

УВАГА, КОНЦЕНТРАЦІЯ ТА ОБРОБКА ІНФОРМАЦІЇ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ТРАВМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

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

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

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

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

➔ Було доведено, що **із немедикаментозних втручань ефективними є:**

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

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

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

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

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

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

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

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

Докладніше читайте на с. 56

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

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



Повний текст
гайдлайну

1. Evidence-Based Review of moderate to severe Acquired Brain Injury — Канадський огляд щодо набуті травми мозку середнього та тяжкого ступеня, заснований на доказах, модуль 6 — «Увага, концентрація та обробка інформації» <https://erabi.ca/>
2. Vester, Johannes C., et al. Cerebrolysin after moderate to severe traumatic brain injury: prospective meta-analysis of the CAPTAIN trial series. Neurological Sciences (2021): 1-11.



Церебралізін®
Возз'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 ноотропічні препарати. Код АТХ N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізіну (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом 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 макулопапульозні 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 синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.л. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дійсне від 18.03.2014.

www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



20
років

Том 20, № 7, 2024

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у листопаді 2004 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 20, № 7, 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, № 7, 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 передплати: info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та 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.

Регистрація: ідентифікатор медіа R30-04749. Рішення Національ-
ної ради України з питань телебачення та радіомовлення № 1718
від 23.05.2024.

Українською та англійською мовами

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 11,16.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2024-inj-149.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»)

Тел. +38 (067) 325-10-26

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

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

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 інші 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, № 7, 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 DrugPromotion 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.*

*Registration: Media identifier R30-04854. Decision of the National
Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1718
dated 23.05.2024*

In Ukrainian and English

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 11,16.
Circulation 7 000. Order 2024-inj-149.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Subject: International Neurological Journal)
Tel. +38 (067) 325-10-26
www.mif-ua.com, http://inj.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.
zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate ДК № 2128
dated 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

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 5

Оригінальні дослідження

Асанова А., Овдій М., Мухаровська І., Скринник О.
Роль катастрофізації, депресії та тривоги
в структурі хронічного болю: пілотне
крос-секційне дослідження 6

Комариця О.Й., Радченко О.М., Гук-Лешневська З.О.,
Стаднік С.М.
Оцінка когнітивної функції в пацієнтів
з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки..... 15

Гаврилів Т., Смоланка В., Смоланка А., Deepak Chaulagain,
Девіняк О., Kestutis Petrikonis, Ingrida Balnytė
Хелатоутворювальні препарати зменшують
ймовірність розвитку хронічної гідроцефалії
в експериментальній моделі субарахноїдального
крововиливу..... 19

Кирилова Л.Г., Мірошникова О.О.,
Дюкарева-Бездєжних С.В.
Нейропсихічні розлади у дітей в період воєнного
стану та шляхи їх корекції..... 29

Матяш М.М., Луньов В.Є., Прудка Л.М., Руденко Я.В.,
Прінець В.А.
Нейропсихологія синдрому хронічної втоми
в цивільного населення в умовах війни 68

Прокопів М.М., Окунева С.-М.С., Гелетюк Ю.Л.,
Фартушна О.Є., Симоненко Г.Г.
Вплив воєнних подій на епідеміологію
цереброваскулярних хвороб та мозкових
інсультів серед жителів м. Києва (Україна) 80

Онопрієнко О.П., Тімановська В.В., Троян В.М.,
Тищенко В.Б., Троян Ж.М.
Реалії сучасної практики та перспективи
впровадження стандартів допомоги хворим
з гострим інсультом на вторинному рівні
в Лівобережному регіоні Київщини за даними
госпітального реєстру (огляд літератури і власні
дослідження)..... 86

Огляд

Фломін Ю.В., Циганій А.В., Червонописька О.М.,
Гетьман Т.В., Гончар А.В.
Ефективність та безпека едоксabanу
у пацієнтів з кардіоемболічним інсультом 37

Сергієнко В.О., Олійник А.Ю., Павловський Я.І.,
Крук О.С., Сергієнко О.О.
Посттравматичний стресовий розлад
і метаболічний синдром: роль деяких
біофакторів у лікуванні 45

Чистик Т.
Увага, концентрація та обробка інформації
після перенесеної травми головного мозку..... 56

Практикуючому неврологу

Довбонос Т.А., Свистільник В.О., Крилова В.Ю.,
Симоненко Г.Г.
Нейродегенерації, що супроводжуються
накопиченням заліза в головному мозку,
особливості перебігу та підходи до лікування 61

Contents

Editor Page

Appeal of Editor-in-Chief 5

Original Researches

A. Asanova, M. Ovdii, I. Mukharovska, O. Skrynnyk
The role of catastrophizing, depression
and anxiety in chronic pain: a cross-sectional
pilot study 6

O.Y. Komarytsia, O.M. Radchenko, Z.O. Huk-Leshnevskaya,
S.M. Stadnik
Assessment of cognitive function in patients with
metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease..... 15

T. Havryliv, V. Smolanka, A. Smolanka, Deepak Chaulagain,
O. Devinyak, Kestutis Petrikonis, Ingrida Balnytė
Iron-chelating agent alleviates
chronic hydrocephalus
in an experimental model
of subarachnoid hemorrhage 19

L.G. Kyrylova, O.O. Miroshnykov,
S.V. Dyukareva-Bezdenzhnykh
Neuropsychiatric disorders in children during
wartime and methods of their correction 29

M.M. Matias, V.E. Lunov, L.M. Prudka, Ya.V. Rudenko,
V.A. Prints
Neuropsychology of chronic fatigue syndrome
in civilian population in war conditions 68

M.M. Prokopiv, S.-M.S. Okuneva, Yu.L. Heletiuk,
O.Y. Fartushna, G.G. Symonenko
The influence of the war events on the epidemiology
of cerebrovascular diseases and strokes among
residents of Kyiv, Ukraine..... 80

O.P. Onoprienko, V.V. Timanovska, V.M. Troyan,
V.B. Tyshchenko, Zh.M. Troyan
The realities of modern practice and prospects
for the implementation of standards
of secondary care for patients with acute stroke
in the Left Bank of Kyiv Region according
to the data of the hospital register
(literature review and own research) 86

Review

Y.V. Flomin, A.V. Tsyhanii, O.M. Chervonopyska,
T.V. Hetman, A.V. Honchar
Efficacy and safety of edoxaban in patients
with cardioembolic stroke 37

V.A. Serhiyenko, A.Y. Oliinyk, Y.I. Pavlovskiy,
O.S. Kruk, A.A. Serhiyenko
Posttraumatic stress disorder and metabolic
syndrome: the role of some biofactors
in treatment 45

T. Chistykh
Attention, concentration and information processing
after brain injury 56

To Practicing Neurologist

T.A. Dovbonos, V.O. Svystilnyk, V.Yu. Krylova,
G.G. Simonenko
Neurodegeneration with iron accumulation
in the brain, peculiarities of course
and approach to treatment 61

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1112>

Шановні друзі та колеги!

Ви читаете сьомий номер «Міжнародного неврологічного журналу» за 2024 рік. Це незвичайний номер — він засвідчує, що виданню виповнилося 20 років! А це означає, що 20 років тому передова й амбіційна ідея керівника Видавничого дому Олександра Юрійовича Заславського створити фахове видання для неврологів і лікарів суміжних спеціальностей не тільки втілилася в життя, але і перетворилася на справжній бренд сучасної науки!

«Міжнародний неврологічний журнал» пережив різні етапи професійного та особистого життя відповідно до вимог сьогодення — зміну головних редакторів та наукових установ, адаптувався до вимог законодавства України й потреб авторів і читачів та не тільки вижив, але й здобув статус видання, що індексується в наукометричній базі Scopus.

Я хочу висловити подяку співробітникам редакції за прекрасну роботу й відданість справі! Дякую керівнику Видавничого дому Олександру Заславському за довіру, підтримку, гарні й передові ідеї, що також сприяло високому рейтингу журналу. Хочу подякувати всім членам редакційної колегії, читачам за те, що залишається з нами всі ці роки! Окремо хочу подякувати усім авторам, які довірили нашому виданню публікацію своїх робіт.

Надзвичайно вдячна завідуючій редакцією Наталії Купріненко та менеджер-редактору Ларисі Ончул за компетентність та професіоналізм, лояльність та винахідливість, що особливо допомагає в підтримці рейтингу журналу.

Але на лаврах не спочиваємо. Для того щоб зберегти високий науковий рівень, реалізувати професійний потенціал і підтвердити практичну цінність нашого видання, звертаюся до всієї наукової спільноти нашої країни і за її межами, але передусім до членів редакційної колегії, з проханням підтримати рейтинг журналу — писати оригінальні статті, огляди літератури, описувати клінічні випадки, ділитися науковим та практичним досвідом, оскільки ми цього варті і нам є чим пишатися!

Я впевнена, що в майбутньому «Міжнародний неврологічний журнал» досягне ще більшого визнання (рейтингу, цитування тощо), але це можливо лише за умови об'єднання наших зусиль. Ми запрошуємо до участі у житті журналу не тільки неврологів, але і всіх дотичних до неврології спеціалістів, і не тільки меди-



цини (юристів, економістів тощо). З'являються нові молоді автори, що вміють не тільки написати гідну статтю, а й представити результати своєї роботи за кордоном; і навпаки, ми запрошуємо авторів з інших країн світу представити в нас свої досягнення та висловити свої думки. Ми готові відкривати нові рубрики на стику спеціальностей. Тому редакція закликає надсилати не тільки статті та огляди, але і критичні зауваження, висловлювати пропозиції щодо поліпшення журналу.

У такі скрутні для нашої країни часи ми пишаємося тим, що в «Міжнародному неврологічному журналі» майже половина статей не тільки відомих вчених України, але й молодих, активних науковців публікується англійською мовою, що показує всьому світу наші спроможності.

Як головний редактор я впевнена, що Україна та «Міжнародний неврологічний журнал» витримає всі випробування. Ми переможемо!

Шановні автори й читачі, друзі та колеги! У день ювілею нашого видання кожному з вас я бажаю миру, здоров'я, благополуччя в родині, розуміння колег і творчих успіхів!

**Головний редактор «Міжнародного неврологічного журналу»
Марина Тріщинська**

УДК 616.831-009.7-02+613.863

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1113>A. Asanova, M. Ovdii, I. Mukharovska, O. Skrynnyk
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The role of catastrophizing, depression and anxiety in chronic pain: a cross-sectional pilot study

Abstract. Background. The accumulated evidence underscores the possible pivotal role of psychological and/or psychiatric factors in shaping the landscape of chronic pain. Understanding and addressing these mental dimensions are paramount in advancing holistic approaches to chronic pain management and enhancing patient well-being. **Materials and methods.** This is a pilot cross-sectional observational study to investigate the role of psychological and/or psychiatric factors such as depression, anxiety and catastrophizing in the structure of chronic pain. Demographic variables, pain-related data like pain disorder duration, pain intensity, diagnosis that provokes pain, number of body parts that provoke pain were collected. Comorbidities, traumatic brain injury history, traumatic events in childhood and post-traumatic stress disorder in present, physical activity, sleep disorder have also been assessed. The Visual Analog Scale, Pain Catastrophizing Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale were used as part of psychodiagnostic assessment. **Results.** Our findings revealed a significant association between mood disturbances/disorders such as depression, anxiety and pain catastrophizing, and their influence on the course of pain disorders. Additionally, physical inactivity was associated with higher levels of pain catastrophizing, highlighting the importance of addressing lifestyle factors in chronic pain management. **Conclusions.** Mood disturbances, combined with catastrophizing, may significantly impact pain disorders. These findings underscore the importance of incorporating psychological and/or psychiatric assessments and interventions into chronic pain management strategies to optimize patient outcomes and enhance overall well-being. A holistic approach that considers the interplay between mental, physiological, and lifestyle factors is essential for effective chronic pain management.

