в середньому $59,0 \pm 1,3$ %, в контролі — $81,9 \pm 1,1$ % ($Z = 3,8$; $p = 0,0001$). Найвищі показники DAT були визначені у працівників творчих спеціальностей — $85,0 \pm 0,9$ % ($Z = 2,7$; $p = 0,008$). **Висновки.** У 95,0 % пацієнтів із мінімальними проявами лейкоенцефалопатії, обумовленої мікроангіопатією, має місце зниження креативних здібностей (DAT $59,0 \pm 1,3$ проти $81,9 \pm 1,1$ %; $Z = 3,8$; $p = 0,0001$). Коефіцієнт внутрішньої згоди тесту DAT як становив 0,7 при відтворюваності 85,7 %, що дозволяє рекомендувати його для застосування в клінічній практиці. Метод оцінки асоціативних завдань з дивергентного мислення має більш високу чутливість (97,7 %), ніж традиційні методи оцінки когнітивних здібностей на субклінічних стадіях хронічного порушення мозкового кровооту.

Ключові слова: когнітивна креативність; дивергентне мислення; мікроангіопатія; діагностика; семантика

UDC 616.8-009.6/.8:616.839:616.833.2]-06:616.342-002.44-036.11/.12-036.8-07:159.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1059>O.V. Tkachenko, O.V. Demydas, O.M. Kononets, L.Yu. Lichman
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Neuropsychological and psychometric parameters in the patients with duodenal ulcer depending on *Helicobacter pylori* presence

Abstract. Background. The purpose was to study the effect of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) in duodenal ulcer on the neuropsychological and psychometric scores. **Materials and methods.** We conducted a comprehensive clinical, neurological, neuropsychological, and psychometric examination of 60 patients with duodenal ulcer aged 25–60 (the mean of 39.80 ± 1.29) years. All of them were divided into two groups considering whether *H.pylori* infection was detected (group 1) or not (group 2). The control group included 30 apparently healthy individuals with no somatic abnormalities. To study psychometric and neuropsychological characteristics, the patients were comprehensively tested, in particular using the Beck Depression Inventory for evaluating the severity of depression, the State-Trait Anxiety Inventory for assessing separate dimensions of state and trait anxiety, the Well-being, Activity, Mood (WAM) questionnaire, the Mini-Mental Health Examination for screening cognitive function, the Schulte tables for evaluating the refocusing speeds and performance distribution. **Results.** The level of depression in *H.pylori*-positive duodenal ulcer was significantly higher than with *H.pylori*-negative duodenal ulcer ($p < 0.05$). The patients from the group 1 had higher scores of state and trait anxiety and the lower ones of the functional state. The concentration of attention detected by means of the Schulte tables was lower in these patients. A direct correlation was found between the degree of depressive disorders and the number of complaints associated with psycho-emotional disorders in the patients with duodenal ulcer ($r = 0.61$). We found an inverse correlation ($p < 0.05$) between the anxiety level and the WAM indices, on the one hand, and between depressive disorders and the WAM indices, on the other hand, in the patients with duodenal ulcer. Depression and anxiety were comorbid in 73.3 % of cases in the group 1 and in 30 % of cases in the group 2. **Conclusions.** The complaints associated with psycho-emotional disorders occurred in the patients with both *H.pylori*-positive and *H.pylori*-negative duodenal ulcer; however, they were more frequent in the group 1. The clinical presentations of depression were observed in both groups, but the depression level was significantly higher in the patients with *H.pylori*-positive duodenal ulcer ($p < 0.05$). An increase in anxiety was also found in both groups; however, the rates of state and trait anxiety were higher in the group 1. At duodenal ulcer exacerbation, no matter if *H.pylori* infection was present or not, the patients had unsatisfactory well-being, low activity, and poor mood. The decreased indices of the functional state self-assessment were detected in the group with *H.pylori*-positive duodenal ulcer. Using the Schulte tables, we found that a decrease in attention concentration was more evident in the group 1 than in the patients with *H.pylori*-negative duodenal ulcer. Thus, having conducted the neuropsychological and psychometric testing, we conclude that *H.pylori* infection has not been the main cause of psycho-emotional disorders in duodenal ulcer, but if the patients were infected, the dysfunction was more severe. It was subject to the increased frequency of psycho-emotional complaints, the deterioration in the patients' sense of well-being, the increased levels of anxiety and depressive disorders.

Keywords: duodenal ulcer; depression; anxiety; *Helicobacter pylori*

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Кононець Оксана Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: kononetsoksana@ukr.net; тел.: +380(67)3178278

For correspondence: Oksana Kononets, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: kononetsoksana@ukr.net; phone: +380(67)3178278

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

Introduction

The nervous system disorders with internal diseases are challenging medical and social issues, considering their prevalence and impact on patients' life quality and working ability [7, 8]. Currently, there is a significant increase in psychosomatic illnesses, and the phenomenon of affecting more younger people by them. Given that the digestive system functioning is closely associated with the nervous system regulatory mechanisms, many gastrointestinal diseases are psychosomatic. Psychosomatic relationships in duodenal ulcer remain among the current issues of modern gastroenterology [7, 8].

Peptic ulcer disease has been high on the list in the overall structure of the digestive diseases, it affects from 6.0 to 10.0 % of the population in developed countries, and the mortality ranges from 6 to 9.7 cases per 100,000 population [7, 8, 14]. From a modern viewpoint, it is considered to be a polyetiological, genetically and pathogenetically heterogeneous disease, which is based on the systemic response of the whole human body to the influence of etiological factors, including *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), overwhelmingly gastric and duodenal mucosal lesions, against the background of the adaptive hierarchy irregularity [2, 7, 14].

H.pylori is a helical-shaped gram-negative bacterium, the descendant of ancient bacteria that colonized mammalian stomach, and it can infect the human stomach and duodenum. Although it is unclear precisely, the suggestion is that *H.pylori* has been colonizing the human stomach since the Paleolithic Age [6, 9]. Most of the recent papers focus on studying its pathogenic properties and their impact on the development of chronic gastritis, duodenal ulcer, and stomach cancer. The clinical trials indicate that eradication of *H.pylori* significantly reduces duodenal ulcer incidence and its complications [6, 10]. Nevertheless, the world's leading gastroenterologists' opinion that *H.pylori* has been the major cause of duodenal ulcer remains ambiguous. Some experts consider *H.pylori* to be the main factor [3, 6, 10], the others think about it as a trigger for the disease progression given genetic predisposition and other factors [2, 4, 13].

The recent trials of *H.pylori* virulence and pathogenicity have enabled us to analyze the possible manifestations of infection both in various gastrointestinal diseases and other pathologies. A number of authors assume that *H.pylori* infection is likely to be a risk factor for the development of extragastric disease [1, 5, 6].

Concurrently, there are studies suggesting potentially beneficial effects of *H.pylori* infection on the human body [2, 11, 12]. The prevalence of *H.pylori* among the population and its mainly asymptomatic existence is taken as indicating it to be a representative of the microbiome and a non-pathogenic microorganism [4, 11, 12]. The presence of *H.pylori* in the human body is asymptomatic in approximately 85 % of cases, symptomatic duodenal ulcer affects 15 % of people, and gastric cancer less than 1 % [2, 6, 10].

The represented data testify to the effect that the problem of *H.pylori* infection contamination is very ambiguous and it requires further investigations, a long-term follow-up and the systematic data analysis of both its impact on

health, and the rationale and indications for eradication therapy [2, 4, 11].

Nevertheless, most authors, who consider *H.pylori* an important contributor to the occurrence and progression of duodenal ulcer, are noted to emphasize the importance of psycho-emotional disorders and the participation of the nervous system in the pathogenic mechanism [2, 6, 11].

In the light of the mentioned above, studying the role of *H.pylori* in the disease mechanisms, in particular in the patients with duodenal ulcer, remains relevant. In this regard, we studied neuropsychological and psychometric characteristics in the patients with duodenal ulcer, according to whether *H.pylori* was present in them or not. The studied clinical characteristics may serve to specify the role of *H.pylori* infections in somatic neurological relationships in the patients with duodenal ulcer and to improve diagnostic approaches, taking into account the possible impact of *H.pylori*, if it is present, on neuropsychological and psychometric parameters.

The purpose was to study the effect of *H.pylori* in duodenal ulcer on the neuropsychological and psychometric scores.

Materials and methods

We conducted a comprehensive examination of 60 patients with duodenal ulcer. They underwent examination and treatment at the Gastroenterology Unit and the Center for Gastrointestinal Bleeding of Kyiv City Clinical Hospital 12, which is the clinical site for the Department of Neurology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. The examinees were 25–60 years old, with the mean age of 39.80 ± 1.29 years. There were 43 (71.7 %) men and 17 (28.3 %) women. They were divided into two groups considering the fact whether *H.pylori* infection was detected (group 1) or not (group 2). The control group was made up of 30 apparently healthy individuals with no somatic abnormalities. All participants with duodenal ulcer underwent esophagogastroduodenoscopy along with a rapid *H.pylori* detection test in the endoscopy room (a rapid urease test).

Also, all the examinees underwent a detailed questioning through a purposely designed questionnaire (the chief complaints related to psycho-emotional disorders were analyzed), and were comprehensively tested, including assessing the severity of depression, separate dimensions of state and trait anxiety, the well-being, activity, mood, screening cognitive function, evaluating the refocusing speeds and performance distribution.

To evaluate the severity of depression, we used the Beck Depression Inventory; the questionnaire makes it possible to identify a set of the most relevant and significant depressive symptoms and the most common complaints. Severity of 21 depressive symptoms was gradually estimated by cognitive-affective and somatic-vegetative subscales. To interpret the results, we classified the scores as follows: 0 to 9 points — no depression; 10 to 15 — mild depression; 16 to 19 — moderate depression; 20 to 29 — moderately severe depression; 30 to 63 points — severe depression.

We applied the State-Trait Anxiety Inventory to assess separate dimensions of state and trait anxiety. The technique is informative for current anxiety (state anxiety, or anxiety about an event) and trait anxiety (anxiety level as a personal characteristic) self-assessment. To interpret the results, we used the following targeted scores: 0 to 30 points — mild anxiety, 31 to 45 — moderate anxiety, more than 45 points — severe anxiety.

The WAM questionnaire served to measure well-being, activity, and mood in the patients. It contained 30 pairs of opposite characteristics, by which the participants were asked to assess their state. Each pair was a scale wherein the patient marked down the severity of the state characteristic. The average score was equal to 4. The scores exceeding 4 points indicated the good state, the ones up to 4 points denoted the bad state. The reference ranges were 5.0–5.5 points.

The Mini-Mental State Examination (MMSE) was used to detect cognitive impairments in the examined patients. The scale is a method reliable enough for the primary screening of cognitive disorders, including dementia. The maximum score is 30, which corresponds to the highest cognitive abilities. The lower the test result is, the more pronounced the cognitive deficiency is. The scores are as follows: 29–30 points are classed as normal, no cognitive impairment; 27–28 points are considered to be mild cognitive impairment; 24–26 points denote moderate cognitive impairment; 20–23 points are indicative of early dementia, less than 20 points are classed as severe dementia.

The Schulte tables were used to test attention stability and the work efficiency. We evaluated the refocusing speeds and performance distribution in each patient group. Based on the results on each table, we constructed a fatigue curve that represented the follow-up attention stability and work efficiency.

We calculated the data by applying a personal computer and a software package Statistica 6.0 for processing and analyzing statistical information. The correlation analysis was performed with the Spearman's rank correlation test. Depending on the magnitude, the correlation was consi-

dered to be weak at $r = 0.3–0.5$, moderate at $r = 0.5–0.7$, and strong at $r > 0.7$. The detected relationship indicated a positive (direct) or negative (indirect) value of the correlation coefficient. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

From the detailed survey with a specially designed questionnaire, we analyzed the main complaints related to psycho-emotional disorders and found complaint of anxiety to be most frequent: in 28 (93.3 %) patients with *H.pylori*-positive duodenal ulcer, in 14 (46.6 %) with *H.pylori*-negative duodenal ulcer and in 5 (16 %) control patients. The second most frequent complaint was sleep disorder, which was noted by 26 (86.6 %) patients of the group 1, 9 (30 %) of the group 2 and 3 (10 %) control patients. The complaints of memory decline were also frequent: 24 (80 %) cases in the group 1, 7 (23.3 %) in the group 2, and 1 (3.3 %) in controls. Eighteen (60 %) patients of the group 1, 8 (26.6 %) of the group 2 and 2 (6.6 %) controls had complaints of decreased attention span (Fig. 1).

Having analyzed the survey data, we found the complaints related to psycho-emotional disorders to occur in the patients with both *H.pylori*-positive and *H.pylori*-negative duodenal ulcer. All complaints were more common in the patients of the first group. The mentioned indices differed significantly from those in the controls ($p < 0.05$).