Keywords: catastrophizing; depression; anxiety; chronic pain

Introduction

Chronic pain represents a pervasive global health concern affecting over 30 % of the population [1]. Its prevalence underscores its significance as a leading medical challenge, imposing substantial burdens on both healthcare systems and societal well-being [2]. The consequences of chronic pain extend beyond physical discomfort to include a wide range of negative personal and social consequences such as functional impairment, mental effects, disability, and increased risks of suicide and death [3, 4].

In the diagnostic landscape, the recent revision of the International Classification of Diseases (ICD-11) distinguishes between chronic primary and chronic secondary pain [5]. Chronic primary pain, characterized by its persistence for over three months, presents a distinct clinical entity de-

spite the absence of a clear etiology or pathophysiological understanding. Conversely, chronic secondary pain stems from underlying primary diseases. This updated taxonomy underscores the complexity and heterogeneity inherent in chronic pain conditions.

Contemporary medical perspectives acknowledge pain as a multifaceted phenomenon, necessitating a holistic approach encapsulated in the biopsychosocial model. By adopting this framework, clinicians can comprehensively assess the interplay of biological, psychological, and social factors in pain pathogenesis, thereby optimizing therapeutic interventions and mitigating negative sequelae [6].

Recognized as a multifaceted phenomenon, contemporary medicine views pain through the lens of the biopsychosocial model, acknowledging the interplay of biological,

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

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

Для кореспонденції: Азізе Асанова, Навчально-науковий інститут психічного здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, вул. М. Коцюбинського, 8А, 01030, м. Київ, Україна; e-mail: azizeasanova83@gmail.com

For correspondence: A. Asanova, PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of the Bogomolets National Medical University, M. Kotsubynskyi st., 8A, Kyiv, 01030, Ukraine; e-mail: azizeasanova83@gmail.com

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

psychological and/or psychiatric, and social factors in its manifestation and progression. Within this framework, psychological elements emerge as increasingly prominent contributors to the experience and trajectory of pain disorders, as well as the overall well-being of individuals grappling with chronic pain [7, 8].

However, despite mounting evidence underscoring the significance of psychological and/or psychiatric factors, including depression, anxiety, and catastrophic thoughts, their full import often eludes both patients and healthcare practitioners [7]. Our understanding of their intricate role in shaping pain perception, treatment outcomes, and long-term prognosis remains incomplete, necessitating further exploration.

In our study, we directed our attention to several psychological and/or psychiatric factors, notably depression, anxiety, and catastrophizing, hypothesizing their pivotal influence on pain experiences and associated outcomes. Notably, patients grappling with concurrent depression and catastrophizing tendencies may exhibit heightened susceptibility to negative pain-related phenomena, potentially exacerbating their distress and compromising treatment efficacy [9, 10].

Moreover, studies have illuminated the intricate links between depression, social isolation, and the exacerbation of chronic pain [11]. While pain catastrophizing appears to mediate this relationship, its impact on depression may be further compounded by factors such as poor sleep quality [12]. Importantly, the severity of chronic pain appears to correlate with the intensity of catastrophic thinking, with distinct associations observed between different facets of psychological distress [13–15].

Furthermore, the intricate interplay between depression, anxiety, and pain catastrophizing underscores the need for a nuanced understanding of their contributions to chronic pain experiences [16]. Notably, these psychological factors exhibit varying degrees of predictive power, with anxiety emerging as a potent predictor of catastrophic pain and depression [17].

In summary, the accumulating evidence underscores the possible pivotal role of psychological and/or psychiatric factors in shaping the landscape of chronic pain. From depression and anxiety to catastrophic ideation, these variables wield significant influence over pain experiences and treatment outcomes. Understanding and addressing these psychological dimensions are paramount in advancing holistic approaches to chronic pain management and enhancing patient well-being. Thus, our study seeks to contribute to this burgeoning field by elucidating the intricate interplay of psychological and/or psychiatric factors in chronic pain experiences.

The purpose of the study was to investigate the role of psychological and/or psychiatric factors such as catastrophizing (catastrophic thoughts) and negative emotions (anxiety and depression) in the structure of chronic pain in the Ukrainian population.

Materials and methods

Study population. This was a pilot cross-sectional observational study. Due to its exploratory design, a non-representative subset of patients was diagnosed to assess trends and prospects for further research on this topic. The first 40

consecutive patients with chronic pain who were accepted to participate in the study were included.

The study included outpatients over the age of 18 years with chronic primary and secondary pain with a duration of pain disorder of more than 3 months, confirmed by ICD-11 (current version in Ukraine at the time of the study). Patients were recruited at the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy of the Bogomolets National Medical University from December 2023 to March 2024.

The Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine, and Psychotherapy is a leading department at the Bogomolets National Medical University, which implements and applies a multidisciplinary psychosomatic approach to the treatment of patients with chronic pain. The authors are mostly psychiatrists who work in multidisciplinary teams with general practitioners. In turn, general practitioners refer patients with chronic pain of various etiologies for treatment within the biopsychosocial model. The provision of psychological and psychiatric care at the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine, and Psychotherapy is part of a comprehensive treatment plan, alongside other treatment methods.

Inclusion criteria: 1. Age from 18 to 70 years. 2. The presence of a chronic pain that lasts more than three months. 3. Written informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria: 1. Severe uncontrolled chronic non-communicable diseases. 2. Presence of severe cognitive impairment (< 20 points on the Mini-Mental State Examination). 3. Established, suspected, or planned pregnancy at the time of the screening assessment. 4. Lactation. 5. Surgery planned at the time of the screening assessment. 6. Severe or total disability.

Informed consent was received from all the patients. All the study methods were in line with the Declaration of Helsinki. All data were recorded anonymously.

Data collection. Participants' gender, age, education level, marital, financial, working status, living area (city or countryside) were collected as a part of the demographic data. Such pain-related data as pain disorder duration, pain intensity, diagnosis that provokes pain, number of body parts that provoke pain were collected.

Comorbidities, traumatic brain injury (TBI) history, traumatic events in childhood and post-traumatic stress disorder (PTSD) in present, physical activity, sleep disturbances have also been assessed. During the initial interview, we asked patients about history of TBI, traumatic events in childhood, and the presence of current PTSD symptoms.

Diagnosis of PTSD, childhood trauma history and sleep disturbances were assessed by a psychiatrist using ICD-11, and history of TBI was assessed by a neurologist. Additionally, we verified data with medical records. The patients did not have specific sleep disorders but had insomnia, which was managed by providing recommendations on sleep hygiene or by prescribing medications such as pregabalin, trazodone, or quetiapine.

We also asked about current physical activity limitations due to pain during the initial interview.

Psychological assessment. The following scales were used:

— the Visual Analog Scale (VAS) served as the primary instrument for the subjective evaluation of pain intensity among study participants. The VAS is a well-established tool widely utilized in clinical and research settings for its simplicity and effectiveness in quantifying pain perception. Participants were presented with a horizontal line, anchored by verbal descriptors at each end representing the extremes of pain intensity such as “no pain” and “worst pain imaginable”. They were instructed to mark on the line the point from 0 to 10 that best corresponded to their current level of pain intensity [18]. The use of the VAS allowed for the quantification of pain intensity in a continuous manner, capturing nuances and variations in pain perception that may not be fully captured by categorical rating scales. In the analysis phase, the VAS scores were treated as continuous variables, allowing for statistical comparisons and correlations with other study variables such as psychological factors and demographic characteristics [19];

— the Pain Catastrophizing Scale (PCS) was used to study catastrophizing thoughts in patients with chronic pain [20]. The PCS is a 13-item self-report questionnaire to assess the presence of catastrophizing thoughts in patients with pain, which assesses 3 indicators: rumination, magnification, and helplessness. Patients independently answer questions that are evaluated on a 5-point Likert scale ranging from 0 to 5, where 0 is no catastrophizing and 5 is the maximum level

of catastrophizing. There are 4 statements (0–16 points) for rumination, 3 statements (0–12 points) for magnification, and 6 statements (0–24 points) for helplessness. A total score is the sum of the scores for the individual items, and ranges from 0 to 52;

— the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to screen for depression and anxiety. It contains 14 statements, which are divided into 2 subscales: subscale A — “Anxiety” (odd items 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) and subscale D — “Depression” (even items 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Each statement corresponds to 4 answer options that reflect the gradation of the symptom severity from 0 points (absence) to 3 (maximum severity). When interpreting the data, the total score for each subscale (A and D) is considered. Three areas of clinical values are distinguished: 0–7 points — normal; 8–10 points — subclinical anxiety/depression; 11 points and above — clinically expressed anxiety/depression [21].

Statistical analysis. The Shapiro-Wilk test was used to assess the distribution of numeric variables. Descriptive statistics are presented as mean and standard deviation (SD) for data with normal distribution, median with 1st and 3rd quartiles — for data with non-normal distribution. An independent samples t-test was used to assess the differences between the groups in numeric variables (Mann-Whitney U-test in case of a non-normal distribution in at least one of the groups). A chi-squared test was used to assess the differences in categorical variables. The p-value less than

Table 1. Demographic descriptive statistics, n (%)

Parameters	Full sample (n = 40)	Females (n = 26)	Males (n = 14)	t/ χ^2	p
Age (years), mean $\pm$ SD	38.15 $\pm$ 12.48	37.08 $\pm$ 14.02	40.14 $\pm$ 9.09	0.737	0.466
Education					
Higher education	32 (80)	20 (76.92)	12 (85.71)	0.061	0.804
General secondary education	8 (20)	6 (23.08)	2 (14.29)		
Marital status					
Married	25 (62.5)	18 (69.23)	7 (50)	7.485	0.024
Divorced	8 (20)	6 (23.08)	6 (42.86)		
Single	7 (17.5)	2 (7.69)	1 (7.14)		
Financial status					
Satisfied	22 (55)	12 (46.15)	10 (71.43)	3.11	0.211
Not satisfied	16 (40)	13 (50)	3 (21.43)		
Very not satisfied	2 (5)	1 (3.85)	1 (7.14)		
Living area					
City	29 (72.5)	18 (69.23)	11 (78.57)	0.068	0.795
Countryside	11 (27.5)	8 (30.77)	3 (21.43)		
Employment status					
Employed	25 (62.5)	19 (73.08)	6 (42.86)	19.96	< 0.001
Military serviceman	8 (20)	0 (0)	8 (57.14)		
Unemployed	7 (17.5)	7 (26.92)	0 (0)		

Notes: t — t-test statistic; χ^2 — chi-square test statistic.

0.05 was considered statistically significant. Pearson's correlation test was used to assess the relationship between the numeric variables.

Data was stored in Microsoft Excel 365, and Python programming language was used for data analysis and visualization.

Results

The study included a total of 40 patients with chronic pain with a mean age of 38.15 ± 12.48 years: there were 26 females with a mean age of 37.08 ± 14.02 years and 14 males with a mean age of 40.14 ± 9.09 years. A statistically significant differences between females and males were in marital status (males were more commonly divorced), and employment status (males were more commonly military servicemen). No statistically significant differences were found in age, education, financial status, or living area (Table 1).

Most of the patients had an abnormal anxiety level, borderline depression level and quite a high PCS total score. Additionally, most of the patients had a sleep disorder, low

physical activity. An interesting finding was quite high prevalence of childhood trauma history and PTSD.

A statistically significant differences were found between males and females in physical activity (males were more active than females in their daily routine) and depression level (measured by HADS). There were no statistically significant differences between females and males in anxiety level, PCS total score and subscores (rumination, magnification, helplessness), and prevalence of diagnosed sleep disorder, PTSD, or childhood trauma history (Table 2).

On average, patients marked their pain's intensity as moderate, and pain disorder lasting more than 7 years. Most of the patients noted that the current pain episode duration is more than 3 months. Although no statistically significant differences were found between females and males on the prevalence of chronic pain diagnosis (mostly due to the small sample sizes), for women most common diagnosis was migraine, while for men migraine and spinal hernias had the same prevalence. No statistically significant differences between males and females were found in the pain intensity and duration, as well as in the number of body parts that provoke pain (Table 3).

Table 2. Mental health characteristics by gender

Parameters	Full sample (n = 40)	Females (n = 26)	Males (n = 14)	t/ χ^2	p
<i>HADS-A</i>	11.50 ± 3.28	11.69 ± 3.39	11.14 ± 3.16	-0.500	0.619
Normal	5 (12.5)	3 (11.54)	2 (14.29)		
Borderline	9 (22.5)	6 (23.08)	3 (21.43)	0.068	0.967
Abnormal	26 (65)	17 (65.38)	9 (64.29)		
<i>HADS-D</i>	9.52 ± 4.69	11.00 ± 4.59	6.79 ± 3.62	-2.97	0.005
Normal	15 (37.5)	7 (26.92)	8 (57.14)		
Borderline	11 (27.5)	8 (30.77)	3 (21.43)	3.638	0.162
Abnormal	14 (35)	11 (42.31)	3 (21.43)		
<i>PCS</i>					
Total score	20.35 ± 10.02	21.31 ± 10.34	18.57 ± 9.50	-0.821	0.417
Rumination	7.52 ± 4.04	8.12 ± 3.95	6.43 ± 4.11	-1.269	0.211
Magnification	5.70 ± 2.59	5.54 ± 2.69	6.00 ± 2.48	0.532	0.597
Helplessness	7.12 ± 4.48	7.69 ± 4.84	6.14 ± 3.68	-1.018	0.315
<i>Sleep disorder</i>					
No	6 (15)	4 (15.38)	2 (14.29)	~ 0	~ 1
Yes	34 (85)	22 (84.62)	12 (85.71)		
<i>Constant physical activity</i>					
No	33 (82.5)	26 (100)	7 (50)	12.485	< 0.001
Yes	7 (17.5)	0 (0)	7 (50)		
<i>Childhood psychological trauma history</i>					
No	27 (67.5)	15 (57.69)	12 (85.71)	2.105	0.147
Yes	13 (32.5)	11 (42.31)	2 (14.29)		
<i>PTSD diagnosis</i>					
No	34 (85)	20 (76.92)	14 (100)	2.206	0.137
Yes	6 (15)	6 (23.08)	0 (0)		

Note: data are given as mean $\pm$ SD and n (%).

A statistically significant difference between females and males was found in the prevalence of comorbid diseases and TBI history. Females more frequently than males had at least 1 comorbid disease, most often a chronic pharyngitis, diabetes, and aortic valve insufficiency. Males more commonly had post-traumatic neuropathy, hernia as a comorbid disease, and prostatitis. Also, males most often had a TBI history present (Table 4).

When examining the relationship between various psychological and/or psychiatric factors and pain management, we conducted Pearson correlation tests with VAS scores serving as a proxy for pain intensity, and several potential influencing variables.

The Pearson correlation coefficient revealed a weak negative association with VAS scores ($r = -0.112$, $p = 0.491$), indicating that age is not significantly correlated with pain intensity. The correlation between pain disorder duration and VAS scores was negligible and non-significant ($r = 0.001$, $p = 0.993$), suggesting that the time since diagnosis was made does not influence pain perception. There was a moderate positive correlation between HADS-A and VAS scores, though it did not reach statistical significance ($r = 0.275$, $p = 0.086$), indicating that overall anxiety levels may have a slight influence on pain intensity. Similarly, HADS-D scores exhibited a moderate positive correlation with VAS, but the relationship was not statistically significant ($r = 0.299$, $p = 0.060$), suggesting that depression levels may have a modest impact on pain perception.

PCS total scores demonstrated a moderate positive correlation with VAS scores ($r = 0.464$, $p = 0.003$), indicating that higher levels of pain catastrophizing are associated with increased pain intensity. Likewise, PCS rumination scores displayed a robust positive correlation with VAS ($r = 0.457$,

$p = 0.003$), indicating that individuals who engage in rumination about pain experience had higher pain intensity. PCS magnification scores exhibited a moderate positive correlation with VAS ($r = 0.317$, $p = 0.046$), suggesting that magnification of pain sensations contributes to heightened pain perception. PCS helplessness scores showed a strong positive correlation with VAS ($r = 0.443$, $p = 0.004$), indicating that feelings of helplessness in coping with pain are associated with increased pain intensity.

Overall, these results underscore the significance of psychological and/or psychiatric factors, particularly pain catastrophizing components, in influencing pain perception and management.

Additionally, to assess the complexity of relationships between emotions and pain-related cognitions, a correlation analysis of age, HADS and PCS scores were done.

There was a moderate negative significant correlation between age and PCS total score ($r = -0.413$, $p = 0.008$), rumination ($r = -0.345$, $p = 0.029$), magnification ($r = -0.485$, $p = 0.002$), and helplessness score ($r = -0.332$, $r = 0.036$). A moderate positive significant correlation was found between HADS-A score and PCS total score ($r = 0.5$, $p = 0.001$), rumination ($r = 0.4$, $p = 0.011$), magnification ($r = 0.455$, $p = 0.003$), helplessness score ($r = 0.495$, $p = 0.001$). There was a weak-to-moderate significant relationship between HADS-D score and PCS total score ($r = 0.321$, $r = 0.044$), and helplessness score ($r = 0.326$, $p = 0.039$).

No significant relationship was found between HADS-D and PCS rumination ($r = 0.248$, $p = 0.123$), and magnification scores ($r = 0.289$, $p = 0.070$).

Additionally, differences in pain intensity and catastrophizing were assessed with Mann-Whitney tests between the groups with different physical activity, history

Table 3. Pain disorder characteristics by gender

Parameters	Full sample (n = 40)	Females (n = 26)	Males (n = 14)	t/ χ^2	p
VAS (points), mean $\pm$ SD	5.88 $\pm$ 1.64	6.08 $\pm$ 1.72	5.50 $\pm$ 1.45	-1.066	0.293
Pain disorder duration (years), mean $\pm$ SD	7.60 $\pm$ 5.58	7.38 $\pm$ 6.18	8.00 $\pm$ 4.42	0.429	0.744
Current pain duration, n (%)					
More than 3 months	40 (100)	26 (100)	14 (100)		
Number of body parts that provoke pain, n (%)					
One	20 (50)	14 (53.85)	6 (42.86)	0.759	0.684
Two	11 (27.5)	6 (23.08)	3 (21.43)		
More than two	9 (22.5)	6 (23.08)	5 (35.71)		
Chronic pain diagnosis, n (%)					
Migraine	18 (45)	14 (53.85)	4 (28.57)	7.277	0.296
Hernia	6 (15)	2 (7.69)	4 (28.57)		
Osteoarthritis	5 (12.5)	2 (7.69)	3 (21.43)		
Unknown	5 (12.5)	4 (15.38)	1 (7.14)		
Spinal osteochondrosis	4 (10)	2 (7.69)	2 (14.29)		
Rheumatoid arthritis	1 (2.5)	1 (3.85)	0 (0)		
Pancreatitis	1 (2.5)	1 (3.85)	0 (0)		

Table 4. Comorbid diseases and TBI history by gender, n (%)

Parameters	Full sample (n = 40)	Females (n = 26)	Males (n = 14)	t/ χ^2	p
Comorbid diseases					
None	12 (30)	6 (23.08)	6 (42.86)	24.616	0.010
Post-traumatic neuropathy	2 (5)	0 (0)	2 (14.29)		
Lumbar hernia	2 (5)	0 (0)	2 (14.29)		
Prostatitis	2 (5)	0 (0)	2 (14.29)		
Polyarthritis	1 (2.5)	0 (0)	1 (7.14)		
Hypertension	2 (5)	1 (3.85)	1 (7.14)		
Chronic pharyngitis	2 (5)	6 (23.08)	0 (0)		
Diabetes	4 (10)	4 (15.38)	0 (0)		
Aortic valve insufficiency	4 (10)	4 (15.38)	0 (0)		
Hypothyroidism	2 (5)	2 (7.69)	0 (0)		
Gastritis	2 (5)	2 (7.69)	0 (0)		
Endometriosis	1 (2.5)	1 (3.85)	0 (0)		
TBI history					
No	34 (85)	25 (96.14)	9 (64.29)	4.964	0.026
Yes	6 (15)	1 (3.85)	5 (35.71)		

Table 5. Differences in VAS and PCS scores based on physical activity, childhood trauma history, diagnosed PTSD and TBI (medians with 25th and 75th percentiles)

Parameters	VAS	PCS			
		Total score	Rumination	Magnification	Helplessness
Constant physical activity					
No	7 (5–7)	23 (15–29)	10 (6–10)	6 (5–8)	9 (6–10)
Yes	5 (4–7)	8 (8–20)	3 (3–7)	4 (4–6)	1 (1–7)
Mann-Whitney's W	142.5	173	185.5	152.5	179.5
Mann-Whitney's p	0.326	0.042	0.012	0.182	0.022
Childhood psychological trauma history					
No	7 (5–7)	23 (19–26)	10 (6–10)	6 (4–6)	9 (7–10)
Yes	6 (4–7)	15 (15–29)	8 (4–11)	6 (6–9)	6 (1–9)
Mann-Whitney's W	207.5	203	181.5	135	230.5
Mann-Whitney's p	0.344	0.433	0.872	0.235	0.111
PTSD diagnosis					
No	6 (6–7)	20 (15–26)	8 (3.75–10)	6 (5–7.5)	7.5 (2–10)
Yes	7 (7–7.75)	26 (23–29)	10.5 (10–11)	6 (3–9)	9 (9–9.75)
Mann-Whitney's W	61.5	73.5	54	95.5	77
Mann-Whitney's p	0.115	0.287	0.068	0.815	0.347
TBI history					
No	7 (5–7)	20.5 (15–26)	8 (6–10)	6 (4.25–7.5)	8 (2–10)
Yes	5.5 (5–6.76)	26 (12.5–30.5)	9 (4.25–13)	7 (4.5–8.75)	9 (3–9.75)
Mann-Whitney's W	123	84	85	80	104
Mann-Whitney's p	0.419	0.505	0.526	0.403	0.954

of childhood trauma, PTSD and TBI. Patients who were less physically active have shown statistically significantly higher PCS total scores, mostly due to high scores in rumination and helplessness subscales. No statistically significant differences were found between people with different childhood trauma history (although there was a trend in those with a history of trauma to have lower catastrophizing scores), PTSD presence/absence (here, as well, patients with PTSD tended to have higher catastrophizing scores). However, there were no statistically significant differences between patients with and without TBI; those with a history of head trauma tended to have a lower VAS score, yet higher PCS scores (Table 5).