The findings of Beck Depression Inventory are presented in Table 1. Depressive disorders were found to occur in most patients with *H.pylori*-positive duodenal ulcer (83.3 %). The mean score in those patients was equal to 19.1 ± 2.6 points, which was indicative of moderate depression. No depression was observed in 5 (16.7 %) patients, mild depression in 10 (33.3 %), moderate in 8 (26.7 %), moderately severe in 3 (10 %) and severe depression in 4 (13.3 %) patients. Depressive disorders were detected in 14 (46.7 %) patients with *H.pylori*-negative duodenal ulcer. The mean score in them was 11.2 ± 1.4 points, which indicated mild depression. In this group, no depression was found in 16 (53.3 %) patients, mild depression

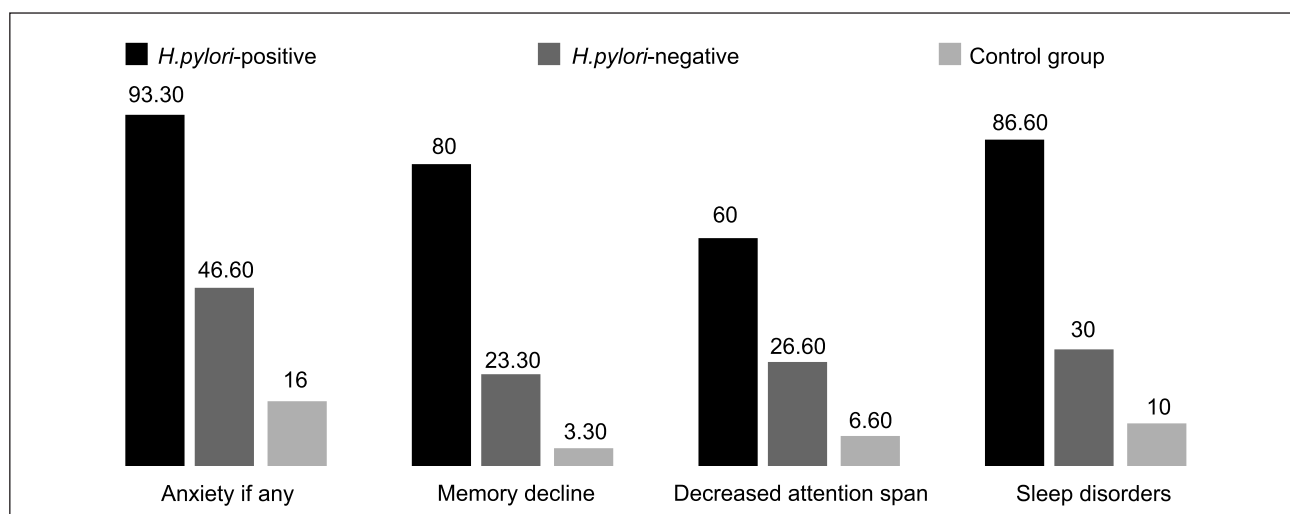


Figure 1. Frequency of neuropsychological complaints (%)

Table 1. Frequency of depressive disorders depending on the presence of *H. pylori*

Parameters	Clinical trial population		
	<i>H. pylori</i> -positive (n = 30)	<i>H. pylori</i> -negative (n = 30)	Control group (n = 30)
Depression (%)	83.3	46.7	6.7
Mild depression (%)	33.3	30	6.7
Moderate depression (%)	26.7	10	–
Moderately severe depression (%)	10	6.7	–
Severe depression (%)	13.3	–	–
Depression, mean score (M ± m)	19.1 ± 2.6	11.2 ± 1.4	6.1 ± 0.8

in 9 (30 %), moderate in 3 (10 %), severe depression in 2 (6.7 %) cases. The mean score of depression in the control group was equal to 6.1 ± 0.8 points, which indicative of no depressive disorders. With that, no depression was observed in 28 (93.3 %) patients, mild depression in 2 (6.7 %) people. According to the Beck Depression Inventory, the different severity of depressive disorders was found in both study groups. The level of depression was significantly higher in the patients with *H. pylori*-positive duodenal ulcer than that in participants with *H. pylori*-negative duodenal ulcer ($p < 0.05$). The indices were found to differ significantly from those in the control group ($p < 0.05$). There was a correlation between the level of depressive disorders and the number of complaints associated with psycho-emotional disorders in the patients with duodenal ulcer ($r = 0.61$).

Having analyzed the state and trait anxiety levels through the State-Trait Anxiety Inventory, we found them to be 70.00 ± 3.10 and 71.9 ± 2.2 points, respectively, among those with *H. pylori*-positive duodenal ulcer; the scores were indicative of severe anxiety. In that group, 75.4 % of the patients had severe trait anxiety, 22.2 % — moderate trait anxiety, 2.4 % — mild trait anxiety. State anxiety was severe, moderate, and mild in 73.1, 24.6 and 2.3 % of cases, respectively.

In the patients with *H. pylori*-negative duodenal ulcer, the levels of trait and state anxiety were 55.3 ± 4.8 and 52.40 ± 2.83 points, respectively; the scores were indicative of severe anxiety as with *H. pylori*-positive duodenal ulcer. In this group, 42.2 % of the patients have severe trait anxiety, 53.26 % — moderate trait anxiety, and 4.54 % — mild trait anxiety. Severe, moderate, and mild state anxiety was detected in 40.1, 55.41 and 4.49 % of cases, respectively. In the control group, the average trait anxiety rate was equal to 25.4 ± 1.2 points, and the average state anxiety was 23.9 ± 1.4 points that corresponded to mild anxiety.

The average levels of trait and state anxiety were higher in the patients with *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative duodenal ulcer compared to those in the control group ($p < 0.05$). However, they were higher with *H. pylori*-positive duodenal ulcer than with *H. pylori*-negative duodenal ulcer (Fig. 2).

Thus, according to the findings of the State-Trait Anxiety Inventory, an increase in both trait and state anxiety was typical for patients with duodenal ulcer, regardless of whether *H. pylori* was positive or negative.

The comorbidity of depression and anxiety was found in 22 (73.3 %) patients of the group 1 and in 9 (30 %) of the group 2.

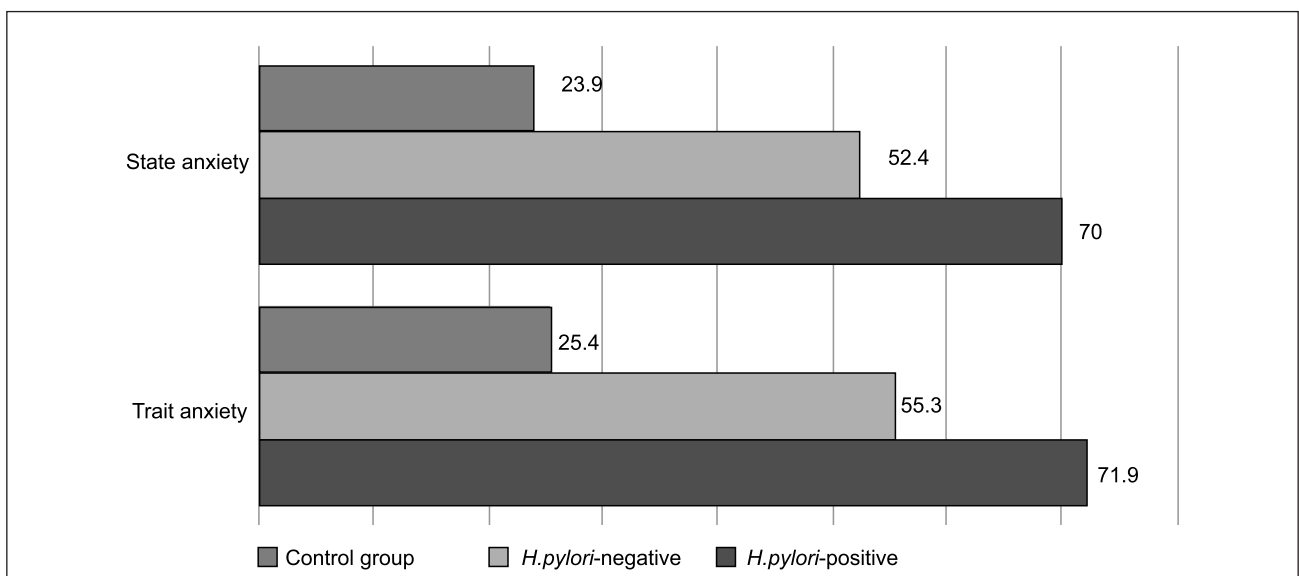
**Figure 2. State and trait anxiety rates depending on *H. pylori* presence (points)**

Table 2. Functional status of the patients according to the WAM questionnaire ($M \pm m$, points)

Parameters	Clinical trial population		
	<i>H. pylori</i> -positive (n = 30)	<i>H. pylori</i> -negative (n = 30)	Control group (n = 30)
Well-being	2.6 ± 1.2	3.5 ± 1.8	5.40 ± 2.12
Activity	2.9 ± 1.4	3.30 ± 2.51	5.10 ± 2.31
Mood	3.0 ± 2.1	3.6 ± 2.2	5.90 ± 2.44

Table 3. Assessment of cognitive impairments according to the MMSE scale (average score, $M \pm m$)

<i>H. pylori</i> -positive (n = 30)		<i>H. pylori</i> -negative (n = 30)		Control group (n = 30)	
Young patients (n = 18)	Middle-aged patients (n = 12)	Young patients (n = 14)	Middle-aged patients (n = 16)	Young patients (n = 21)	Middle-aged patients (n = 9)
27.31 ± 0.83	26.91 ± 1.31	27.55 ± 1.06	26.51 ± 1.91	29.41 ± 0.94	29.29 ± 1.23

The findings of well-being, activity, and mood in the patients with duodenal ulcer according to WAM questionnaire are presented in Table 2. In acute *H. pylori*-positive duodenal ulcer, the average scores were as follows: well-being — 2.6 ± 1.2 points, activity — 2.9 ± 1.4 points, mood index — 3.0 ± 2.1 points. The indices of the functional state assessment were decreased in the group with acute *H. pylori*-negative duodenal ulcer. The average well-being index was 3.5 ± 1.8, the average activity index was 3.30 ± 2.51, and the average mood index was 3.6 ± 2.2. The controls' well-being, activity and mood indices were 5.40 ± 2.12, 5.10 ± 2.31 and 5.90 ± 2.44 points, respectively, which corresponded to the normal functional state. At the same time, the examined patients with duodenal ulcer had unsatisfactory well-being, low activity, and poor mood, no matter if *H. pylori* infection was present or not. The statistically decreased indices of the functional state assessment were detected

in the group of the patients with acute *H. pylori*-positive duodenal ulcer ($p < 0.05$).

There was an inverse correlation between the WAM score and the indices of anxiety and depressive disorders in all the patients with duodenal ulcer ($p < 0.05$). Thus, we confirmed the presence of correlation between the decreased level of the patients' well-being, activity and mood and an increase in anxiety (both trait and state), on the one hand, and between the decreased level of the patients' well-being, activity and mood and the increased level of the depressive disorders, on the other hand.

When examining the patients using the MMSE, we found no significant differences between two groups of the patients with duodenal ulcer (Table 3). Most of them had no cognitive impairments, no matter if *H. pylori* infection was present or not. Neither moderate nor severe dementia was detected. The average score for the young patients of the group 1 was 27.31 ± 0.83 points, for the middle-aged ones, it

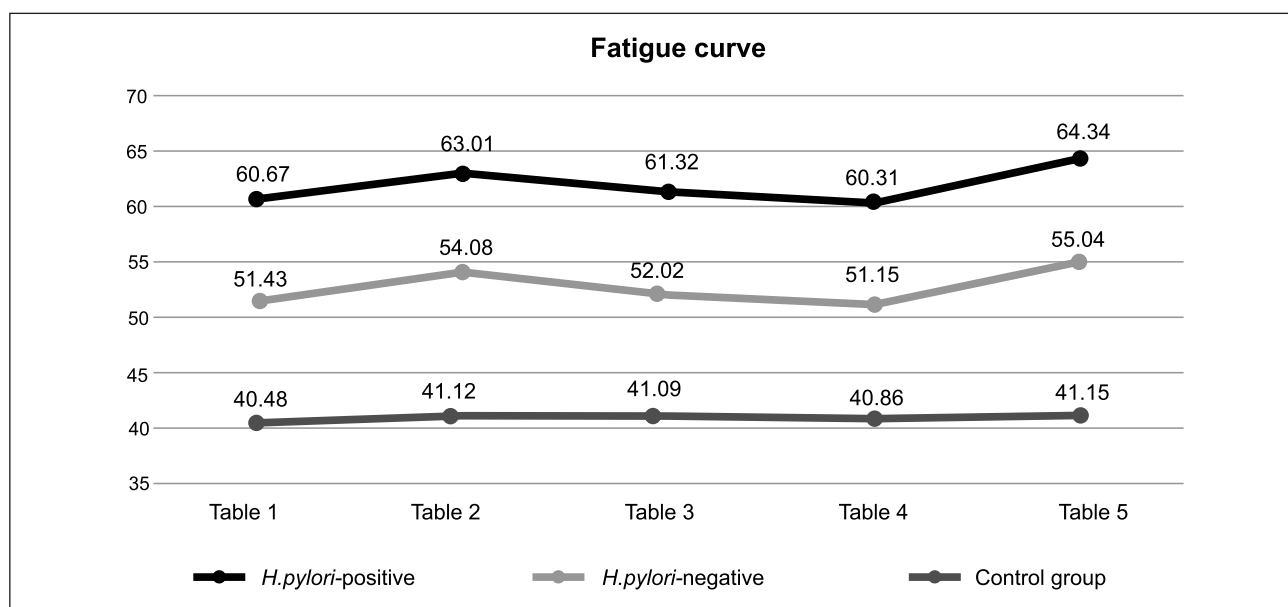


Figure 3. Time for reading the Schulte tables (sec)

was 26.91 ± 1.31 points. The average score for the young patients of the group 2 was 27.55 ± 1.06 points, for the middle-aged ones, it was 26.51 ± 1.91 points. The mentioned indices were found to differ significantly from those in the control group, wherein the average score for the young patients was equal to 29.41 ± 0.94 points and for the middle-aged ones, it was 29.29 ± 1.23 . At the same time, the controls had no cognitive impairments.

According to the MMSE, there was an average correlation between the degree of depression and the detected cognitive impairments ($r = 0.51$), as well as between the anxiety level and the detected cognitive impairments ($r = 0.58$).

The Schulte tables were used to test the follow-up attention stability and the work efficiency. The concentration of attention was detected to be lower in the group 1, where the mean time for performing the Schulte tables was 60.80 ± 0.89 seconds. The mean time for reading the Schulte tables was 50.00 ± 1.24 seconds in the group 2. The scores were indicative of somewhat reduced concentration of attention and were better in the group 2 than in the group 1 ($p < 0.05$). The indices were found to differ significantly from those in the control group ($p < 0.05$), wherein the mean time for reading the Schulte tables was 40.94 ± 2.01 seconds. We constructed a fatigue curve to represent the follow-up attention stability and work efficiency (Fig. 3). To plot the curve, we used the index of the time spent by the patients on performing each individual Schulte table. The time for reading varied insignificantly in all the examined groups, but there was a clear increase in the interval for performing the 2nd and 5th tables in the patients with duodenal ulcer, both *H.pylori*-negative and -positive, that was evidence of attention fluctuations and fatigue. The patients' involvement in reading the Schulte tables was found to slow down in the presence of cognitive impairments, as measured by the MMSE. We traced a direct weak correlation ($r = 0.39$) between the performance criteria measured by the Schulte tables and the cognitive impairments according to the MMSE.

Conclusions

The complaints associated with psycho-emotional disorders occurred in the patients with *H.pylori*-positive and *H.pylori*-negative duodenal ulcer; however, they were more frequent in the group 1.

The clinical presentations of depression were observed in both groups, but the depression level was significantly higher in the patients with *H.pylori*-positive duodenal ulcer ($p < 0.05$).

An increase in anxiety was found in both groups; however, the rates of state and trait anxiety were higher in the patients with *H.pylori*-positive duodenal ulcer.

At duodenal ulcer exacerbation, no matter if *H.pylori* infection was present or not, the patients had unsatisfactory well-being, low activity, and poor mood. The decreased indices of the functional state assessment were detected in the group with *H.pylori*-positive duodenal ulcer.

Using the Schulte tables, we found that a decrease in attention concentration was more evident in the patients with *H.pylori*-positive duodenal ulcer than in those with *H.pylori*-negative duodenal ulcer.

Thus, having conducted the neuropsychological and psychometric testing, we conclude that *H.pylori* infection has not been the main cause of psycho-emotional disorders with duodenal ulcer, but if the patients were infected, the dysfunction was more severe. It was subject to the increased frequency of psycho-emotional complaints, the deterioration in the patients' sense of well-being, the increased level of anxiety and depressive disorders.

References

1. Baj J, et al. *Helicobacter Pylori Infection and Extragastric Diseases — A Focus On The Central Nervous System*. *Cells*. 2021;10(9):2191. doi: 10.3390/cells10092191.
2. Bravo D, et al. *Helicobacter Pylori In Human Health And Disease: Mechanisms For Local Gastric And Systemic Effects*. *World Journal Of Gastroenterology*. 2018;24(28):3071–3089. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3071.
3. Charitos IA, et al. *40 Years Of Helicobacter Pylori: A Revolution In Biomedical Thought*. *Gastroenterology Insights*. 2021;12(2):111–135. doi: 10.3390/gastroent12020011.
4. Dorer MS, et al. *Helicobacter Pylori's Unconventional Role In Health And Disease*. *Plos Pathogens*. 2009;5(10):e1000544. doi: 10.1371/journal.ppat.1000544.
5. Feng L, et al. *Psychosomatic Disorders In Patients With Gastrointestinal Diseases: Single-Center Cross-Sectional Study Of 1186 Inpatients*. *Gastroenterology Research And Practice*. 2021;2021:1–9. doi: 10.1155/2021/6637084.
6. Gravina AG, et al. *Helicobacter Pylori And Extragastric Diseases: A Review*. *World Journal Of Gastroenterology*. 2018;24(29):3204–3221. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204.
7. Kate V, et al. *Is Helicobacter Pylori Infection The Primary Cause Of Duodenal Ulceration Or A Secondary Factor? A Review Of The Evidence*. *Gastroenterology Research And Practice*. 2013;2013:1–8. doi: 10.1155/2013/425840.
8. Kusters JG, et al. *Pathogenesis Of Helicobacter Pylori Infection*. *Clinical Microbiology Reviews*. 2006;19(3):449–490. doi: 10.1128/cmr.00054-05.
9. Levenstein S. *The Very Model Of A Modern Etiology: A Biopsychosocial View Of Peptic Ulcer*. 2022.
10. Maixner F, et al. *Helicobacter Pylori In Ancient Human Remains*. *World Journal Of Gastroenterology*. 2019;25(40):6289–6298. doi: 10.3748/wjg.v25.i42.6289.
11. Mladenova I. *Clinical Relevance Of Helicobacter Pylori Infection*. *Journal Of Clinical Medicine*. 2021;10(16):3473. doi: 10.3390/jcm10163473.
12. Reshetnyak VI, et al. *Helicobacter Pylori: Commensal, Symbiont Or Pathogen? World Journal Of Gastroenterology*. 2021;27(7):545–560. doi: 10.3748/wjg.v27.i7.545.
13. Sitkin S, et al. *Gastrointestinal Microbiome And Helicobacter Pylori: Eradicate, Leave It As It Is, Or Take A Personalized Benefit-Risk Approach? World Journal Of Gastroenterology*. 2022;28(7):766–774. doi: 10.3748/wjg.v28.i7.766.
14. Testerman TL. *Beyond The Stomach: An Updated View Of Helicobacter Pylori Pathogenesis, Diagnosis, And Treatment*. *World Journal Of Gastroenterology*. 2014;20(36):12781. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12781.

Received 06.02.2024

Revised 16.02.2024

Accepted 26.02.2024 ■

Information about authors

Olena Tkachenko, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: neurprof@hotmail.com
Olena Demydas, PhD Student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.demydas@ukr.net; phone: +380(98)7269832
Oksana Kononets, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: kononetsoksana@ukr.net; phone: +380(67)3178278; https://orcid.org/0000-0002-3060-5911
Lada Lichman, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: lada29101967@gmail.com; phone: +380(95)4374019; https://orcid.org/0000-0001-9374-6722

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.

Information about funding. No financial support or sponsorship.

Authors' contribution. Tkachenko O.V. — concept and design of the study, processing of the material, writing and editing the text; Demydas O.V. — collection of material, statistical data processing, text writing; Kononets O.M. — material processing, writing and editing the text; Lichman L.Yu. — writing and editing the text.

Ткаченко О.В., Демидас О.В., Кононець О.М., Лічман Л.Ю.

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

Нейропсихологічні й психометричні показники при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки залежно від наявності в пацієнтів *Helicobacter pylori*

Резюме. *Мета:* дослідження впливу *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) на нейропсихологічні та психометричні показники. *Матеріали та методи.* Проведено комплексне клініко-неврологічне, нейропсихологічне й психометричне обстеження 60 пацієнтів із ВХ ДПК. Вік обстежених осіб коливався від 25 до 60 (у середньому $39,80 \pm 1,29$) років. Усі пацієнти були поділені на дві групи за ознакою наявності інфекції *H.pylori* (група 1) чи її відсутності (група 2). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб без соматичної патології. Для дослідження психометричних і нейропсихологічних характеристик проведено комплексне тестування, яке включало визначення рівнів депресії за шкалою Бека, конституційної та реактивної тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна, оцінку самопочуття, активності та настрою за опитувальником WAM, когнітивних порушень за шкалою MMSE, швидкості переключення уваги та динаміки працездатності за допомогою таблиць Шульте. *Результати.* У пацієнтів із *H.pylori*-позитивною ВХ ДПК рівень депресії був вірогідно вищим, ніж при *H.pylori*-негативній ВХ ДПК ($p < 0,05$). У групі 1 виявлені більш високі показники особистісної і реактивної тривожності та нижчі показники функціонального стану. Також у цих пацієнтів за допомогою таблиць Шульте встановлено зниження концентрації уваги. Зафіксовано прямий кореляційний зв'язок між ступенем депресивних розладів та кількістю скарг, пов'язаних із психоемоційними розладами, у пацієнтів із ВХ ДПК ($r = 0,61$). Зворотний кореляційний зв'язок виявлений ($p < 0,05$) між

рівнем тривожності й показниками опитувальника WAM і між депресивними розладами та даними WAM у пацієнтів із ВХ ДПК. У 73,3 % випадків у першій та в 30 % в другій групі депресія і тривога були коморбідними. *Висновки.* Скарги, пов'язані з психоемоційними розладами, зустрічалися в пацієнтів як з *H.pylori*-позитивною, так і з *H.pylori*-негативною ВХ ДПК, однак частіше в групі 1. Прояви депресії зафіксовано в обох групах, але її рівень був вірогідно вищим у пацієнтів із *H.pylori*-позитивною ВХ ДПК ($p < 0,05$). Зростання тривожності також відмічено в обох групах, утім, показники особистісної та реактивної тривожності були вищими в групі 1. При загостренні ВХ ДПК незалежно від наявності інфекції *H.pylori* спостерігалось значне зниження активності, погіршення самопочуття та настрою пацієнтів. У групі із *H.pylori*-позитивною ВХ ДПК зафіксовано нижчі показники самооцінки функціонального стану. За допомогою таблиць Шульте ми виявили більше зниження концентрації уваги в групі 1, ніж у пацієнтів із *H.pylori*-негативною ВХ ДПК. Таким чином, за даними нейропсихологічного та психометричного тестування виявлено, що інфікованість *H.pylori* не є основною причиною психоемоційних розладів у пацієнтів із ВХ ДПК, але за її наявності мають місце більш виражені показники дисфункції. Зокрема, це стосувалося збільшення частоти скарг психоемоційного спрямування, погіршення оцінки рівня самопочуття, підвищення рівня тривожності та посилення депресивних розладів.

Ключові слова: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки; депресія; тривожність; інфекція *Helicobacter pylori*

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1060>T.I. Halenova¹, N.G. Raksha¹, T.B. Vovk¹, V.L. Karbovskyy², S.M. Sholomon³, V.S. Melnyk³,
O.M. Savchuk¹¹Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine²LLC "Biopharma Plasma", Kyiv, Ukraine³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Characteristics of fibrin/fibrinogen degradation products in multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection

Abstract. Background. The purpose of this study was to investigate plasma levels of fibrinogen and products of its degradation in patients with multiple sclerosis (MS) with and without a history of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Materials and methods.** We examined 97 patients with MS. Based on the presence of COVID-19, all cases were divided into two groups. MS group included 56 patients who did not suffer from COVID-19 previously. MS + COVID group consisted of 41 cases who had a laboratory-verified diagnosis of COVID-19. The group of healthy controls included 30 healthy volunteers. Spectrophotometric techniques were used to measure the concentrations of fibrinogen, D-dimer, and soluble fibrin monomer complexes (SFMCs). Size-exclusion chromatography was applied to analyze the composition of SFMC fractions. **Results.** We found that concentrations of fibrinogen, D-dimer, and SFMCs were remarkably increased in plasma of all MS patients compared with healthy controls. The levels of D-dimer, and SFMCs did not differ between two MS groups, while plasma fibrinogen concentration was significantly increased in MS + COVID patients compared to MS group. Moreover, the development of MS was accompanied by the changes in both quantity and quality of SFMC composition compared to that of healthy controls. Our results demonstrated accumulation of high-molecular-weight SFMCs in plasma of MS patients. **Conclusions.** The findings indicated that MS patients had changed hemostasis characteristics; however, more research is required to determine the connection between particular hemostatic factors, namely fibrinogen, D-dimer, and SFMCs, and the pathophysiology of MS.

Keywords: multiple sclerosis; SARS-CoV-2 infection; fibrinogen; D-dimer; soluble fibrin monomer complexes

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory-mediated demyelinating disease of the central nervous system (CNS) characterized by neuroinflammation and neurodegeneration [1]. In the past decades, great efforts have been made in understanding the risk factors, and immune dysregulation mechanisms that are responsible for detecting MS and its progression. MS is thought to emerge as a result of a complex

combination of genetic predispositions, environmental triggers, infectious events, and factors that lead to pro-inflammatory states, including smoking, obesity, etc. [2]. MS lesions are widely acknowledged to originate from an autoimmune process that affects the myelination of the neurons present in the CNS. This leads to the formation of demyelinated plaques, which cause injury to neurons and their axonal extensions [3]. Numerous studies have empha-

sized the existence of relationship between the activation of the coagulation cascade and neuroinflammation, indicating that coagulation factors may play a more comprehensive role involving neurodegeneration and neuroinflammation in addition to being essential for the activation of the hemostatic cascade [4–6]. In recent years, significant evidence has emerged implicating several of the major clotting factors, such as thrombin, or fibrinogen, in the pathogenesis of MS by triggering microglia activation and driving the progress of neuroinflammation [6].

Fibrinogen is a soluble 340 kDa dimeric glycoprotein that is synthesized in the liver by the hepatocytes. Each monomer made up of three polypeptide chains designated A α , B β , and γ that are stabilized by disulfide bonds. Thrombin removes two small peptides, fibrinopeptides A and B, from the fibrinogen molecule, leading to exposure of multiple polymerization sites and initiating the formation of insoluble and stable fibrin clot [7]. In addition to its major function in blood clotting, fibrin(ogen) plays an essential role in cellular and matrix interactions, inflammation, wound healing, angiogenesis, etc. Various studies have highlighted the contribution of fibrin(ogen) to the pathophysiology of MS [8–11]. It was shown that the areas occupied by demyelinating lesions and characterized by axonal damage coincided with the areas of fibrin deposition in MS patients [12]. Furthermore, fibrin deposition may precede the formation of demyelinating lesions [13]. The role of fibrin in formation of demyelinating lesions may be associated with its proinflammatory function and ability to increase the release of several other immune mediators, which, in turn, can modulate immune process as well as both cell adhesion and migration [14]. The other way by which fibrin(ogen) can be involved in the pathogenesis of MS is its direct triggering microglia activation. Ample evidence suggests that fibrinogen induces release of reactive oxygen species in microglia causing damage to nerve cells, which play a crucial role in the induction of axon degeneration in inflammatory demyelination [15].

Given the important role of fibrin(ogen) in the pathogenesis of MS, we hypothesized that factors affecting the concentration of circulating fibrinogen could be considered independent risk factors for deterioration in MS patients. Since coronavirus disease 2019 (COVID-19) is associated with both quantitative and qualitative changes in circulating fibrinogen, intra- and extravascular fibrin deposition, and fibrin degradation [16], COVID-19 infection can increase the risk of CNS demyelinating lesions leading to exacerbation of MS. Despite the expectation of a deleterious effect of COVID-19 on MS manifestations, the results regarding the relationship between these two disorders are quite controversial [17] and further studies are required.