These findings highlight the complex interplay between physical activity, psychological and/or psychiatric factors, and pain perception. Physical inactivity was consistently linked to higher levels of pain catastrophizing, which could inform interventions aimed at reducing pain-related distress.

Discussion

Chronic pain is a multifaceted condition influenced by a myriad of factors, including demographic, psychological and/or psychiatric, and physiological variables [22]. The present study aimed to elucidate some of these complexities by examining the relationship between various demographic characteristics, psychological factors, and pain perception among patients with chronic pain.

Psychological and/or psychiatric factors such as anxiety, depression, and pain catastrophizing play crucial roles in shaping individuals' experiences of pain. Our study found high levels of anxiety and depression among patients with chronic pain, consistent with previous research reporting the high prevalence of psychiatric comorbidities in this population [23]. Moreover, pain catastrophizing, characterized by rumination, magnification, and helplessness, emerged as a significant predictor of pain intensity. Patients who engaged in higher levels of catastrophizing reported greater pain intensity, emphasizing the detrimental impact of maladaptive coping strategies on pain perception. A meta-analysis, conducted by Rogers et al., revealed that pain catastrophizing and fear of pain are positively and moderately associated with psychological and/or psychiatric outcomes like anxiety and depression [24].

The correlation analysis revealed complex relationships between various psychological and/or psychiatric factors and pain perception. While age and pain disorder duration did not significantly correlate with pain intensity, anxiety, depression, and pain catastrophizing demonstrated moderate to strong positive correlations with pain intensity. This suggests that mental distress, particularly feelings of helplessness and rumination, may exacerbate pain perception, highlighting the need for targeted interventions to address these factors in chronic pain management.

Our findings revealed several demographic differences between male and female patients, particularly in marital and employment status. Male patients were more likely to be divorced and to be military servicemen, reflecting potential differences in stressors and lifestyle factors that could influence pain perception. However, no significant differences

were observed in pain intensity or duration between males and females, suggesting that these demographic variables may not directly impact pain perception. Such findings somehow oppose the studies that argue about the gender difference in pain perception [25]. Yet, we observed a trend (although, statistically not significant) for females to have higher PCS scores, indicating higher pain catastrophizing in women. This underscores the importance of considering psychological and/or psychiatric and physiological factors in addition to demographic characteristics when assessing chronic pain.

Our study also examined the influence of physical activity and trauma history on pain perception. Physical inactivity emerged as a significant predictor of pain catastrophizing, with less active patients exhibiting higher levels of catastrophizing thoughts. This underscores the importance of promoting physical activity as part of multidisciplinary pain management strategies to alleviate distress associated with chronic pain. Additionally, while no significant differences were found in pain perception based on childhood trauma history or PTSD diagnosis, patients with TBI tended to have lower pain intensity but higher pain catastrophizing scores. Some studies reveal that chronic pain affects approximately 60 % of those living with TBI, therefore this suggests that individuals with a history of TBI may experience unique challenges in coping with pain [26]. Further investigation into tailored interventions for this population is needed. Childhood psychological trauma history and pain are still an object of debates and require further investigation [27].

Depression, anxiety, and catastrophizing can be markers of negative prognosis for patients suffering from chronic pain. The combination of these factors can interfere with progress in the treatment of inflammatory processes (persistently high titers of reactive proteins), postoperative recovery (longer postoperative rehabilitation period), and general impairment and disability. Psychological factors are potentially modifiable, so with effective timely interventions, we can influence the patient's perception of chronic pain, change functionality, enhance daily activities, and generally improve the quality of life.

Further study of negative factors such as depression, anxiety, and catastrophizing will help find new mechanisms of effective personalized pain relief for patients with chronic pain.

Limitations

The exploratory nature of this pilot cross-sectional observational study inherently involves several limitations. First, the use of a non-representative subset of the first 40 consecutive patients with chronic pain who agreed to participate could introduce selection bias. This sampling method limits the generalizability of the findings as it may not accurately reflect the broader population of individuals with chronic pain. Moreover, because the study was conducted in a single location, the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy of the Bogomolets National Medical University, the results may not be applicable to different settings or regions, potentially affecting the external validity of the study.

As a cross-sectional study, the data represents a single moment in time. This design restricts the ability to infer causality between psychological factors, pain intensity, and other variables.

While the VAS and the HADS are well-established tools, they rely on subjective self-reporting, which can introduce reporting bias. Participants' self-reported measures might be influenced by current mood, memory recall, and desire to conform to perceived expectations. Additionally, the VAS measures pain intensity at a specific moment, which might not accurately reflect overall or average pain experiences, especially in conditions where pain fluctuates significantly over time.

The exclusion of patients with severe uncontrolled chronic diseases, cognitive impairments, and certain physiological conditions (such as pregnancy and lactation), although providing more homogeneity in a sample characteristics, may omit a segment of the chronic pain population that could experience distinct psychological impacts.

Overall, while the study provides valuable insights into the relationship between psychological factors and chronic pain, these limitations suggest that findings should be interpreted with caution. Future research should aim to address these limitations by employing longitudinal designs, larger and more diverse samples, and more comprehensive data analysis techniques to validate and expand upon the findings reported in this study.

Conclusions

In conclusion, our study sheds light on the intricate interplay between demographic, psychological and/or psychiatric, and physiological factors in shaping individuals' experiences of chronic pain. Psychological distress, particularly pain catastrophizing, emerged as significant predictor of pain intensity, highlighting the importance of addressing these factors in chronic pain management. Anxiety and depression may affect pain intensity not directly, but via exacerbation of pain catastrophizing. Moreover, physical activity and trauma history may also influence pain perception, underscoring the need for multidisciplinary approaches to pain management that consider the holistic well-being of patients. Future research should focus on elucidating the underlying mechanisms driving these relationships and developing targeted interventions to improve pain outcomes in individuals with chronic pain.

Informed consent. Informed consent was obtained from all the patients who participated in the study.

References

1. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
2. Rice AS, Smith BH, Blyth FM. Pain and the global burden of disease. *Pain*. 2016;157:791-796. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000454.
3. Velly AM, Look JO, Carlson C, et al. The effect of catastrophizing and depression on chronic pain — a prospective cohort study of temporomandibular muscle and joint pain disorders. *Pain*. 2011;152(10):2377-2383. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.004.
4. Andrews JS, Cenzer IS, Yelin E, Covinsky KE. Pain as a risk factor for disability or death. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:583-9. doi: 10.1111/jgs.12172.
5. World Health Organization. ICD-11: International classification of diseases (11th revision). ICD-11. 2022. Available from: <https://icd.who.int/>.
6. Keefe FJ, France C. Pain: Biopsychological mechanisms and management. *Am Psychol Soc*. 1999;8(5):137-141. doi: 10.1111/1467-8721.00032.
7. Montag LT, Salomons TV, Wilson R, Duggan S, Bisson EJ. Examining the roles of depression, pain catastrophizing, and self-efficacy in quality of life changes following chronic pain treatment. *Can J Pain*. 2022. doi: 10.1080/24740527.2022.2156330.
8. Huang X, Qin Z, Cui H, et al. Psychological factors and pain catastrophizing in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a meta-analysis. *Transl Androl Urol*. 2020;9(2):485-493. doi: 10.21037/tau.2020.01.25.
9. Chen Y, Ju P, Xia Q, et al. Potential Role of Pain Catastrophic Thinking in Comorbidity Patients of Depression and Chronic Pain. *Front Psychiatry*. 2022;13:839173. doi: 10.3389/fpsy.2022.839173.
10. Severeijns R, Vlaeyen JWS, Van den Hout MA, et al. Pain Catastrophizing Predicts Pain Intensity, Disability, and Psychological Distress Independent of the Level of Physical Impairment. *The Clinical Journal of Pain*. 2001;17(2):165-172. doi: 10.1097/00002508-200106000-00009.
11. Wilson JM, Colebaugh CA, Meints SM, Flowers KM, Edwards RR, Schreiber KL. Loneliness and Pain Catastrophizing Among Individuals with Chronic Pain: The Mediating Role of Depression. *J Pain Res*. 2022;15:2939-2948. doi: 10.2147/jpr.s377789.
12. Lee KE, Ryu H, Chang SJ. The Effect of Pain Catastrophizing on Depression among Older Korean Adults with Chronic Pain: The Mediating Role of Chronic Pain Interference and Sleep Quality. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8716. doi: 10.3390/ijerph17238716.
13. Liu S, Zhang X, You B, Jiang G, Chen H, Jackson T. Pain Catastrophizing Dimensions Mediate the Relationship Between Chronic Pain Severity and Depression. *Pain Manag Nurs*. 2023. doi: 10.1016/j.pmn.2023.03.011.
14. Sullivan MJL, Adams A, Rhodenizer T, et al. A psychosocial risk factor targeted intervention for the prevention of chronic pain and disability following whiplash injury. *Phys Ther*. 2006;86:8-18. doi: 10.1093/ptj/86.1.8.
15. Leung L. Pain catastrophizing: An updated review. *Indian J Psychol Med*. 2012;34:204-217. doi: 10.4103/0253-7176.106012.
16. Dong HJ, Gerdle B, Bernfort L, Levin LÅ, Dragioti E. Pain Catastrophizing in Older Adults with Chronic Pain: The Mediator Effect of Mood Using a Path Analysis Approach. *J Clin Med*. 2020;9(7):2073. doi: 10.3390/jcm9072073.
17. Hampton SN, Nakonezny PA, Richard HM, Wells JE. Pain catastrophizing, anxiety, and depression in hip pathology. *Bone Amp Jt J*. 2019;101-B(7):800-807. doi: 10.1302/0301-620x.101b7.bjj-2018-1309.r1.
18. Shafshak TS, Elnemr R. The Visual Analogue Scale Versus Numerical Rating Scale in Measuring Pain Severity and Predicting Disability in Low Back Pain. *JCR*. 2020;27(7):282-285. doi: 10.1097/rhu.0000000000001320.
19. Da Costa BR, Saadat P, Basciani RM, Agarwal A, Johnston BC, Jüni P. Visual Analogue Scale has higher assay sensitivity than WOMAC pain in detecting between-group differences in treat-

ment effects: a meta-epidemiological study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020. doi: 10.1016/j.joca.2020.10.004.

20. Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess*. 1995;7(4):524-532. doi: 10.1037/1040-3590.7.4.524.

21. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

22. Raffaelli W, Tenti M, Corrado A, et al. Chronic Pain: What Does It Mean? A Review on the Use of the Term Chronic Pain in Clinical Practice. *J Pain Res*. 2021;14:827-835. doi: 10.2147/jpr.s303186.

23. Gómez Penedo JM, Rubel JA, Blättler L, et al. The Complex Interplay of Pain, Depression, and Anxiety Symptoms in Patients With Chronic Pain. *Clin J Pain*. 2020;36(4):249-259. doi: 10.1097/ajp.0000000000000797.

24. Rogers AH, Farris SG. A Meta-analysis of the Associations of Elements of the Fear-Avoidance Model of Chronic Pain with Negative

Affect, Depression, Anxiety, Pain-related Disability and Pain Intensity. *Eur J Pain*. 2022. doi: 10.1002/ejp.1994.

25. Templeton KJ. Sex and Gender Issues in Pain Management. *J Bone Jt Surg*. 2020;102(Suppl 1):32-35. doi: 10.2106/jbjs.20.00237.