The current research aimed to investigate plasma levels of fibrinogen and products of its degradation in MS patients with and without COVID-19 history. This new information should help clarify the underlying mechanisms of MS pathogenesis, and hopefully lead to new findings regarding contribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection to deterioration in MS patients.

Materials and methods

This research was conducted in accordance with the ethical standards and provisions of the Declaration of Helsinki (1964), and applicable regulatory requirements. The study protocol was approved by the ethics committees of both Taras Shevchenko National University of Kyiv (Kyiv, Ukraine) and Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine). A total of 97 MS patients (gender distribution: 34 male and 63 female) seen at the University Clinic of Bogomolets National Medical University between January 2021 and August 2022 were enrolled in this study. Average duration of disease was similar in all MS patients and ranged between 3 and 5 years. Participants were divided in two groups. MS group (n = 56) included MS patients who did not suffer from COVID-19 previously. MS + COVID group (n = 41) consisted of MS patients who had a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 in the past 3–6-month period, but currently were negative, as determined by testing nasopharyngeal swabs. The healthy control (HC) group included 30 subjects, all of them were SARS-CoV-2-negative by nasopharyngeal swab at the time of blood sampling. We excluded all individuals who had cardiovascular and cerebrovascular diseases; were on hemostatic medications; had any acute or chronic disorders that can affect the hemostasis system. Written informed consent was obtained from all participants.

Whole blood samples were collected into vacutainer plasma tubes (tubes with K₂EDTA). Immediately after drawing, tubes were gently inverted, and centrifuged at 2,500 g for 15 minutes. Plasma aliquots were separated immediately and stored at –20 °C until use. Prior to analysis, frozen plasma samples were placed into a +37 °C water bath, thawed for five to ten minutes, and mixed by gentle inversion.

The qualitative detection of immunoglobulins M (IgM) and G (IgG) antibodies against SARS-CoV-2 in blood plasma was done by chemiluminescence immunoassay using the reagent kit Maglumi 2019-nCoV IgM/IgG (Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd., China). The results are expressed in absorbance unit (AU/mL). According to the operating instructions, a result less than 1.00 AU/mL was considered to be non-reactive, while a result greater than or equal to 1.00 AU/mL was considered to be reactive.

Fibrinogen concentration was measured spectrophotometrically according to the method [18]. Briefly, the fibrin clot formed after the addition of thrombin (2 NIH) was dissolved in 0.125% acetic acid. The optical density (OD) of samples was measured at wavelengths of 280 and 320 nm. The fibrinogen concentration (g/L) was calculated using the formula: $(OD_{280} - OD_{320}) \times 255 \div 1.506$, where 255 represents the conversion factor of the fibrinogen concentration in the sample volume to its plasma concentration, and 1.506 represents the fibrin extinction coefficient at 280 nm.

The concentration of D-dimer was determined by a sandwich-type immunochemiluminescent assay using D-dimer Test Kit for CLIA Maglumi (Snibe Co., Ltd., China). All manipulations were carried out according to the

manufacturer's instructions. The analyzer automatically calculated the concentration of D-dimers in the samples based on the calibration curve. The results were expressed in $\mu\text{g FEO/mL}$.

The concentration of soluble fibrin monomer complexes (SFMCs) was determined using *o*-phenanthroline technique [18]. This method is based on the estimation of time needed to form fibrin particles after addition of 0.78% *o*-phenanthroline solution (1 : 1). Further purification of the formed complexes was performed.

SFMCs were isolated from blood plasma according to the procedure described previously [19]. The SFMCs were collected from 1 mL of blood plasma of each individual and kept at 4 °C till chromatographic analysis. Before chromatographic analysis, equal volume of SFMCs solutions obtained from five individuals of the same experimental group were randomly gathered to form pool of SFMCs, which was used in further analysis. Size-exclusion chromatography was performed on HiLoad 16/600 Superdex 200 μg column (GE HealthCare Life Sciences) using a BioLogic LP chromatographer (Bio-Rad, USA). The mobile phase was 0.05 M Tris-HCl (pH 7.4) containing 0.13 M NaCl, and the flow rate was 60 mL/hr. The pool of SFMCs gathered from five individuals was loaded onto the column in the volume of 1 mL, and the appearance of corresponding peaks (fractions) were monitored by means of UV detector. The peak areas were calculated using OriginLab v. 9.1. The chromatographic procedure was repeated at least 3 times for each experimental group. Every time we used freshly prepared SFMCs pool solution obtained by mixing of 5 different SFMC fractions isolated from individuals of the same experimental group. A standard ladder with known molecular weight was applied to the column for calibration.

Statistical processing of the obtained results was performed with methods of variational statistics using the computer program Statistica 12.0 (StatSoft Inc., USA). The hypothesis of the normal distribution was clarified with the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. For studied variables, we reported means with SEM and

medians with IQRs. The differences between the samples were determined using the Mann-Whitney U test or the Kruskal-Wallis test. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Basic characteristics of the multiple sclerosis and healthy control groups are summarized in Table 1. In this study, the MS patients ($n = 97$) and control subjects ($n = 30$) were well matched for age and gender distribution. The mean age of the MS and control groups was 40 ± 5 and 41 ± 4 years, respectively. The mean duration of disease in both MS and MS + COVID groups was similar and ranged from 3 to 6 years. As expected, MS + COVID subjects had significantly higher levels of circulating IgG antibodies against SARS-CoV-2, when compared to either HC or patients of MS group ($p < 0.05$). On the other hand, all participants had low levels of circulating anti-SARS-CoV-2 IgM that indicated the absence of an acute infection at the time of blood sampling.

Results from laboratory investigations showed that elevated fibrinogen ($p < 0.01$), D-dimer ($p < 0.01$), and SFMC concentrations ($p < 0.01$) were significantly associated with multiple sclerosis (Table 1). It should be noted that anti-SARS-CoV-2 IgG seropositive subjects had significantly higher fibrinogen concentration than seronegative individuals ($p < 0.05$) as well as healthy controls ($p < 0.01$). The other two parameters (D-dimer and SFMC) were comparable between the MS and MS + COVID groups, and no significant association with anti-SARS-CoV-2 IgG seropositivity was found ($p > 0.05$).

SFMC is a precursor of fibrin polymer formation at the early stage of blood coagulation. Thus, it could be used as a serological marker for the activation of the coagulation system and for the early detection of intravascular hypercoagulation conditions. Since our findings indicated that SFMC levels had been significantly elevated under multiple sclerosis, analysis of SFMC fraction composition was considered to be a logical continuation of our research. Size-exclusion chromatography was successfully applied to

Table 1. Basic characteristics of the multiple sclerosis and healthy control groups

Characteristics	HC	MS	MS + COVID
Number of patients, n	30	56	41
Age, years	41 ± 4	40 ± 5	40 ± 5
Gender: M/F, n	10/20	20/36	14/27
Disease duration, years	–	4.4 ± 1.5	4.6 ± 1.3
Anti-SARS-CoV-2 IgM, AU/mL	< 1.0	< 1.0	< 1.0
Anti-SARS-CoV-2 IgG, AU/mL	0.18 [0.04–0.48]	0.12 [0.01–0.23]	4.70 [2.92–7.34]**
Fibrinogen, mg/dL	267 [210–303]	385 [367–410]*	403 [396–422]**
D-dimer, mg/mL	0.23 [0.22–0.30]	0.35 [0.29–0.41]*	0.38 [0.32–0.47]*
SFMCs, $\mu\text{g/mL}$	35 [33–36]	65 [58–70]*	68 [62–70]*

Notes: age and disease duration in years are reported as mean \pm SEM; for anti-SARS-CoV-2 IgG, fibrinogen, D-dimer, SFMCs, the median and interquartile range [P_{25} – P_{75}] are given; * – $p < 0.05$ vs. HC; # – $p < 0.05$ vs. MS group.

analyze and compare the composition of SFMC fractions isolated from the bloodstream of MS patients and healthy individuals.

Our results showed that the examined SFMC pools contained a variety of protein molecules that had different molecular weight (up to 550 kDa). The difference between the results of fractionation of SFMC isolated from the plasma of MS patients, and HC was obvious (Table 2). As can be seen, the SFMC pool of healthy individuals consisted of 3 main fractions. The most abundant protein fraction in the SFMC pool of healthy controls was a fraction with a molecular weight of 330–340 kDa, which represented about 45 % of total SFMCs. Another majority fraction, which represented 35 % of the total SFMC content, corresponded to proteins whose molecular weight ranged from 100 to 110 kDa. Finally, 30 % of the SFMC pool was represented by 260–280 kDa protein complexes.

The development of MS was accompanied by changes in both the quantity and quality composition of the SFMC pool compared to the results obtained for HC (Table 2). Thus, in the group of anti-SARS-CoV-2 IgG seronegative MS subjects, we did not observe protein fractions ranging between 260–340 kDa. On the other hand, protein complexes with a molecular weight of 540–550 kDa were identified in the SFMC pool, and this fraction represented about 70 % of total SFMCs. The levels of the other two fractions, 100–110 and 140–160 kDa, were almost equal and represented 16 and 14 % of the total SFMC pool, respectively.

In the group of anti-SARS-CoV-2 IgG seropositive MS subjects (MS + COVID group), the levels of 2 majority fractions, 120–130 and 140–160 kDa, were almost equal; they represented 49 and 42 % of the total SFMC pool, respectively. Finally, a trace amount (9 %) of SFMCs was represented by 330–340 kDa protein complexes (Table 2).

Discussion

COVID-19 poses a considerable threat to public health worldwide. The hallmark of COVID-19 pathogenesis is the cytokine storm, which may lead to multiorgan dysfunction and could influence inflammatory and degenerative processes in the CNS. Moreover, COVID-19 has been associated with hemostasis disbalance, which seems to be a crucial factor in neuroinflammation [16]. Thus, the COVID-19 pandemic became an ongoing global challenge, especially for people with autoimmune diseases, such as

multiple sclerosis. Indeed, there is a lot of evidence showing a relationship between COVID-19 and MS [17, 20–22]. However, current findings are sometimes controversial, and more studies are needed to collect data on greater numbers of patients with SARS-CoV-2 infection since these cohorts are not yet large enough to make specific conclusions for patients with MS.

The results of our previous study demonstrated that SARS-CoV-2 IgG seropositive donors had increased levels of circulating fibrinogen, D-dimer, and SFMCs [19]. Given the important role of fibrin(ogen) in the pathogenesis of MS, we hypothesized that SARS-CoV-2 infection could be a risk factor for deterioration in MS patients who suffered from COVID-19.

The major differences between the coagulation parameters of healthy volunteers and MS patients were as follows: 1) circulating fibrinogen concentration was increased by 45 and 50 % in patients of MS and MS + COVID groups, respectively, compared to the controls; 2) the concentration of D-dimer was increased by 50 and 65 % in plasma of patients from MS and MS + COVID groups, respectively, compared to control subjects; and 3) the concentration of SFMCs was 2-fold higher in both MS groups than in the controls. Interestingly, according to the results obtained, a SARS-CoV-2 infection had a limited effect on the studied coagulation parameters in MS patients, causing statistically significant changes in only one of them, namely plasma fibrinogen concentration.

Our study confirms the findings of other researchers [8–11] that fibrinogen levels are elevated in MS patients. The severity of MS is assumed to correlate with fibrinogen level. This clotting factor is involved in the MS pathogenesis by triggering microglia activation and neuroinflammation [23]. Since fibrinogen is an acute-phase protein, its accumulation in the bloodstream of MS patients may occur due to systemic inflammation, which takes place under this autoimmune disorder [11, 23]. Even more pronounced hyperfibrinogenemia in anti-SARS-CoV-2 IgG seropositive MS patients could develop due to thrombotic complications resulting from COVID-19 [24].

In this study, we demonstrated increased circulating D-dimer and SFMC values for both MS patient groups. The presented findings may be explained by the activation of the coagulation cascade under MS conditions. As a result of fibrinogen cleavage, accumulated fibrin mesh may be ul-

Table 2. SFMC fractions derived from the plasma of multiple sclerosis patients and healthy controls, %

Molecular weight, kDa	Groups		
	HC	MS	MS + COVID
540–550	–	70 ± 6	–
330–340	45 ± 4	–	9 ± 3*
260–280	30 ± 2	–	–
140–160	–	14 ± 3	42 ± 3#
120–130	–	–	49 ± 4
100–110	35 ± 4	16 ± 3*	–

Notes: values are expressed as mean ± SEM; * – $p < 0.05$ vs. HC; # – $p < 0.05$ vs. MS group.

timately disintegrated by plasmin into its degradation products, including D-dimer. The results of other studies have shown the elevated level of D-dimer in cerebrospinal fluid from MS patients. Moreover, it was proposed to use cerebrospinal fluid D-dimer as routine clinical marker of disease activity in MS patients [25].

The increased circulating SFMC in MS patients appeared to be also related to the activation of the coagulation cascade [8]. After thrombin cleaves the fibrinogen molecule, the fibrin monomers are formed, and during the early phase of thrombus formation, these monomers achieve stability by creating SFMCs with fibrinogen breakdown products. As the process of thrombosis continues, more fibrin monomers are created, and more complexes are formed. When the concentration of fibrin polymers reaches a threshold level, they combine with factor XIII to form stable clots. We hypothesized that SFMCs could also be used as a promising biomarker of intravascular hypercoagulation state, since these molecular complexes appear in plasma before actual “clot” formation occurs, in its early stages.