26. Harrison-Felix C, Sevigny M, Beaulieu CL, et al. Characterization and Treatment of Chronic Pain After Traumatic Brain Injury — Comparison of Characteristics Between Individuals With Current Pain, Past Pain, and No Pain: A NIDILRR and VA TBI Model Systems Collaborative Project. *J Head Trauma Rehabil*. 2024;39(1):5-17. doi: 10.1097/htr.0000000000000910.

27. Groenewald CB, Murray CB, Palermo TM. Adverse childhood experiences and chronic pain among children and adolescents in the United States. *Pain Rep*. 2020;5(5):e839. doi: 10.1097/pr9.0000000000000839.

Received 15.09.2024

Revised 12.10.2024

Accepted 23.10.2024

Information about authors

A. Asanova, PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: azizeasanova83@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9326-0618>

M. Ovdii, PhD in Medicine, Associated Professor, Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: rehabity13@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0163-7914>

I. Mukharovska, MD, DSc, PhD, Associated Professor of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mukharovska.i@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8487-0497>

O. Skrynnyk, PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: olskrynnyk@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-1450-5133>

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. The authors declared that this study has received no financial support.

Authors' contribution. A. Asanova — concept, design, materials, data collection and/or processing, analysis and/or interpretation, literature review, writing; M. Ovdii — materials, data collection and/or processing; I. Mukharovska, O. Skrynnyk — supervision, critical review.

Асанова А., Овдій М., Мухаровська І., Скринник О.

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

Роль катастрофізації, депресії та тривоги в структурі хронічного болю: пілотне крос-секційне дослідження

Резюме. Актуальність. Накопичені докази підкреслюють можливу ключову роль психологічних та/або психіатричних факторів у формуванні структури хронічного болю. Розуміння й врахування цих психічних аспектів є важливим для вдосконалення цілісних підходів до лікування хронічного болю та покращення благополуччя пацієнтів. **Матеріали та методи.** Це пілотне крос-секційне обсерваційне дослідження з вивчення ролі психологічних та/або психіатричних факторів, як-от депресія, тривога й катастрофізація, у структурі хронічного болю. Було зібрано демографічні й клінічні показники: тривалість больового розладу, інтенсивність болю, діагноз, що провокує біль, кількість локалізацій болю. Також аналізували супутні захворювання, історію черепно-мозкових травм, травматичні події в дитинстві, наявність посттравматичного стресового розладу, фізичну активність і порушення сну. Як частина психодіагностичної оцінки використовували візуальну аналогову шкалу, шкалу катастрофізації болю, госпітальну

шкалу тривоги та депресії. **Результати.** Виявлено значний зв'язок між розладами настрою, як-от депресія, тривога, і катастрофізацією болю, а також їхній вплив на перебіг больового розладу. Крім того, фізична неактивність була пов'язана з вищим рівнем катастрофізації болю, що підкреслює важливість врахування факторів способу життя в управлінні хронічним болем. **Висновки.** Розлади настрою в поєднанні з катастрофізацією можуть значно впливати на больові розлади. Ці результати підкреслюють важливість інтеграції психологічної та/або психіатричної оцінки й втручань у стратегії лікування хронічного болю для оптимізації результатів терапії та покращення загального благополуччя пацієнтів. Цілісний підхід, який враховує взаємодію психічних, фізіологічних аспектів і факторів способу життя, є ключовим в ефективному управлінні хронічним болем.

Ключові слова: катастрофізація; депресія; тривога; хронічний біль

УДК 616.36-003.826-06:616-056.5-008.6:616.89-008.46/.47 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1114>

Комариця О.Й., Радченко О.М., Гук-Лешневська З.О., Стаднік С.М.

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

Оцінка когнітивної функції в пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки

Резюме. Актуальність. Оскільки відношення між початковою стадією стеатотичної хвороби печінки — стеатозом печінки та деменцією і когнітивною функцією (КФ) залишаються остаточно не встановленими, є потреба у вивченні такого поєднання. **Мета:** оцінити КФ у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки (МАСП). **Матеріали та методи.** Обстежено 39 амбулаторних пацієнтів із хронічними формами ішемічної хвороби серця: 26 осіб становили основну групу із супутнім МАСП і 13 пацієнтів становили контрольну групу з інтактною печінкою. Усім проведено визначення КФ за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE). **Результати.** Рівень КФ, визначений за шкалою MMSE, серед пацієнтів з МАСП був нижчим, ніж серед пацієнтів з інтактною печінкою (25,27 vs 28,22; $p < 0,01$). Легкі когнітивні розлади діагностували в 7,69 %, помірні — у 65,38 %, тяжкі — у 26,93 % пацієнтів з МАСП. Сумарно частота погіршення когнітивної функції (MMSE ≤ 27) серед пацієнтів з інтактною печінкою становила 33,33 %, тоді як за умови супутнього МАСП вона була вірогідно вищою (92,31 %) ($p < 0,05$). **Висновки.** КФ може бути важливим критерієм стану здоров'я та його змін, визначає перебіг хвороби, її визначення дозволяє оцінити активність синдрому ендогенної інтоксикації та стан серцево-судинної системи. Порушення когнітивних функцій має місце вже на стадії стеатозу печінки, що слід враховувати в клініці.

Ключові слова: стеатотична хвороба печінки; стеатоз печінки; когнітивні функції; когнітивні розлади

Вступ

Для здоров'я людини вкрай важливою є когнітивна функція (КФ) — здатність розуміти, пізнавати, вивчати, усвідомлювати, сприймати й переробляти зовнішню інформацію, оскільки це зумовлює ставлення людини до хвороби, забезпечує участь у процесі лікування й профілактики, відіграє провідну роль у забезпеченні комплаєнсу [1, 2]. Також КФ значною мірою пов'язана із соціально-економічним станом [3] і зумовлює функціонування короткочасної та тривалої пам'яті. Запропоновано оцінювати КФ за такими кластерами: амnestичний (порушення назв і пізнання), дисфункціональний (порушення уваги, виконавчих функцій з інтактною пам'яттю), візуально-просторовий (зміни одного виміру візуально-просторової сфери), змішаний (порушення мовлення, виконавчої функції, назв, пізнання, візуально-просторового функціонування) [4]. Украй

важливим є визначення КФ у пацієнтів з ураженнями печінки, оскільки саме порушення детоксикаційної її функції зумовлюють зміни діяльності головного мозку і психіки, що може проявлятися пригніченням КФ. Функціональний стан печінки впливає на нервову систему, утворюючи так звану патогенетичну вісь «печінка — мозок» [5], що впливає на прояви гепатитів, цирозів печінки і, безумовно, метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (MASLD) [6, 7]. Проте відношення між MASLD і деменцією та когнітивними розладами залишаються остаточно не встановленими, особливо у хворих з початковою її стадією — стеатозом печінки [8, 9], щодо якого взагалі невідомо, чи супроводжується він змінами КФ [10]. Це зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження: оцінити КФ у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки (МАСП).

Матеріали та методи

Огляд літератури бібліосемантичним методом виконано в базі PubMed, де за ключовими словами “cognitive function/dysfunction/impairment”, “metabolic liver disease/steatosis/MASLD”, “MMSE” та їх комбінаціями знайдено понад 300 джерел за останні 5 років, з яких відібрані ті, що відповідали меті. У дослідженні взяли участь 39 амбулаторних пацієнтів із хронічними формами ішемічної хвороби серця (ІХС, стабільна стенокардія напруги, І–ІІ функціональний клас (ФК); атеросклеротичний і/або постінфарктний кардіосклероз; серцева недостатність 0–ІІ ФК за NYHA), які були обстежені й проліковані відповідно до нормативних документів України з дотриманням Гельсінської декларації прав людини (протокол комісії біоетики ЛНМУ № 4 від 15.04.2024). У 26 з них (основна група (ОГ); середній вік 52,1 року; 20 чоловіків, 6 жінок; індекс маси тіла (ІМТ) $29,9 \pm 0,8$ кг/м²) діагноз МАСП верифіковано за даними ультразвукового й лабораторного обстеження. Решта пацієнтів становили контрольну групу (КГ) з інтактною печінкою (середній вік 47,7 року; 8 чоловіків, 5 жінок;

ІМТ $25,1 \pm 3,2$ кг/м²). Групи були порівнянні за гендерно-віковим складом, ІМТ, метаболічними ознаками й станом серцево-судинної системи ($p > 0,05$). Критерії виключення з дослідження: нестабільна стенокардія, гострий коронарний синдром, серцева недостатність

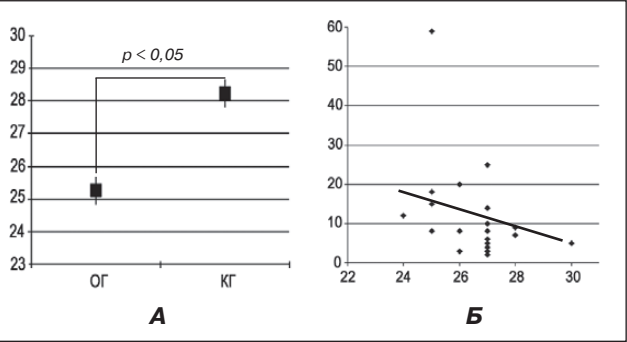


Рисунок 1. Когнітивна дисфункція за шкалою MMSE у пацієнтів із супутнім МАСП і пацієнтів з інтактною печінкою (А) і кореляція значень MMSE із ШОЕ ($p = 0,08$) (Б)

Таблиця 1. Відмінності показників залежно від рівня КФ серед пацієнтів із супутнім стеатозом печінки

Показник	ЛКР	ПКР	ТКР
MMSE, бали	$28,6 \pm 0,3$	$26,3 \pm 0,2$	$22,6 \pm 0,6$
Стать (ч — 1, ж — 2)	$1,3 \pm 0,2/1,2 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2/1,3 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1/1,1 \pm 0,1$
Вік, років	$39,9 \pm 3,1$	$50,1 \pm 2,8$	$59,6 \pm 6,7$
ІМТ, кг/м ²	$25,7 \pm 2,6$	$31,9 \pm 1,5^*$	$28,9 \pm 0,7$
АСТ, од.	$24,7 \pm 6,0$	$34,2 \pm 4,2$	$24,3 \pm 6,2$
АЛТ, од.	$30,1 \pm 8,8$	$39,7 \pm 6,9$	$24,3 \pm 9,6$
Білірубін, мкмоль/л	$9,1 \pm 0,3$	$16,1 \pm 2,3^*$	$14,8 \pm 1,9^*$
Холестерин загальний, ммоль/л	$5,7 \pm 0,7$	$5,8 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,4^{**}$
ЛПНЩ, ммоль/л	$4,4 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,2^*, **$
Тригліцериди, ммоль/л	$1,3 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2$
Коефіцієнт атерогенності	$3,5 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,87$	$3,0 \pm 0,2^{**}$
Еритроцити, $10^{12}/л$	$4,9 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,4$
Лейкоцити, $10^9/л$	$6,6 \pm 0,5$	$7,3 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,7$
Тромбоцити, $10^9/л$	$214,5 \pm 72,5$	$275,8 \pm 17,8$	$210,7 \pm 35,0$
Нейтрофіли, %	$54,9 \pm 5,5$	$62,3 \pm 2,4$	$65,5 \pm 7,7$
Лімфоцити, %	$33,8 \pm 3,1$	$30,0 \pm 2,5$	$28,0 \pm 7,9$
Моноцити, %	$7,4 \pm 2,1$	$8,0 \pm 1,6$	$6,6 \pm 1,0$
ШОЕ, мм/год	$7,0 \pm 2,0$	$11,6 \pm 3,9$	$15,0 \pm 3,0^*$
Глюкоза, ммоль/л	$5,4 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,5$
Правий шлуночок, см	$2,6 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1$
Ліве передсердя, см	$3,6 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,3$
Міжшлуночкова перегородка, см	$1,1 \pm 0,3$	$1,20 \pm 0,04$	$1,30 \pm 0,03^{**}$
Задня стінка лівого шлуночка, см	$1,1 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$
Лівий шлуночок, см	$5,0 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,1$
Фракція викиду, %	$64,5 \pm 0,5$	$55,4 \pm 2,5^*$	$54,3 \pm 4,2^*$

Примітка: ЛКР — легкі когнітивні розлади; ПКР — помірні когнітивні розлади; ТКР — тяжкі когнітивні розлади; * — вірогідна різниця з ЛКР, $p < 0,05$; ** — вірогідна різниця з ПКР, $p < 0,05$.