Subsequent examination of the composition of SFMC fractions isolated from the plasma of MS patients showed the formation of protein complexes with molecular weights different from those of healthy individuals. We think that abnormalities in the coagulation process under pathological conditions may be the reason for the variation in the SFMC composition. In MS patients, the formation of high-molecular-weight complexes (550–560 kDa) may be linked to increased plasma coagulation. The appearance in the bloodstream of high-molecular-weight complexes seems to be one of the promising diagnostic criteria for both coagulation and vascular thrombosis in MS patients.

Conclusions

Taken all together, our findings provided evidence for the role of hypercoagulation in MS pathophysiology. The development of MS is significantly associated with elevated levels of such coagulation factor as fibrinogen (385 [367–410] in MS group vs. 267 [210–303] in HC, $p < 0.01$). The increased concentrations of circulating fibrinogen degradation products, namely D-dimer (0.35 [0.29–0.41] in MS group vs. 0.23 [0.22–0.30] in HC, $p < 0.01$) and SFMCs (65 [58–70] in MS group vs. 35 [33–36] in HC, $p < 0.01$), could be an indicator of hypercoagulation state in MS patients. The appearance of high-molecular-weight SFMCs (550–560 kDa) in the bloodstream of MS patients may be due to the imbalance in coagulation system. On the other hand, the results of our study did not confirm the changes of studied hemostatic parameters in MS patients after SARS-CoV-2 infection.

It seems crucial to determine the exact links between MS pathogenesis and coagulation pathway dysregulation. Finding out how particular hemostatic factors, namely fibrinogen, D-dimer, and SFMCs, relate to the progression of neurodegeneration and neuroinflammation under MS will be the next task ahead. Further experiments on understanding the role of studied coagulation factors as promising biomarkers of MS severity may lead to improved diagnostic options, not only for demyelinating diseases, such as MS, but also for other neurodegenerative conditions.

References

1. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28:206–19. doi: 10.1097/WCO.000000000000205.
2. Waubant E, Lucas R, Mowry E, Graves J, Olsson T, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(9):1905–1922. doi: 10.1002/acn3.50862.
3. Ellen O, Ye S, Nheu D, Dass M, Pagnin M, et al. The Heterogeneous Multiple Sclerosis Lesion: How Can We Assess and Modify a Degenerating Lesion? *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):11112. doi: 10.3390/ijms241311112.
4. De Luca C, Virtuoso A, Maggio N, Papa M. Neuro-coagulopathy: blood coagulation factors in central nervous system diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18:E2128. doi: 10.3390/ijms18102128.
5. Göbel K, Kraft P, Pankratz S, Gross CC, Korsukewitz C, et al. Prothrombin and factor X are elevated in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016;80(6):946–951. doi: 10.1002/ana.24807.
6. Göbel K, Eichler S, Wiendl H, Chavakis T, Kleinschnitz C, Meuth SG. The coagulation factors fibrinogen, thrombin, and factor XII in inflammatory disorders — a systematic review. *Front Immunol*. 2018;9:1731. doi: 10.3389/fimmu.2018.01731.
7. Plantone D, Inglese M, Salvetti M, Koudriavtseva T. A Perspective of coagulation dysfunction in multiple sclerosis and in experimental allergic encephalomyelitis. *Front Neurol*. 2019;9:1175. doi: 10.3389/fneur.2018.01175.
8. Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19:283–301. doi: 10.1038/nrn.2018.13.
9. Ryu JK, Petersen MA, Murray SG, Baeten KM, Meyer-Franke A, et al. Blood coagulation protein fibrinogen promotes autoimmunity and demyelination via chemokine release and antigen presentation. *Nat Commun*. 2015;10:8164. doi: 10.1038/ncomms9164.
10. Yates RL, Esiri MM, Palace J, Jacobs B, Perera R, DeLuca GC. Fibrin(ogen) and neurodegeneration in the progressive multiple sclerosis cortex. *Ann Neurol*. 2017;82:259–270. doi: 10.1002/ana.24997.
11. Zhang Y, Zhang X, Liu D, Wang H, Pan S, et al. Elevated fibrinogen levels in neuromyelitis optica is associated with severity of disease. *Neurol Sci*. 2016;37:1823–1829. doi: 10.1007/s10072-016-2628-4.
12. Gveric D, Hanemaaijer R, Newcombe J, van Lent NA, Sier CF, Cuzner ML. Plasminogen activators in multiple sclerosis lesions: implications for the inflammatory response and axonal damage. *Brain*. 2001;124:1978–1988. doi: 10.1093/brain/124.10.1978.
13. Claudio L, Raine CS, Brosnan CF. Evidence of persistent blood-brain barrier abnormalities in chronic-progressive multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*. 1995;90:228–238. doi: 10.1007/BF00296505.
14. Flick MJ, Du X, Witte DP, Jirousov M, Soloviev DA, et al. Leukocyte engagement of fibrin(ogen) via the integrin receptor α Mbeta2/Mac-1 is critical for host inflammatory response in vivo. *J Clin Invest*. 2004;113:1596–1606. doi: 10.1172/JCI20741.
15. Davalos D, Ryu JK, Merlini M, Baeten KM, Le Moan N, et al. Fibrinogen-induced perivascular microglial clustering is required for the development of axonal damage in neuroinflammation. *Nat Commun*. 2012;3:1227. doi: 10.1038/ncomms2230.
16. Kangro K, Wolberg AS, Flick MJ. Fibrinogen, fibrin, and fibrin degradation products in COVID-19. *Curr Drug Targets*. 2022;23(17):1593–1602. doi: 10.2174/1389450123666220826162900.

17. Fernandes de Souza WD, Fonseca DMD, Sartori A. COVID-19 and multiple sclerosis: a complex relationship possibly aggravated by low vitamin D levels. *Cells*. 2023;12(5):684. doi: 10.3390/cells12050684.
18. Marynenko T, Halenova T, Raksha N, Vovk T, Tyravska Y, et al. Coagulation markers in patients with coronary artery disease. *Journal of Biological Research — Bollettino Della Società Italiana Di Biologia Sperimentale*. 2022;95:10259. doi: 10.4081/jbr.2022.10259.
19. Rachkovska A, Krenytska D, Karbovskyy V, Halenova T, Raksha N, et al. Characteristics of products of fibrinogen origin in the presence of anti-SARS-CoV-2 IgG in the bloodstream. *Rev Rec Clin Trials*. 2023;18(1):69-75. doi: 10.2174/1574887118666221219115856.
20. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, et al.; Muse-19 Study Group. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;89:780-789. doi: 10.1002/ana.26028.
21. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020;77:1079-1088. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2581.
22. Salter A, Fox RJ, Newsome SD, Halper J, Li DKB, et al. Outcomes and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection in a North American registry of patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2021;78:699-708. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0688.
23. Alruwaili M, Al-Kuraishy HM, Alexiou A, Papadakis M, Al-Rashdi BM, et al. Pathogenic role of fibrinogen in the neuropathology of multiple sclerosis: a tale of sorrows and fears. *Neurochem Res*. 2023;48:3255-3269. doi: 10.1007/s11064-023-03981-1.
24. Bouck EG, Denorme F, Holle LA, Middleton EA, Blair AM, et al. COVID-19 and sepsis are associated with different abnormalities in plasma procoagulant and fibrinolytic activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):401-414. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315338.
25. Schaller-Paule MA, Yalachkov Y, Steinmetz H, Friedauer L, Hattingen E, et al. Analysis of CSF D-dimer to identify intrathecal fibrin-driven autoimmunity in patients with multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(3):e1150. doi: 10.1212/NXI.0000000000001150.

Received 04.02.2024

Revised 14.02.2024

Accepted 24.02.2024

Information about authors

Tetiana Halenova, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Assistant, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: galenovatanya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2973-2646>

Natalia Raksha, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Assistant, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: nkudina@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6654-771X>

Tetiana Vovk, PhD, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: sanwoolf01@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6551-4211>

Vitalii Karbovskyy, PhD in Biological Sciences, LLC "Biopharma Plasma", Kyiv, Ukraine; e-mail: Vkarbovskyy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2226-0914>

Svitlana Sholomon, Doctor of the Highest Category, Assistant, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sholomon19@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2097-9562>

Volodymyr Melnyk, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Neurology, Dean of the Medical Faculty 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: volodymyr.melnyk@nmu.u; <https://orcid.org/0000-0003-4645-8239>

Olexii Savchuk, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: olexii.savchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3621-6981>

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. Halenova T.I. — design of the study, conducting experiments, writing the manuscript; Raksha N.G. — design of the study, conducting experiments; Vovk T.B. — data collection and their statistical analysis; Karbovskyy V.L., Sholomon S.M. — making diagnosis, working with patients, blood sampling; Melnyk V.S. — making diagnosis, working with patients, blood sampling, supervision, and guidance throughout this work; Savchuk O.M. — supervision and guidance throughout this work. All authors read and approved the final manuscript.

Галенова Т.І.¹, Ракша Н.Г.¹, Вовк Т.Б.¹, Карбовський В.Л.², Шоломон С.М.³, Мельник В.С.³, Савчук О.М.¹

¹ІНЦ «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

²ТОВ «Біофарма Плазма», м. Київ, Україна

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Характеристики продуктів розпаду фібрину/фібриногену при розсіяному склерозі після інфікування SARS-CoV-2

Резюме. Актуальність. Метою цього дослідження була оцінка рівня фібриногену та продуктів його розпаду в плазмі крові пацієнтів із розсіяним склерозом (РС), які мали чи не мали COVID-19 в анамнезі. **Матеріали та методи.** Обстежено 97 хворих на РС. Залежно від наявності COVID-19 їх розділили на дві групи. До групи РС увійшли 56 осіб, які раніше не хворіли на COVID-19. У групу «РС + COVID» включили 41 пацієнта із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19. Контрольну групу становили 30 здорових добровольців. Спектрофотометричні методи використовували для вимірювання концентрації фібриногену, D-димеру та розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК). Для аналізу складу фракцій РФМК застосовували ексклюзивну хроматографію. **Результати.** Виявлено, що рівні фібриногену, D-димеру та РФМК були значно підвищені в плазмі всіх пацієнтів із РС

порівняно зі здоровими особами. Уміст D-димеру та РФМК не відрізнявся між двома групами РС, тоді як концентрація фібриногену в плазмі була значно підвищеною в групі «РС + COVID» порівняно з групою РС. Крім того, розвиток РС супроводжувався змінами як кількості, так і якості складу РФМК порівняно зі здоровими особами. Наші результати продемонстрували накопичення високомолекулярних РФМК у плазмі пацієнтів із РС. **Висновки.** Результати показали, що у хворих на РС змінилися характеристики гемостазу, однак необхідні додаткові дослідження, щоб визначити зв'язок між конкретними гемостатичними факторами, а саме фібриногеном, D-димером і РФМК, і патофізіологією РС.

Ключові слова: розсіяний склероз; інфекція SARS-CoV-2; фібриноген; D-димер; розчинні фібрин-мономерні комплекси

УДК 616-035.1:[616.831-005]

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1058>Тріщинська М.А.¹, Онопрієнко О.П.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²КНП «Броварська багатoproфільна клінічна лікарня», м. Бровари, Київська область, Україна

Епідеміологія інсульту в Лівобережному регіоні Київської області напередодні 38-ї річниці техногенної аварії на ЧАЕС, впровадження в практику міжнародного досвіду (сучасний погляд на проблему та власні дослідження)

Резюме. У статті висвітлені проблеми інсульту світового масштабу, які в більшості пов'язані з трьома групами факторів ризику мозкового інсульту — відомими патогенетичними, психогенними та екологічними факторами забруднення довкілля, які дають про себе знати, на що автори звернули увагу напередодні 38-ї річниці техногенної катастрофи у Чорнобилі (26 квітня 1986 року), порівнявши дані щодо інсульту в Японії після землетрусу на Фукусімській АЕС (11–12 березня 2011 року), що призвів до аварії та розплавлення активної зони реакторів відразу на трьох енергоблоках. Розглядаються питання щодо оптимізації надання спеціалізованої медичної допомоги хворим з мозковим інсультом, фактори ризику інсульту, щоб мінімізувати наслідки, оптимізувати лікування, профілактику факторів ризику, особливо в районах, де населення через харчові продукти, воду, молоко, рибу, м'ясо, ягоди, гриби отримує інкорпороване радіаційне ураження організму, а також питання поліпшення спеціалізованої інсультної допомоги, створення інсультних центрів в області України. Проведені дослідження свідчать про те, що причин для виникнення мозкових інсультів багато і на сьогодні вони досконало не вивчені. Особливостями клінічного перебігу мозкових інсультів в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС є розвиток їх у середньому (40–49 років) і похилому віці, тривалий судинний анамнез, що характеризується трансформацією в дебюті вегетосудинної дистонії в дисциркуляторну (пострадіаційну) енцефалопатію, переважання ішемічного характеру мозкового інсульту над геморагічним, ураження переважно каротидного басейну, відносна доброякісність клінічного перебігу, прогресуючий характер психічних розладів, супутня соматична коморбідна патологія, наявність стійкого патоморфологічного субстрату з боку як судинно-ендотеліальної дисфункції, так і мозково-лікворної системи. Отримана інформація доповнює дані про патогенез, клініку і діагностику мозкових інсультів в УЛНА й становить практичний інтерес. Порушені питання оптимізації надання спеціалізованої допомоги в інсультних відділеннях, центрах і подальшої реабілітації, достатньої їх комплектації як кадрами, так і апаратурою стають наріжним каменем у подоланні епідемії інсульту. З огляду на це зберігається необхідність продовження суттєвих досліджень у цій сфері та якнайшвидшої розробки, впровадження наукової концепції щодо профілактики, раннього виявлення основних модифікованих факторів ризику інсульту разом із сімейними терапевтами, спеціалістами вузького профілю, належного лікування інсульту, що, безперечно, поліпшить якість життя пацієнтів та їх родичів.