III–IV ФК за NYHA, вірусний гепатит, цироз печінки, пухлини будь-якої локалізації, загострення хвороб внутрішніх органів і гострі інфекційні процеси, вагітність, лактація. Додатково до стандартного обстеження проведено визначення КФ за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE) [11]. Результати опрацьовані статистично, подані як $M \pm m$, за рівень вірогідності прийнято $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Значення КФ за шкалою MMSE в ОГ було вірогідно нижчим, ніж у КГ — $25,3 \pm 0,4$ бала проти $28,2 \pm 0,4$ бала відповідно ($p < 0,01$) (рис. 1А). Серед пацієнтів ОГ із супутнім МАСП не було осіб без порушення КФ (0 %), ЛКР діагностували в 7,7 %, ПКР — у 65,4 % і ТКР — у 26,9 % пацієнтів. Сумарна частота погіршення КФ (MMSE ≤ 27 балів) серед пацієнтів з інтактною печінкою становила $33,3 \pm 15,7$ %, тоді як серед пацієнтів із супутнім МАСП діагностувалась практично в усіх випадках ($92,3 \pm 5,2$ %; $p < 0,05$). Встановлена тенденція до зменшення КФ у міру активації синдрому системного запалення за швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) — $r = -0,34$; $p = 0,08$ (рис. 1Б).

Проведено порівняння вивчених параметрів серед пацієнтів ОГ з КР різної тяжкості. Пацієнти з ПКР на відміну від пацієнтів з ЛКР характеризувались вірогідно вищими значеннями ІМТ ($31,9 \pm 1,5$ кг/м² vs $25,7 \pm 2,6$ кг/м²) і загального білірубіну ($16,1 \pm 2,3$ мкмоль/л vs $9,1 \pm 0,3$ мкмоль/л) і нижчою фракцією викиду лівого шлуночка ($55,4 \pm 2,5$ % vs $64,5 \pm 0,5$ %) ($p < 0,05$). Крім того, серед пацієнтів з МАСП і ПКР зафіксована тенденція до зменшення вмісту еритроцитів в міру погіршення КФ ($r = 0,42$; $p = 0,07$). Ще більш виражене погіршення КФ до рівня легкої деменції на відміну від ПКР супроводжувалось вірогідно нижчим рівнем загального холестерину ($4,5 \pm 0,4$ vs $5,8 \pm 0,4$ ммоль/л), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) ($2,8 \pm 0,2$ vs $4,2 \pm 0,6$ ммоль/л), коефіцієнта атерогенності ($3,0 \pm 0,2$ vs $5,0 \pm 0,8$) і більш вираженою гіпертрофією міжшлуночкової перегородки ($1,3 \pm 0,03$ см vs $1,2 \pm 0,04$ см) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Описано, що MASLD асоціюється із збільшенням ризику порушення КФ у 2 рази. Ця асоціація збільшується у віці 45–65 рр. до 2,95 рази внаслідок дії певних кардіоваскулярних, метаболічних і судинних чинників ризику [12]. КР виявлені в 14,6 % пацієнтів з MASLD. Хворі з MASLD мали вірогідно вищу 4-річну частоту КР, ніж пацієнти з інтактною печінкою (17,7 % vs 11,7 %, $p < 0,001$) [11]. За нашими даними, отриманими з використанням шкали MMSE, КР хоча б легкого ступеня діагностувались практично в усіх пацієнтів з поєднанням ІХС і МАСП. За іншими даними літератури, описаний позитивний причинний зв'язок між MASLD, підтвердженою біопсією, тільки з судинною деменцією, але не з КР та іншими типами деменції (хвороба Альцгеймера, фронтотемпоральна деменція, деменція з тільцями Леві) [13], що потребує подальших досліджень.

Інструментів для визначення КФ запропоновано досить багато: Mini-Mental State Examination (MMSE),

Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Psychological Health Assessment Questionnaire (PHAQ), Stroop Color and Word Test — Delayed Recall (SDLT), Stroop Color and Word Test — Sustained Attention (SDST), Symbol Digit Modalities Test (SRRT), Apathy Evaluation Scale — Clinician Version (AES-C), Cognitive Failures Questionnaire (CFQ), Frontal Assessment Battery (FAB) Test, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A Test) [10, 11, 14]. За даними літератури, шкала MMSE, яку ми використали в дослідженні, добре корелювала зі шкалою MoCA, а її значення асоціювались із збільшенням віку, жіночою статтю, проживанням у містах, палінням, артеріальною гіпертензією, депресією [14]. Також описана вірогідна асоціація наявності MASLD з гіршим значенням шкали MMSE, причому КР корелювали зі віком, стенозом сонних артерій, але не із статтю [11]. Наші дослідження показали доцільність використання шкали MMSE для діагностики КФ у пацієнтів з МАСП як початковою стадією стеатотичної хвороби печінки.

Ми виявили, що погіршення КФ при МАСП супроводжувалось активацією синдрому запалення, погіршенням ліпідного й вуглеводного метаболізму, погіршенням структурно-функціонального стану серця зі зменшенням фракції викиду. Це підтверджує дані літератури про те, що порушення КФ найчастіше асоціюються з артеріальною гіпертензією та ожирінням, яке через адипоцитокіни призводить до нейрозапалення [15]. Вторинна гіперінсулінемія через інсулінорезистентність периферичних тканин за умови метаболічного синдрому викликає пошкодження певних відділів мозку [16]. У нашому дослідженні, як і за даними літератури [12], печінкові біомаркери виявились не пов'язаними з КР.

Висновки

1. Рівень когнітивної функції серед пацієнтів із МАСП за шкалою MMSE був нижчим, ніж серед пацієнтів з інтактною печінкою ($25,3$ vs $28,2$; $p < 0,01$).
2. ЛКР діагностували в 7,7 %, ПКР — у 65,4 % і ТКР — у 26,9 % пацієнтів із супутнім МАСП. Сумарно частота погіршення КФ серед пацієнтів з інтактною печінкою та ІХС становила 33,3 %, тоді як за умов МАСП вона була вірогідно вищою (92,3 %, $p < 0,05$).
3. КФ може бути важливим критерієм стану здоров'я та його змін, визначає перебіг хвороби, її виявлення дозволяє оцінити активність синдрому ендогенної інтоксикації та стан серцево-судинної системи, провести групування пацієнтів. Зручним ефективним інструментом визначення КФ є шкала MMSE, у тому числі для пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки.

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

Інформація про фінансування. Джерело фінансування — власні кошти.

Внесок авторів. Комариця О.Й., Радченко О.М. — концептуалізація, методологія; Гук-Лешневська З.О., Стаднік С.М. — дослідження, ресурси, курація даних.

Список літератури

1. Xiao Y, Mann JJ, Chow JC, Brown TT, Snowden LR, Yip PS, et al. Patterns of Social Determinants of Health and Child Mental Health, Cognition, and Physical Health. *JAMA Pediatr*. 2023;177(12):1294-1305. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.4218.
2. Stadnik S, Radchenko O, Komarytsia O, Zhakun I, Filipyuk A, Bek N. Peculiarities of structural changes in the brain substance in patients with arrhythmias depending on the severity of cognitive disorders. *Wiad Lek*. 2023;76(6):1391-1399. DOI: 10.36740/WLek.202306110.
3. Corney KB, Pasco JA, Stuart AL, Kavanagh BE, Mohebbi M, Sui SX, et al. Social determinants of health and cognitive function: A cross-sectional study among men without dementia. *Brain Behav*. 2023;13(11):e3235. doi: 10.1002/brb3.3235.
4. Anand S, Schoo C. Mild Cognitive Impairment In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024: 38261679.
5. Matsubara Y, Kiyohara H, Teratani T, Mikami Y, Kanai T. Organ and brain crosstalk: The liver-brain axis in gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases. *Neuropharmacology*. 2022;205:108915. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.1089.
6. Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Neurological and psychiatric effects of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2021;27(29):4846-4861. doi: 10.3748/wjg.v27.i29.4846.
7. Häussinger D, Dhiman RK, Felipe V, Görg B, Jalan R, Kircheis G, et al. Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):43. doi: 10.1038/s41572-022-00366-6.
8. Jawad MY, Meshkat S, Tabassum A, Mckenzie A, Di Vincenzo JD, Guo Z, et al. The bidirectional association of nonalcoholic fatty liver disease with depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *CNS Spectr*. 2023;28(5):541-560. doi: 10.1017/S1092852922001043.
9. Kaya E, Yilmaz Y. Association of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease with Cognitive Impairment and All-Cause Dementia: A Comprehensive Review. *Turk J Gastroenterol*. 2024;35(2):76-82. doi: 10.5152/tjg.2024.23629.
10. Medina-Julio D, Ramirez-Mejia MM, Cordova-Gallardo J, Peniche-Luna E, Cantú-Brito C, Mendez-Sanchez N. From Liver to Brain: How MAFLD/MASLD Impacts Cognitive Function. *Med Sci Monit*. 2024;30:e943417. doi: 10.12659/MSM.943417.
11. Liu Q, Liu C, Hu F, Deng X, Zhang Y. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Longitudinal Cognitive Changes in Middle-Aged and Elderly Adults *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:738835. doi: 10.3389/fmed.2021.738835.
12. Cushman M, Callas PW, Alexander KS, Wadley V, Zaki NA, Lidofsky SD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cognitive impairment: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2023;18(4):e0282633. doi: 10.1371/journal.pone.0282633.
13. Li YS, Xia YG, Liu YL, Jiang WR, Qiu HN, Wu F, et al. Metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease-related diseases, cognition and dementia: A two-sample mendelian randomization study. *PLoS One*. 2024;19(2):e0297883. doi: 10.1371/journal.pone.0297883.
14. Jia X, Wang Z, Huang F, Su C, Du W, Jiang H, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):485. doi: 10.1186/s12888-021-03495-6.
15. Boccara E, Golan S, Beeri MS. The association between regional adiposity, cognitive function, and dementia-related brain changes: a systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1160426. doi: 10.3389/fmed.2023.1160426.
16. Miao Y, Zhang B, Sun X, Ma X, Fang D, Zhang W, et al. The Presence and Severity of NAFLD are Associated With Cognitive Impairment and Hippocampal Damage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):3239-3249. doi: 10.1210/clinem/dgad335.