Ключові слова: мозковий інсульт; фактори ризику; захворюваність; смертність; інвалідність; техногенні аварії; ЧАЕС; спеціалізовані інсультні центри; діагностика; лікування

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Онопрієнко Олексій Павлович, кандидат медичних наук, завідувач ангіоневрологічним відділенням, КНП «Броварська багатoproфільна клінічна лікарня», вул. Тараса Шевченка, 14, м. Бровари, Київська область, 07401, Україна; e-mail: aroneurology@ukr.netFor correspondence: Olexsiy Onopriyenko, PhD, Head of the Neurovascular Department, Communal non-commercial enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Taras Shevchenko st., 14, Brovary, Kyiv region, 07401, Ukraine; e-mail: aroneurology@ukr.net

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

Вступ

Актуальною проблемою у всьому світі в другій декаді XXI століття є високий рівень захворюваності, зростання інвалідності серед популяції після перенесеного інсульту. Мозкові інсульти (МІ), їхні ускладнення, деменція, постінсультна депресія лягають тяжким тягарем на суспільство країни, родини пацієнтів. Переконаливо доведено, що раннє виявлення модифікованих факторів ризику інсульту, особливо трьох провідних груп, а саме: патогенетичних (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, захворювання серця, порушення серцевого ритму), психогенних (гострий стрес, тривога, депресія) та екологічних (вплив інкорпорованого зараження малими радіоактивними дозами (цезій-137, стронцій-90, плутоній-241), раннє лікування постінсультної депресії в осіб з інсультом сприяє мінімізації функціонального неврологічного дефіциту і посилює соціальну адаптацію. Низкою авторів [9, 15, 16] було виявлено, що найбільш значущими факторами ризику для переходу доклінічних стадій у цереброваскулярну хворобу є артеріальна гіпертензія та надмірна маса тіла. Пацієнти з клінічно значущими проявами цереброваскулярної хвороби вірогідно частіше мали поєднання двох або трьох судинних факторів ризику, тоді як відсутність факторів ризику частіше зустрічалася в осіб із вегетосудинною дистонією. Був виявлений зв'язок між кількістю факторів ризику і віком пацієнтів, це свідчить, що вік сам по собі є цереброваскулярним фактором ризику, із віком підвищується ризик мати додаткові фактори ризику. Виявлено, що рівень нітриту вірогідно знижувався в міру прогресування захворювання, а рівень ендотеліну-1 підвищувався, іншими словами, цереброваскулярні захворювання супроводжуються порушенням судинорухової функції ендотелію. Встановлені зв'язки між факторами ризику

й біохімічними маркерами ендотеліальної судинорухової функції та їх характер свідчать про важливість своєчасного виявлення та корекції судинних факторів ризику з метою профілактики судинних захворювань головного мозку.

Мета роботи: проаналізувати сучасний стан надання медичної допомоги при мозковому інсульті в Україні, а саме в Лівобережному регіоні Київської області, напередодні 38-ї річниці техногенної аварії на ЧАЕС, обґрунтувати перспективи її поліпшення, впроваджуючи міжнародний досвід.

Матеріали та методи

Використовувалися системний аналіз, бібліосемантичний, статистичний, соціологічний методи та метод експертних оцінок. Об'єктом дослідження був мозковий інсульт. Нами проведено проспективне дослідження факторів ризику (ФР) інсульту на 5818 хворих з інсультом, зокрема 284 учасники ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС, а також особи, що проживали на радіаційно забрудненій території та проходили лікування в Броварському районі за 10 років, з 2007 до 2016 року, і розподілено їх у п'ять груп (рис. 1). Аналізувалася система надання медичної допомоги населенню з цереброваскулярними хворобами, факторами ризику їх виникнення в цілому і у районі зокрема.

Результати та обговорення

Україна належить до країн з високими показниками захворюваності, смертності та інвалідизації від мозкового інсульту. Експерти вважають, що якщо ситуація не зміниться на краще, то кожний п'ятий мешканець України помре від інсульту, а кожен десятий стане інвалідом внаслідок інсульту. Про-



Рисунок 1. Фактори ризику інсульту

Таблиця 1. Кількісний розподіл за гендерною ознакою пацієнтів з мозковим інсультом АНВ у ББКЛ та НВ ЦРЛКОЛРУ за період з 2007 по 2016 р.

Групи обстежених, структура МІ	П'ятирічні етапи дослідження по ЛПЗ		Лікувально-профілактичні заклади Лівобережжя (ЦРЛ)				
			ББКЛ		ЦРЛКОЛРУ		
	Період	Усього	Чол.	Жін.	Усього	Чол.	Жін.
Загальна к-ть хворих з МІ у ЛПЗ за 10 р. 5818/4790 = 10 608*	2007–2011 рр.	2617	1256	1360	2155	1054	1101
	2012–2016 рр.	3201	1536	1664	2635	1265	1370
Ішемічний інсульт 4994/4191; 85,8/87,4 %**	2007–2011 рр.	2245	1077	1168	1883	946	1026
	2012–2016 рр.	2749	1715	1034	2302	1439	1559
II = 9185	Усього	4994	2792	2202	4185	2385	2585
Геморагічний інсульт 593/600; 9,8/12,5 %***	2007–2011 рр.	233	108	125	250	125	125
	2012–2016 рр.	260	173	187	350	163	187
PI = 1193	Усього	593	281	312	600	288	312

Примітки: * — загальна кількість госпіталізованих хворих з МІ в ББКЛ та ЦРЛКОЛРУ; ** — загальна кількість госпіталізованих хворих з II у досліджуваних ЛПЗ; *** — загальна кількість госпіталізованих хворих з PI.

те лише невелика частина хворих може потрапити до спеціалізованих відділень для надання термінової допомоги в межах терапевтичних можливостей. Після аварії на ЧАЕС за 38 років захворюваність на інсульт в Броварському районі Київської області збільшилася в 4,5 рази. Якщо в 1990 році на 10 тис. дорослого населення було 11,2 МІ, то в 2020 році — 49,5. За період з 2007 по 2016 рік захворюваність на інсульт у Броварському районі мала тенденцію до зростання з 41,5 до 49,3 на 10 тис. (табл. 1); сучасні фактори ризику інсульту наведені на рис. 1. Дещо різняться епідеміологічні дані в 5 ЛПЗ Лівобережного регіону ЦРЛКОЛРУ, які знаходяться далі від ЧАЕС і не мають радіоактивно забруднених зон. **Однією з принципів помилок у ході ліквідації Чорнобильської аварії було прийняття як основного критерію радіаційної безпеки щільності радіоактивного забруднення територій, а не дози опромінення людини.** Як граничне значення забруднення ^{137}Cs було обрано значення 15 Кі/км^2 (555 кБк/м^2). Це, а також недостатня кількість прямих визначень доз, одержаних населенням, призвело до помилкових оцінок, перш за все на території Полісся, де просторовий розподіл дози внутрішнього опромінення визначається значно більшою мірою екологічними факторами, ніж щільністю випадіння ^{137}Cs . У віддалених на 300 км від ЧАЕС населених пунктах на торф'яних ґрунтах за рівнів забруднення менше від 15 Кі/км^2 доза виявилась вищою, ніж ближче до епіцентру аварії на мінеральних ґрунтах [20]. **На жаль, лише на 25-му році після аварії приймається вірне рішення про те, що в основі оцінок радіаційної небезпеки повинні бути дози опромінення людей.** Дозове навантаження на організм людей передусім зумовлене включенням радіонуклідів до харчових ланцюгів «ґрунт — рослина — тварина — людина», що значною мірою залежить від екологічних та технологічних умов сільськогоспо-

дарського виробництва. Екологічні особливості проживання населення північних районів українського Полісся (навколишні ліси, болота) сприяють формуванню напруженої радіоекологічної ситуації навіть за низької щільності радіонуклідного забруднення ґрунтів унаслідок значних коефіцієнтів переходу радіонуклідів із ґрунту в рослинну продукцію [20].

У табл. 2 наведені дані про стан радіоактивного забруднення ^{137}Cs ґрунту, харчових продуктів, грибів, молока в населених пунктах Броварського району.

Вимірювання вмісту ^{137}Cs у пробах продуктів проводили на гаммаспектрометрі SILENA (метрологічне свідоцтво про державну перевірку № 4786 від 18.07.2017, видане ННЦ «Інститут метрології», м. Харків). Максимальний зареєстрований вміст ^{137}Cs у зібраних пробах молока становить $384,7 \text{ Бк/л}$, що у 4 рази вище від ДР, у сушених грибах — $36,9 \text{ Бк/кг}$, у 15 разів вище від ДР.

Брати участь у дослідженні факторів ризику в нашому районі нас спонукав потенційний ріст захворюваності на цереброваскулярні хвороби, а саме викликав тривогу інсульт, що в населених пунктах забрудненої території та серед УЛНА на ЧАЕС дуже різнився від загального показника по району, області та Україні. Динаміка захворюваності на інсульт наведена в табл. 3, 4.

Із табл. 3 видно, що захворюваність на інсульт серед населення контрольованої забрудненої зони та УЛНА в 1,6 рази вища, ніж в цілому по Україні, і в 4,8 рази — ніж у хворих з чистих територій Броварського району.

Функціональні результати за mRS (малою шкалою Ренкіна) після перенесеного інсульту серед УЛНА на ЧАЕС порівняно з групою хворих, що не були УЛНА і не проживали на контрольованій радіоактивно забрудненій території, наведені на рис. 3. Як бачимо, у УЛНА на ЧАЕС функціональні результати значно гірші, ніж у

Таблиця 2. Радіологічний стан територій, віднесених до зон радіоактивного забруднення, Броварський район Київської області

Насел. пункт	Зона	Цезій в ґрунті	Доза за 2006 рік	Доза за 70 років	Цезій в молоці	ЛВЛ	Кількість вимірювань
с. Літки	4	31,9	0,11	5,7	1,9	0,04	598
с. Літочки	4	44,7	0,17	7,3	7,0	–	10
с. Погреби	4	54,9	0,18	8,7	2,0	0,03	834
с. Пухівка	4	41,5	0,18	7,4	6,8	0,02	752
с. Рожни	4	38,8	0,15	6,8	3,4	0,05	320

Примітки: кількість вимірювань — кількість людей, які вимірювались для визначення ЛВЛ по населеному пункту (осіб); ЛВЛ — лічильник випромінювання людини.

хворих з інсультом, що проживали поза радіаційно забрудненою зоною: смертність у них у 1,5 раза вища, а відсоток інвалідів вищий у 2,4 раза ($p < 0,05$).

Таким чином, по Броварському району динаміка інвалідності після МІ за 10 років (2007–2016) серед дорослих на 10 тис. населення становить від 7,6 до 3,8 відповідно (зниження у 2 рази, $p < 0,05$); серед працездатного населення — від 4,8 до 3,8 (зниження в 1,2 раза, різниця вірогідна, $p < 0,001$). По Київській області серед дорослого населення — від 7,3 до 4,4 ($p < 0,05$); серед працездатного населення — від 5,5 до 4,4 ($p < 0,001$). По Україні — від 5,9 до 4,1 та від 4,2 до 3,9 ($p < 0,001$) відповідно, тобто показник інвалідності серед дорослого населення в нашому районі суттєво вищий, ніж середній по Україні, та утримується на рівні області, а серед працездатного населення дорівнює середньому показнику по Україні, хоча в Київській області він на порядок вищий [10, 12] (рис. 4).

За даними реєстру церебральних інсультів, за період 2007–2016 рр. у ББКЛ Київської області із зареє-

строваних 5818 випадків МІ 1298 закінчилися летально. Таким чином, середній показник летальності за вказаний 10-річний період становив 22,3 %. При цьому відмічається статистично вірогідно ($p < 0,0267$) нижча летальність в 2007 році порівняно з 2016 роком — 21,0 та 24,5 %, тоді як найвища смертність — 74,5 % на 8–10-му році після аварії на ЧАЕС (1994–1996 рр.) [10, 12] (рис. 5).

Низкою авторів [25] після Чорнобильської катастрофи було зроблено спроби пов'язати захворюваність з «істерією» і «психологічними страхами», що отримали назву «чорнобильський синдром». Насправді багато цих впливів є реальними хворобами і як наслідки не повинні ігноруватися. Рівно через 25 років після техногенної катастрофи на ЧАЕС подібна трагедія сталася в Японії. У результаті вивчення і порівняння опублікованих даних після 11 березня 2011 року, коли трапився великий землетрус у східній Японії, що спричинив аварію на Фукусімській АЕС та розплавлення активної зони реакторів відразу на

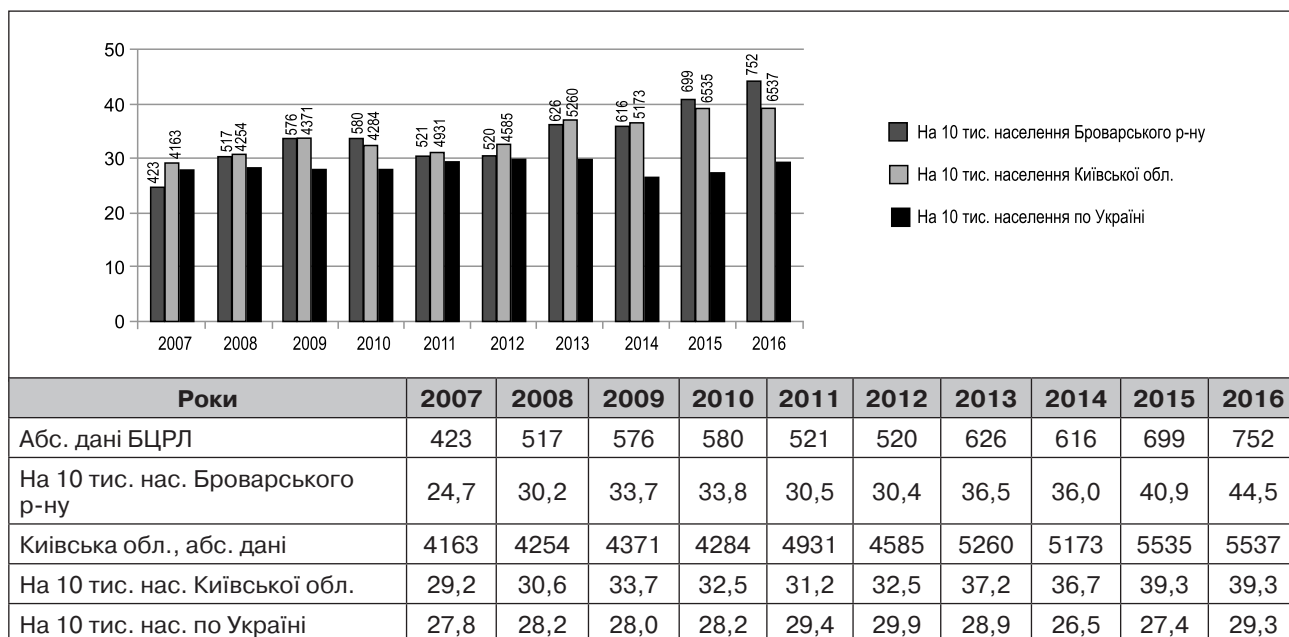


Рисунок 2. Динаміка захворюваності внаслідок інсульту по Броварському району порівняно із середніми показниками по Київській області та Україні за період 2007–2016 рр.