Отримано/Received 12.09.2024

Рецензовано/Revised 01.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 05.10.2024

Information about authors

Orest Komarytsia, PhD, associate professor, head of the department of Internal Medicine 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5822-8281>
 Olena Radchenko, MD, DSc, PhD, professor of the department of Internal Medicine 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kancnmu@nmu.ua; <http://orcid.org/0000-0003-1108-963X>

Zoryana Huk-Leshnevskaya, PhD, associate professor of the department of Internal Medicine 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0974-4850>
 Serhii Stadnik, MD, DSc, PhD in Medicine, associate professor of Internal Medicine 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: deporss76@gmail.com <http://orcid.org/0000-0002-9987-7069>.

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. The source of financing is own funds.

Authors' contribution. O.Y. Komarytsia, O.M. Radchenko — conceptualization, methodology; Z.O. Huk-Leshnevskaya, S.M. Stadnik — research, resources, data curation.

O.Y. Komarytsia, O.M. Radchenko, Z.O. Huk-Leshnevskaya, S.M. Stadnik

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Assessment of cognitive function in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Abstract. Background. Since the relationship between the initial stage of steatotic liver disease and dementia and cognitive function (CF) remains undetermined, there is a need to study such a combination. The aim is to evaluate CF in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). **Materials and methods.** Thirty-nine outpatients with chronic forms of coronary heart disease were examined: 26 made up the main group with concomitant MASLD and 13 patients were included in the control group with an intact liver. In all of them, CF was evaluated using the Mini-Mental State Examination (MMSE). **Results.** The CF according to the MMSE was lower in patients with MASLD than among those with an intact liver (25.27 vs 28.22; $p < 0.01$). Mild cognitive

disorders were diagnosed in 7.69 %, moderate — in 65.38 %, and severe — in 26.93 % of patients with MASLD. In total, the frequency of deterioration of CF (MMSE ≤ 27) among patients with an intact liver was 33.33 %, while it was significantly higher (92.31 %) in patients with concomitant MASLD ($p < 0.05$). **Conclusions.** CF can be an important criterion of the state of health and its changes, determines the course of the disease, allows assessing the activity of the endogenous intoxication syndrome and the state of the cardiovascular system. Impairment of cognitive functions occurs already at the stage of liver steatosis, which should be taken into account in the clinic.

Keywords: steatotic liver disease; hepatic steatosis; cognitive functions; cognitive disorders

UDC 616.831.94-005.2-08-039.35

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1111>

T. Havryliv^{1,2}, V. Smolanka^{1,2}, A. Smolanka^{1,2}, Deepak Chaulagain², O. Devinyak²,
Kestutis Petrikonis³, Ingrida Balnytė³

¹Municipal Non-Profit Enterprise "Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology" Transcarpathian Regional Council, Uzhhorod, Ukraine

²Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, Uzhhorod, Ukraine

³Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

Iron-chelating agent alleviates chronic hydrocephalus in an experimental model of subarachnoid hemorrhage

Abstract. Background. The iron-chelating agent is being tested in this research to see whether or not it may aid rats with experimental communicating hydrocephalus caused by an intraventricular blood clot. Subarachnoid hemorrhage (SAH) causes chronic post-hemorrhagic hydrocephalus (CPHH) in one-third of patients, and up to 45 % of patients require permanent cerebrospinal fluid diversion during follow-up, with about 50 % shunt failures within a year. Hemoglobin degradation products induce subarachnoid fibrosis and consequent hydrocephalus, with iron as a critical factor. Iron-chelating agents reduce iron overload after SAH. **Materials and methods.** Our study used Wistar rats weighing 250–500 g. The first group (the controls) was without surgery. In the sham group, 0.15 ml of normal saline was administered into the cisterna magna, followed by a second injection 48 hours later. A 0.15 ml blood injection into cisterna magna was followed by a 0.15 ml blood injection 48 hours later, which was performed in the third treatment group, a blood group minus minocycline (BGMM). The fourth double hemorrhagic group (blood group plus minocycline — BGPM) received iron-chelating agent — minocycline. Transcranial ultrasonography was used in all groups, assessing the Levene index (LI) in the rats before and after surgery. CPHH was defined as a ventricular index above the 97th percentile of the pre-intervention LI (1.297). Morphological signs of SAH (blood in subarachnoid space and ventricular wall damage) were evaluated histologically. **Results.** Ninety-seven operations were done in 50 rats with a 15% posthemorrhagic postoperative mortality. Hydrocephalus in the BGMM group occurred in 56 % of rats, according to the ultrasonography, and all had SAH features with ependymal integrity disruption, according to histological investigations. The introduction of minocycline in the BGPM group prevented an increase in LI after autologous blood injection (similar values of preoperative mean LI = 1.079 ± 0.096 and postoperative mean LI = 1.034 ± 0.058). The difference between BGMM and BGPM groups was highly significant, with a mean of 0.179 ± 0.029 , $t_{(41)} = 6.12$, $p < 0.00001$. **Conclusions.** Based on the findings, minocycline alleviates ventriculomegaly in rats. The data suggests that iron-chelating agents may be utilized to treat and prevent CPHH. By illustrating vascular disorders, the technology may become more valuable.

Keywords: subarachnoid hemorrhage; hydrocephalus; minocycline; iron chelators; experimental hemorrhagic stroke; Wistar rats

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

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

Для кореспонденції: Гаврилів Тарас Степанович, лікар-нейрохірург, Комунальне некомерційне підприємство «Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології» Закарпатської обласної ради, м. Ужгород, вул. Капушанська, 24, 88000, Україна; асистент кафедри кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, м. Ужгород, пл. Народна, 3, 88000, Україна; e-mail: taras.havryliv@uzhnu.edu.ua

For correspondence: Taras Havryliv, Neurosurgeon, Municipal Nonprofit Enterprise "Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology" of Transcarpathian Regional Council, Uzhhorod, Kapushanska st., 24, 88000, Ukraine; Assistant at the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, Narodna Square, 3, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: taras.havryliv@uzhnu.edu.ua

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

Introduction

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is recognized as one of the most lethal disorders, and survivors often have a low quality of life. The poor prognosis of this condition is mainly attributed to various comorbidities, including secondary chronic post-hemorrhagic hydrocephalus (CPHH) and cerebral infarction due to cerebral vasospasm [1]. The incidence of CPHH in an unselected series of patients is between 6.5 and 67 % [2–6], and among them, 10–20 % required shunting procedure [7, 8]. There is consensus that fibrosis of the leptomeninges and arachnoid granulations results from blood product deposition, which causes impaired cerebrospinal fluid (CSF) flow and decreased absorption [9]. High periventricular accumulation of iron in the hydrocephalic SAH experimental rats may indicate a role of iron in producing hydrocephalus [10]. However, no specific medical treatment for the prevention of chronic hydrocephalus is available [11]. Small animal models in basic and preclinical sciences constitute an integral part of testing new hypotheses before translation to clinical practice [12]. Therefore, the current study evaluated the efficacy of preventing and treating PHH in experiment.

Material and methods

Sixty adult Wistar rats (Biological Research Center, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania), approximate age 2–6 months, 30 males and 30 females, weighing from 250 to 500 g, with conventional bacteriological status were enrolled in the study. They were bred and maintained at the Lithuanian University of Health Sciences animal house under controlled conditions. The rats were housed in individual cages and maintained on a 12-hour light/dark cycle, with free access to food and water; tail marking with a permanent marker was used for rat identification. The experiments were approved by the State

Food and Veterinary Service (Vilnius, Lithuania), following European (2010/63/UE) regulations for the care and use of laboratory animals.

Experimental design

The present study was designed as follows (Fig. 1). All animals were divided into four groups: one control group (CG) with 10 rats and three surgical groups: sham group (n = 10) with double injection of isotonic saline into SAS, and two groups performing double autologous blood injection into a SAS in each, both consisting of 20 rats, one with adding iron-chelating agent minocycline in postoperative period (BGPM) and another without iron overload (BGMM).

Surgical procedure

The modeling of SAH was performed as previously described [13]. Before surgery, all research animals were weighed. The surgery was performed in sterile conditions under general anesthesia with 3% sevoflurane (Baxter, USA) with induction of volatile anesthesia in an induction chamber (Kent Scientific, USA) and additional gas provided using an animal research anesthesia workstation (Univentor 1200, Malta) via anesthesia mask. A pulse oximeter (PC-66B Creative Medical, China) was used to monitor rats' heart rates and saturation. Experimental animals in BGPM and BGMM groups were first positioned supine, taking approximately 0.15 ml of blood with a 26-gauge needle from the lower third on the ventral aspect of the tail (after holding the tail for 2 minutes in warm water (+40 °C) to achieve artery dilatation). After this, the rat was turned prone, and the head was fixed in a stereotactic frame (individually designed). Under magnification of surgical loupes, an incision was made in the suboccipital region followed by dissection of neck region muscles. Gentle flexion of the rat head allowed by not-rigid head fixation gave the pos-

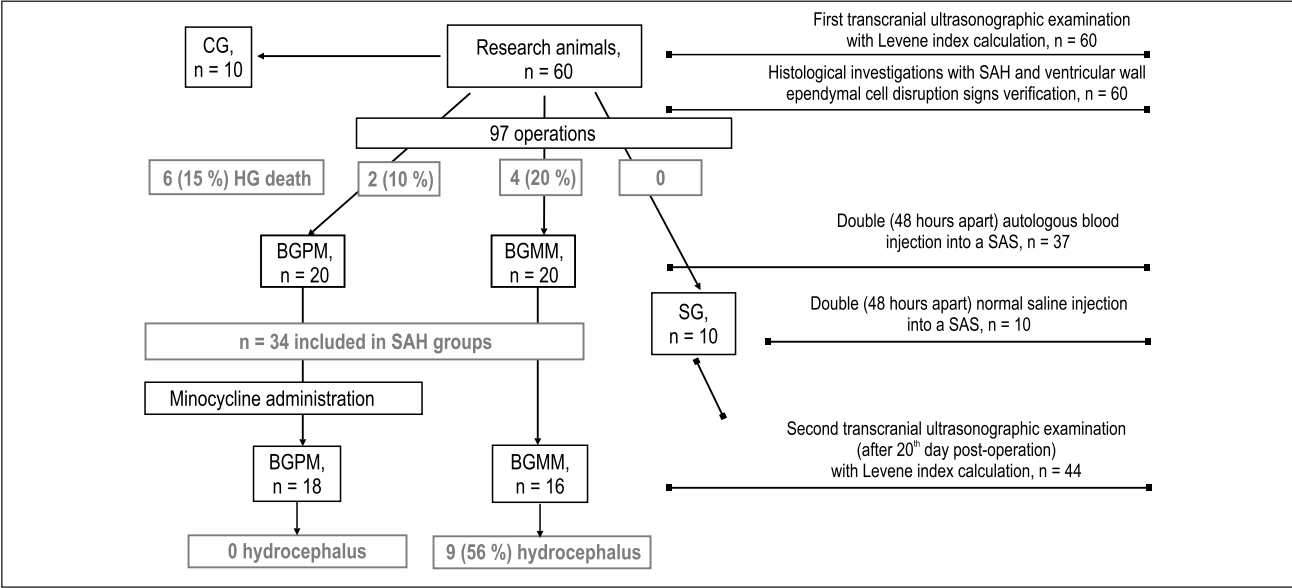


Figure 1. Flow chart of the study

Notes: CG – control group; SG – sham group; BGMM – blood group minus minocycline; BGPM – blood group plus minocycline; SAS – subarachnoid space.

sibility to widen the space between the occipital bone and C1 lamina for better cisterna magna visualization. Muscles were retracted with fish-hooks secured on special frame fixators, and injection of previously prepared 0.15 ml of blood into SAS via CM was performed (Fig. 2). After meticulous hemostasis, the incision was closed using a stapling device. The animal was then prone on a warming surface with a 20° head down position for 20 min to allow blood to congeal in the cisterns. The second surgery in all experimental rats in the hemorrhagic group was performed in 48 hours with the same steps, except for more proximal puncturing (above the lower third on the ventral aspect of the tail) of the tail artery. In the sham group, isotonic saline was injected into the cisterna magna during both operations, other surgical steps were equal. Animals received 25 µg/kg buprenorphine subcutaneously after surgery, and all efforts were made to minimize suffering. Rats in surgical groups were sacrificed after the 20th day post-induction of SAH by intramuscular injection of 2% pentobarbital sodium (60 mg/kg) followed by cervical dislocation. Bone rongeur was used to remove the cranium for brain removal; the brain and brainstem were carefully extracted from the cranial vault, placed into a 4% paraformaldehyde solution, and stored at 4 °C for 48 hours.