трьох енергоблоках, нам стало відомо, що кількість хворих на мозковий інсульт за 3 роки (2011–2013) у невеликому місті в префектурі Фукусіма на півночі Японії зросла в 2,5 раза. Площа міста становить 398,50 км², населення — 63 731 особа, щільність населення — 159,93 чел/км². [24]. У Японії термін «радіофобія» використовується для піддавання людей остракізму та соціальної ізоляції. Після катастрофи на Фукусімській АЕС влада Японії підняла допустиму дозу радіоактивного опромінення до 20 мілізівертів на рік для забруднених районів, у яких неможливо провести ліквідаційні заходи. Люди повинні були повернутися у свої громади і зазнати впливу радіоактивного опромінення без будь-яких скарг. Однак ця доза є еквівалентною річній допустимій дозі для працівника атомної станції і відповідає рівню опромінення, якому не можна піддавати жінок, особливо вагітних, і дітей. Дослідження свідчать про те, що для розпаду радіоактивних часток у лісових масивах на забруднених територіях навколо Чорнобиля знадобиться більше років, навіть десятиліть, ніж вважалося раніше [25].

Таким чином, спираючись на гіркий приклад Японії, де після аварії на трьох атомних реакторах

описано збільшення в 2,5 раза хворих на мозковий інсульт (рис. 6), доречно було порівняти і наші дослідження, які вказують на щорічний ріст захворюваності на МІ, смертності в Київській області та по Україні: показник захворюваності серед популяції Броварського району зріс до 44,5 на 10 тис. населення, тоді як середня смертність за 10 років від МІ становить 7,6 на 10 тис. населення, при середній смертності за 10 років від МІ по Україні 10,6; серед позитиву — співвідношення ішемічного та геморагічного інсульту 1 : 7, а по Україні — 1 : 4, що дає підстави для подальшого дослідження факторів ризику МІ і слугуватиме доказовою базою мінімізації епідеміологічних показників МІ в Київському регіоні, який під час аварії на ЧАЕС найбільше постраждав. Немалу роль серед ФР інсульту, на нашу думку, відіграють радіаційне забруднення та інкорпороване зараження, як і психогенні чинники (гострий стрес, тривога, депресія), шкідливі звички, антропометричні чинники, соціально-економічна нестабільність, перманентні військові конфлікти протягом останніх 6 років. І як завжди, медики мають обґрунтовувати і оптимізувати профілактику ФР, діагностику та лікування інсультів. На сьогодні актуальне питання

Таблиця 3. Динаміка захворюваності на мозковий інсульт за 10 років (на 10 тис. дорослого населення), %

Роки	4-та контрольна зона Придесення Броварщини	Броварський район	Київська область	Україна
2007	41,5	24,7	29,2	27,8
2008	42,9	30,2	30,6	28,2
2009	49,5	33,7	33,7	28,0
2010	37,6	33,8	32,5	28,2
2011	46,5	30,5	31,2	29,4
2012	39,7	30,4	32,5	29,9
2013	38,3	36,5	37,2	28,9
2014	36,1	36,0	36,7	26,5
2015	49,2	40,9	39,3	27,4
2016	49,3	44,5	39,3	29,3

Таблиця 4. Варіанти результатів церебральних інсультів в УЛНА та осіб, що проживали у забрудненій 4-й зоні в період 2007–2016 рр.

Результат ГПМК	Кількість хворих на МІ (n = 284)	
	Абс. число	%
Сприятливий	194	68,4
Летальний, з них:	90	56,8
протягом першого року	32	5,6
протягом другого року	3	3,8
після 5 років	2	3,3
після 10 років	50	49,5
Відсоток померлих		31,3

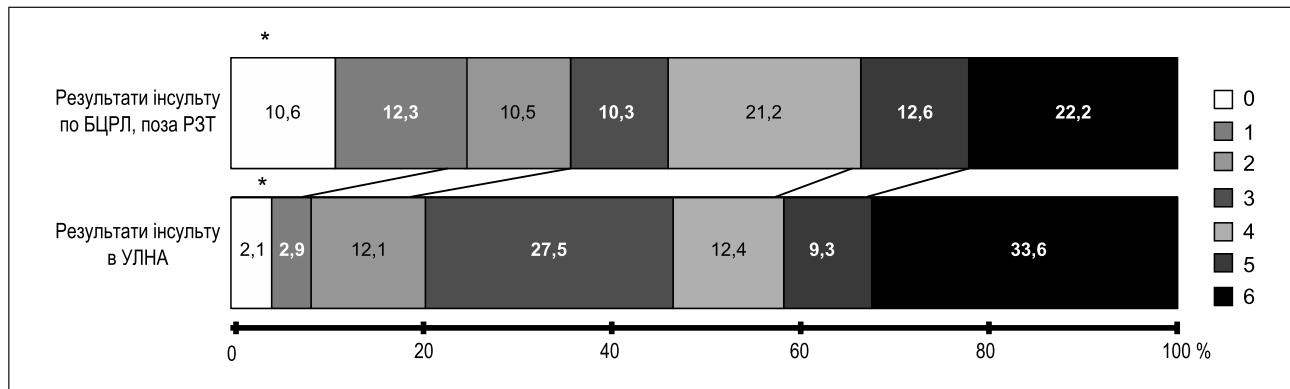


Рисунок 3. Варіанти результатів церебральних інсультів за mRS в УЛНА та осіб, що проживали у забрудненій 4-й зоні та поза нею в період 2007–2016 рр.

Примітки: * – досягли 0–1 бала за mRS через 10 років – відсутність інвалідизації; РЗТ – радіаційно забруднені території.

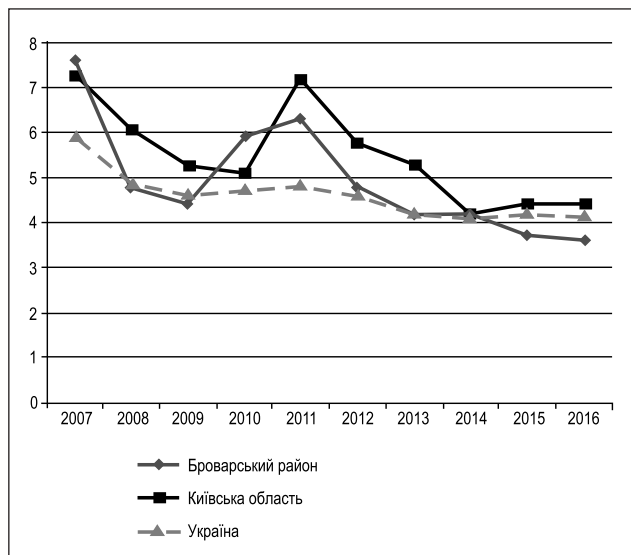


Рисунок 4. Динаміка інвалідності серед дорослого населення внаслідок мозкового інсульту за період 2007–2016 рр.

Таблиця 5. Динаміка смертності від мозкового інсульту за 10 років (на 10 тис. дорослого населення), %

Роки	4-та конт-рольна зона ролйна зона Придесення Броварщини	Броварський район	Київська область	Україна
2007	6,0	8,3	8,5	9,80
2008	3,6	5,9	6,3	9,20
2009	12,1	5,4	6,4	9,10
2010	17,3	6,8	6,8	8,60
2011	16,0	6,4	6,7	8,80
2012	7,3	7,6	8,1	8,70
2013	18,2	7,7	8,5	11,00
2014	19,4	8,9	9,0	10,80
2015	15,8	9,1	9,4	11,00
2016	15,6	10,1	10,5	13,30

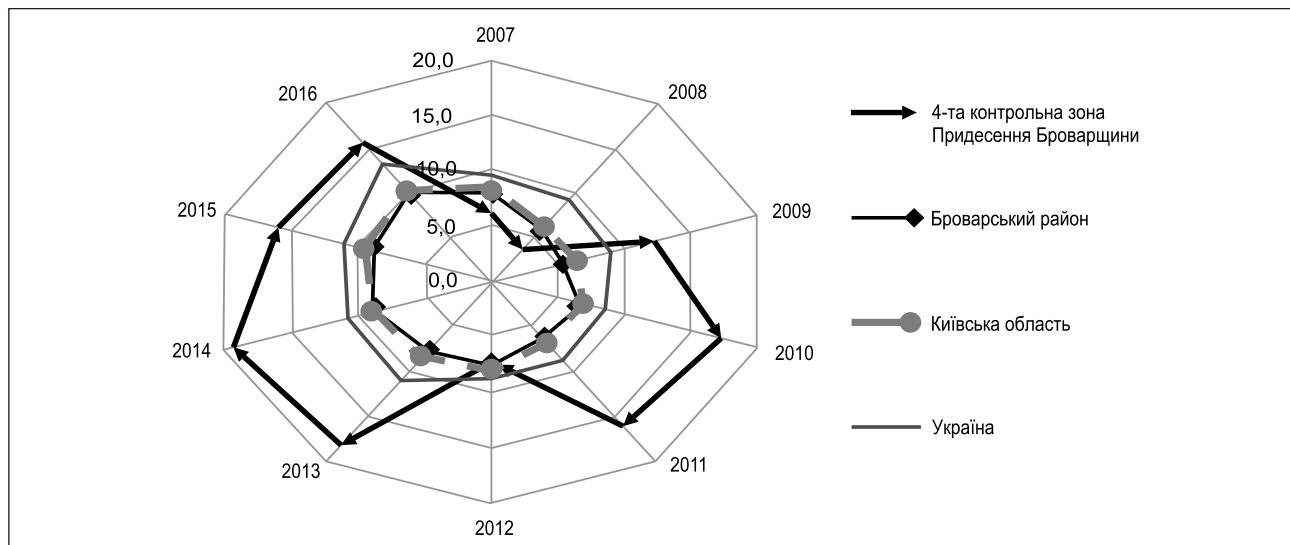


Рисунок 5. Динаміка смертності від мозкового інсульту за 10 років (на 10 тис. дорослого населення), %

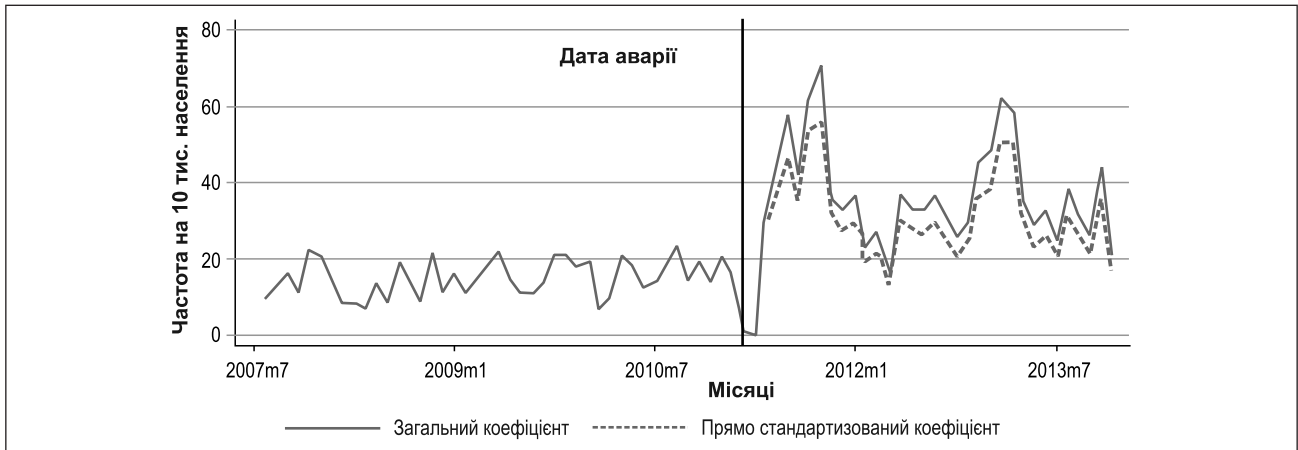


Рисунок 6. Частота інсультів після аварії на Фукусімській АЕС в Японії зростає [24]

Примітка: тренд по місту Мінамі-Сома в префектурі Фукусіма.

створення та функціонування реєстру інсульту, інсультних центрів у великих містах для надання висококваліфікованої спеціалізованої допомоги хворим з гострим мозковим інсультом із залученням мультидисциплінарних бригад, спеціально підготовленого медичного персоналу для роботи з інсультними хворими (зокрема, медичних сестер та молодшого медперсоналу). На жаль, це питання вирішено далеко не скрізь. У таких центрах треба цілодобово використовувати нейровізуалізаційні методи дослідження, повинен працювати блок інтенсивної терапії, протишокова палата, інфарктне відділення, нейрохірургічна операційна. Хоч мультидисциплінарний підхід є основою надання допомоги в інсультних центрах (відділеннях), ключову роль у них повинні відігравати неврологи, що відповідає рекомендаціям міжнародних асоціацій. Своєчасна та адекватна допомога на догоспітальному етапі силами екстреної медичної допомоги (ЕМД) є обов'язковою умовою ефективного лікування гострого інсульту в стаціонарі. Тому треба розробляти заходи, спрямовані на удосконалення роботи ЕМД, включно з навчанням лікарів, фельдшерів і забезпеченням їх необхідною апаратурою та медикаментами. Персонал ЕМД повинен стати складовою частиною програми допомоги хворим з гострим інсультом, оскільки це пов'язано з великим потенціалом скорочення догоспітального етапу і поліпшення результатів лікування інсультів згідно з концепцією «час — це мозок». Відомо, що за 1 секунду інсульту мозок старіє на 8 годин, за 1 хвилину — на 3 тижні, за весь період інсульту — на 36 років. Доведені позиції в лікуванні гострого ішемічного інсульту: терапія в інсультних блоках (відділеннях), тромболізис і тромбектомія; якщо останні не проведені — рекомендоване застосування ацетилсаліцилової кислоти [2–4, 9, 10, 12, 14]. Встановлено ефективність хірургічної декомпресії при злоскісних інфарктах у басейні середньої мозкової артерії. Інсультні бригади мають бути інтегровані до складу відділень невідкладної допомоги та центрів

вторинної допомоги після інсульту (Comprehensive stroke center). Спеціалізовані неврологічні бригади, як і кардіологічні (бригади інтенсивної терапії), відіграють значну роль у наданні допомоги хворим з інсультом на догоспітальному етапі, що підтверджує їх право на існування в сучасній структурі охорони здоров'я. Міцні контакти ЕМД та інсультної служби стаціонарів також дозволили скоротити час допомоги на догоспітальному етапі. Ці служби треба об'єднати в систему, яка забезпечує своєчасну госпіталізацію хворих — кандидатів на проведення тромболізису в регіональні інсультні центри. На сьогодні активно розглядається питання щодо використання індикаторів якості, на виконання проєкту ESO-EAST/Angels, а це означає: 1) полегшення доступу пацієнта з інсультом до профільного відділення; 2) вдосконалення використання принципів доказової медицини в лікуванні інсульту; 3) підвищення освіченості щодо питань інсульту; 4) запровадження механізмів, що поліпшують надання медичної допомоги пацієнтам з інсультом: реєстру, індикаторів якості, моніторингу, сучасних протоколів; 5) запровадження міжнародних та національних стратегій з профілактики інсульту. Лікування ішемічного інсульту базується на 3 постулатах: базисна терапія; вплив на судини мозку (реперфузійна терапія); вплив на нейрони [2, 3, 10, 11]. Отже, завданнями, які стоять перед спеціалістами з боротьби з інсультом на будь-якому рівні організації, є використання декількох підходів, і в першу чергу, на думку вчених з великим досвідом лікування інсульту, необхідно доукомплектування інсультних центрів відповідною сучасною апаратурою. Впровадження сучасного інструментального, біохімічного, вірусологічного та імунологічного обстеження таких хворих дозволить поліпшити діагностику, що приведе до ефективного лікування, а найголовніше — забезпечить селективну первинну і вторинну профілактику інсультів в осіб не тільки молодого, але і середнього віку [4–8]: Необхідно: 1) збільшити кількість людей, які заді-

яні у боротьбі з інсультом; 2) задовольнити гостру потребу в підготовці лікарів, медичних сестер і ін-тервенційних радіологів для роботи в мультидисци-плінарних бригадах з боротьби з інсультом, створити для цього просвітницькі кампанії серед населення і медичних працівників; 3) ширше впроваджува-ти ендovasкулярну допомогу хворим з інсультом, створити цільовий напрям (стратегію) — надання невідкладної спеціалізованої медичної допомоги при мозковому інсульті з використанням новітніх технологій. Стратегія ґрунтується на активно роз-винутій в Україні протягом 5 років службі ендovasкулярної нейроентенохірургії; розробці нових та удосконаленні наявних ендovasкулярних технологій лікування та профілактики захворювань головного мозку, як-от мішкоподібні аневризми, артеріовеноз-ні мальформації, каротидно-кавернозні фістули, де-які новоутворення мозку та різноманітні ішемічні й геморагічні ураження головного мозку тощо (нині в МОЗУ введено нову спеціальність «нейрорадіолог»); 4) збільшити зусилля, спрямовані на впровадження в практику найкращих досягнень у лікуванні та про-філактиці інсульту; 5) створити електронний реєстр інсультів та розширити відкриття інсультних цен-трів з комплектацією мультидисциплінарних бригад максимально по всій Україні.

Висновки

Проведені дослідження свідчать про те, що при-чин для виникнення мозкових інсультів багато і на сьогодні вони досконало не вивчені. Особливостями клінічного перебігу мозкових інсультів в УЛНА є роз-виток їх у середньому (40–49 років) і похилому віці, тривалий судинний анамнез, що характеризується трансформацією в дебюті вегетосудинної дистонії в дисциркуляторну (пострадіаційну) енцефалопатію, переважання ішемічного характеру мозкового ін-сульту над геморагічним, ураження переважно каро-тидного басейну, відносна доброякісність клінічного перебігу, прогресуючий характер психічних розладів, супутня соматична коморбідна патологія, наявність стійкого патоморфологічного субстрату з боку як судинно-ендотеліальної дисфункції, так і мозково-лікворної системи. Отримана інформація доповнює дані про патогенез, клініку і діагностику МІ в УЛНА й становить практичний інтерес. порушені пита-ння оптимізації надання спеціалізованої допомоги в інсультних відділеннях, центрах і подальшої реабі-літації, достатньої їх комплектації як кадрами, так і апаратурою стають наріжним каменем у подоланні епідемії інсульту. З огляду на це зберігається необхід-ність продовження суттєвих досліджень у цій сфері та якнайшвидшої розробки, впровадження наукової концепції щодо профілактики, раннього виявлення основних модифікованих факторів ризику інсульту разом із сімейними терапевтами, спеціалістами вузь-кого профілю, належного лікування інсульту, що, безперечно, поліпшить якість життя пацієнтів та їх родичів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсут-ність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікав-леності при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Боженко Н.Л. Фітокорекція психоемоційних розладів у хворих у постінсультний період. *Ліки України*. 2011. № 4. С. 86-89.
2. Дзак Л.А. Инсульт у молодых пациентов. *Здоров'я України*. 2009. № 5. С. 12-15.
3. Волосовець А.О., Зозуля І.С. Дослідження впливу внутріш-ніх факторів ризику на час ішемічного інсульту. *Світ медицини та біології*. 2019. № 1 (67).
4. Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Онопрієнко О.П. Инсульт. *Тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогнози*. Київ, 2010. 315 с.
5. Зозуля А.І., Зозуля І.С., Волосовець А.А. Ускладнення іше-мічного інсульту: діагностика, лікування, профілактика та реабілітація. *Психіатрія, психотерапія і клініч. психологія*. 2017. № 8 (3). С. 375-81.
6. Зозуля І.С., Волосовець А.О., Зозуля А.І. Надання не-відкладної допомоги та лікування мозкового інсульту на ета-пах госпіталізації. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2024. Т. 20. № 1.
7. Кузнецова С.М., Красиленко Е.П., Кузнецов В.В. Сосудистые заболевания головного мозга и церебральное кровообращение у участников ликвидации последствий аварий на Чернобыльской АЭС. *Клиніч. геронтологія*. 2004. № 8. С. 18.
8. Матяш М.М., Онопрієнко О.П. Епідеміологія мозкового інсульту в Броварському районі Київської області України. *Не-врологія, психіатрія, психотерапія*. 2018. № 2 (45).
9. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захво-рювань та організація допомоги хворим з мозковим інсультом в Україні. *Український вісник неврології*. 2017. Т. 25. № 1 (90). С. 22-24.
10. Мироненко Т.В., Торба К.В., Пицун Н.Л. и др. Клиниче-ские особенности мозговых инсультов у ликвидаторов послед-ствий аварии на ЧАЭС. *Международный медицинский журнал*. 2007. Т. 2. № 12.
11. Онопрієнко О.П. Постінсультна депресія (сучасний по-гляд на проблему та власні спостереження). *East European Journal of Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2020. Vol. 6. № 1-2.
12. Поліщук М.Є. Сучасні погляди на лікування ішемічного інсульту. *Академія інсульту. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. *Неврологія, психіатрія, психотерапія*. 2018, гру-день. № 4 (47).
13. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики це-реброваскулярной патологии. *Укр. мед. часопис*. 2011. № 5 (58). С. 1-12.
14. Трещинська М.А., Головченко Ю.І. Поширеність су-динних факторів ризику в осіб із початковими проявами іше-мії мозку. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2014. № 8. С. 31-39.
15. Трещинська М.А., Галушко О.А. Гострий ішемічний ін-сульт у жінок: деякі особливості інтенсивної терапії. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 8 (103).

16. Трищинська М.А. Віддалений період ішемічного інсульту: сучасні можливості захисту нейроваскулярного юніту. Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Інсульт». 2022. № 1.

17. Трищинська М.А. Клінічний досвід застосування патогенетичної схеми Brainy на етапі реабілітації після інсульту. Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Інсульт». 2023. № 9. С. 35-37.

18. Труфанов Е.А., Свиридова Н.К., Парникоза Т.П. и др. Цереброваскулярные заболевания: заболеваемость, смертность, факторы риска, диагностика и лечение. Східно-європейський неврологічний журнал. 2016. № 4 (10). С. 17-20.

19. Труфанов Е.А. Инсульт — актуальное направление кардионеврологии. Східно-європейський неврологічний журнал. 2015. № 3. С. 54-56.

20. Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки: Національна доповідь України. Київ, 2016. 177 с.

21. Berg A., Psych L., Lonnqvist J. et al. Assessment of Depression After Stroke. A Comparison of Different Screening Instruments. *Stroke*. 2009;40:523-9.

22. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:746-58.

23. De Ryck A., Brouns R. et al. A prospective study on the prevalence and risk factors of poststroke depression. *Cerebrovasc. Dis. Extra*. 2013;3:1-13.

24. Gilmour S., Sugimoto A., Nomuro S., Oikawa T. Long term Changes in stroke-related hospital admission after Fukushima triple disaster. *Am. Geriatr. Soc*. 2015;63(11):2425-2426.

25. Radiation-and-hann-to-human-health.pdf. Радіація і шкода для здоров'я людини. <http://www.beyondnuclear.org/>

Отримано/Received 09.02.2024

Рецензовано/Revised 19.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.02.2024 ■

Information about authors

Maryna Trishchynska, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Head of the Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; phone: +380 (67) 749-52-57; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

Oleksiy Onopriyenko, PhD, Head of the Neurovascular Department, Communal non-commercial enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Brovary, Kyiv region, Ukraine; e-mail: aponeurology@ukr.net

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.P. Onopriyenko²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Communal Non-Commercial Enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Brovary, Kyiv Region, Ukraine

Epidemiology of stroke in the Left bank area of Kyiv region on the eve of the 38th anniversary of the man-made Chernobyl disaster: implementing international experience into practice (modern view of the problem and own research)

Abstract. The article highlights the global problems of stroke. Most of them are associated with three groups of risk factors for stroke: well-known pathogenetic, psychogenic, and ecological factors of environmental pollution. The authors draw attention to this on the eve of 38th anniversary of the man-made Chernobyl disaster (April 26, 1986) comparing data on the stroke in Japan after the Fukushima nuclear accident (March 11–12, 2011) due to the earthquake, which led to the reactor core melting at three power units. Issues of improving the provision of specialized medical care to patients with stroke, risk factors for stroke are considered to minimize the consequences, optimize treatment, prevention of risk factors, especially in areas where the population is exposed to incorporated radiation damage through food, water, milk, fish, meat, berries, mushrooms, as well as the issues of improving the specialized stroke care, creation of stroke centers in regions of Ukraine. Studies conducted show that there are many causes of strokes, and they are not yet fully understood. The features of the clinical course of strokes in the Chernobyl liquidators are their development in the middle (40–49 years) and advanced age, long vascular history characterized by vascular dystonia transformation into dyscirculatory (postradiation) encephalopathy during

the onset, the predominance of ischemic stroke over hemorrhagic one, lesions mainly of the carotid system, the relative benignity of clinical course, progressive nature of mental disorders, concomitant somatic pathology, the presence of stable pathomorphological substrate from both vascular endothelial dysfunction and cerebral liquor system. The obtained information complements the data on the pathogenesis, clinical picture, diagnosis of cerebral strokes in Chernobyl liquidators and is of practical interest. Raised issues of optimizing the provision of specialized care in stroke units, centers and further rehabilitation, their sufficient supply, both in terms of staffing and equipment, are becoming a cornerstone in overcoming the stroke epidemic. Based on the above, there is still a need to continue substantial research in this area, promptly develop and implement a scientific concept on the prevention, early detection of major modifiable risk factors for stroke together with family medicine doctors, specialist physicians, proper stroke treatment, which will undoubtedly improve quality of life of patients and their relatives.

Keywords: stroke; risk factors; morbidity; mortality; disability; man-made disaster; Chernobyl nuclear power plant; specialized stroke centers; diagnosis; treatment

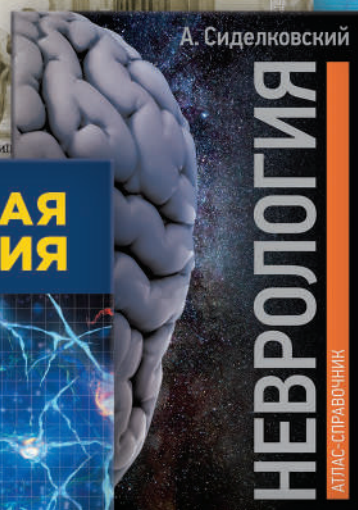
Для нотаток



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ
В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054, від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55