Minocycline treatment

Minocycline (ratiopharm, Germany) was administered orally via drinking water. Minocycline solution was made up each day at a concentration of 20 mg/100 mL in animals' usual drinking water. The rats were housed in cages, and the solution was available as *ad libitum*. Administration began 12 hours after induction of hemorrhage and continued for eight days. Careful counting of the amount of water consumed was performed daily; the average minocycline day dosage in rats was 32 mg/kg (with a minimum of 20 and maximum of 45 mg/kg), and the average minocycline total dosage in rats was 255 mg/kg (with a minimum of 161 and maximum of 368 mg/kg).

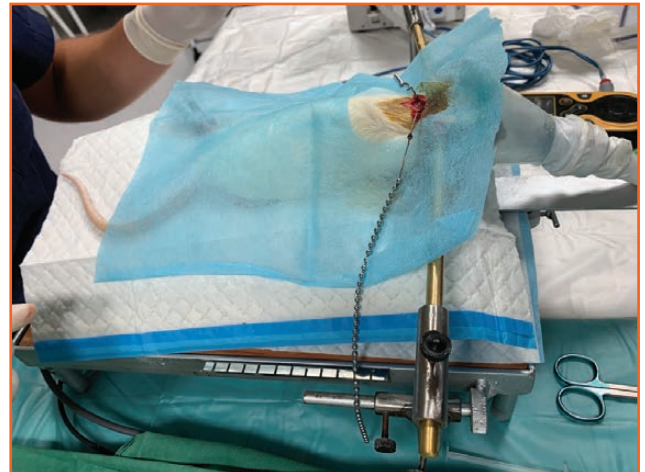


Figure 2. Experimental animal position during operation (pre-injection step). Continuous sevoflurane inhalation via anesthesia mask with regular monitoring of heart rate and saturation of research animal positioned in not-rigid stereotactic frame; muscles retraction with fish-hooks secured on frame special fixators

Ultrasound investigations and volume measurement

To calculate the ventricle sizes, all rats were each subjected to a real-time non-invasive ultrasound (US) examination with a 4-MHz transducer (SP5-1s, Mindray M7 Premium, China) on the first day ($n = 60$) and rats from the surgical groups — after 20th day post-operation ($n = 44$). A coronal US view of the lateral ventricles was obtained, and the Levene index (LI) was calculated as the distance between the falx and the lateral wall of each anterior horn in the coronal plane.

Histological investigations

For all neuropathological analyses, 10-µm thick coronal sections were cut (Leica Microsystems LM3050S) and mounted on poly-L-lysine-coated slides. The tissue sections

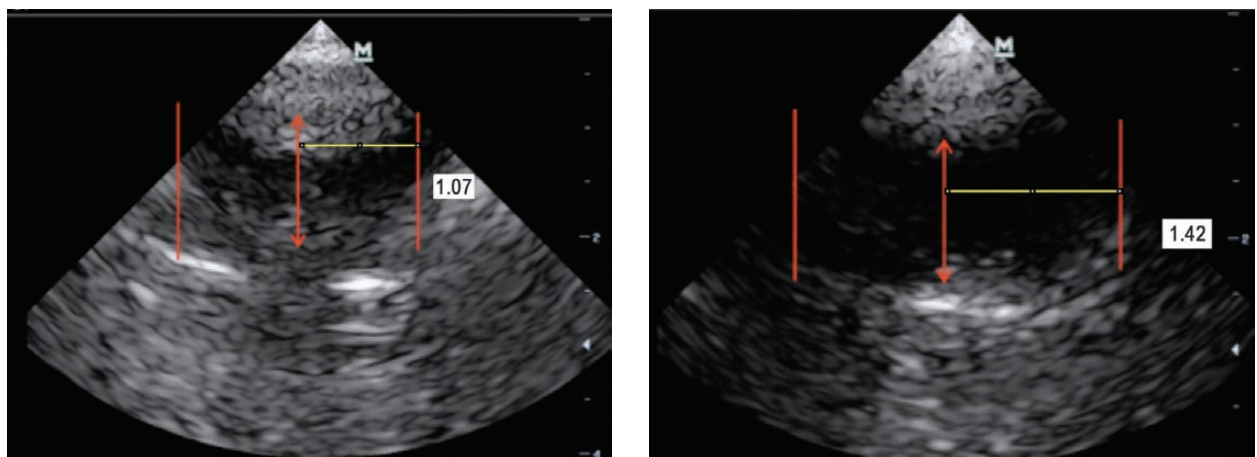


Figure 3. Illustrative case from the hemorrhagic group. US of the brain ventricles preoperatively (left side) and development of hydrocephalus after double blood injection with rounder ventricle shape, so-called “ballooning” phenomenon (right side)

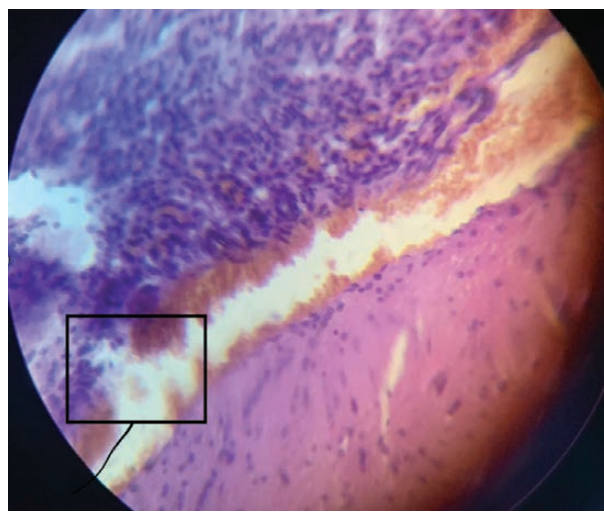
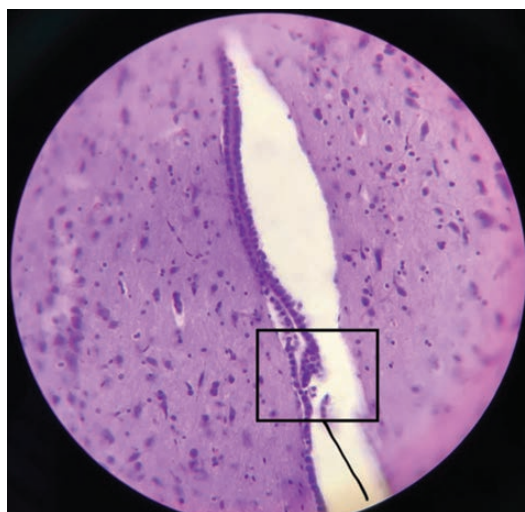


Figure 4. Histological photomicrographs with hematoxylin and eosin staining of SAH animals. Boxes show the endepidymal integrity disruption (left and right) and signs of intraventricular hemorrhage (right). Scale bar = 200 μ m

were subjected to hematoxylin and eosin staining. The presence of blood in SAS and ependymal cells of the ventricular wall of all groups was evaluated.

Statistical analysis

Changes in ventricle sizes were analyzed by paired Student's test or McNemar's test with continuity correction for pre- vs. post-results comparison in a single group — repeated measures ANOVA with Tukey's post-hoc test were utilized to compare between-group outcomes. The inspection of quantile-quantile standard plots has confirmed the normality assumption. All analyses were done using jamovi 2.4.11.0. Values were presented as mean $\pm$ SD. The statistical significance level is set at $p < 0.05$.

Results

Ninety-seven surgical interventions were performed on 50 research animals with a general postoperative mortality of 12 %. No animals in the CG or sham group died. Six animals out of 40 undergoing autologous blood injections (4 in BGMM and 2 in BGPM groups) died, resulting in 15 % posthemorrhagic postoperative mortality. The remaining 54 animals from surgical groups were included in the study.

The introduction of blood samples into SAS markedly increased LI from 1.173 ± 0.096 to 1.297 ± 0.103 ($t_{(15)} = 4.09$, $p = 0.00097$). Among 16 previously healthy animals of the BGMM group, 9 (56 %) developed hydrocephalus ($\chi^2_{\text{McNemarCC(1)}} = 7.11$, $p = 0.0077$). The anatomical and morphological changes in the BGMM group were evident on the US of brain ventricles and histology specimens (Fig. 3, 4). No significant changes were observed in the SG group with preoperative LI = 1.154 ± 0.136 , postoperative LI = 1.133 ± 0.109 ($W_{(9)} = 30.0$, $p = 0.11$, Wilcoxon signed-rank test has been used due to the presence of an outlier with elevated preoperative LI = 1.42).

Introducing minocycline into the animal diet in BGPM group prevented an increase in LI after autologous blood

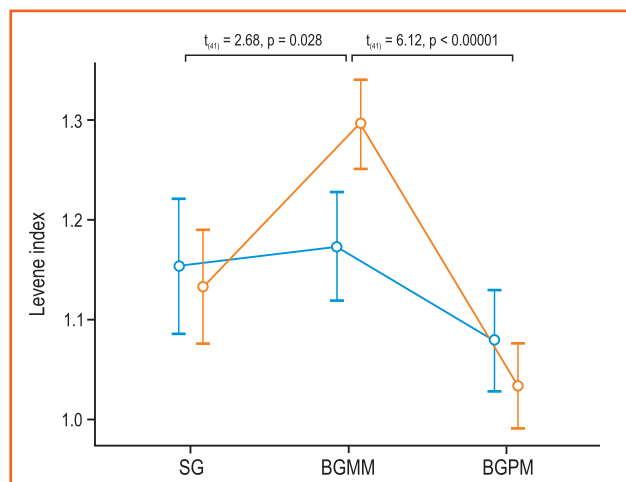


Figure 5. Repeated measures factorial ANOVA of Levene index. Blood injection into SAS impairs CSF dynamics and triggers hydrocephalus, which could be prevented with minocycline therapy

injection. It was confirmed by similar values of preoperative mean LI = 1.079 ± 0.096 and postoperative mean LI = 1.034 ± 0.058 . The overall test of between-group differences in LI was performed using repeated measures ANOVA with post-hoc Tukey's test. Three surgical groups are found to differ in the outcome adjusted for the baseline measurement with $F_{(2,41)} = 18.75$, $p < 0.00001$ (Fig. 5). The post-hoc analysis identifies the mean difference between BGMM and SG groups as 0.092 ± 0.034 (mean $\pm$ SEM), $t_{(41)} = 2.68$, $p = 0.028$. The difference between BGMM and BGPM groups is highly significant, with a mean difference of 0.179 ± 0.029 , $t_{(41)} = 6.12$, $p < 0.00001$.

Introduction of probable factors affecting the CSF dynamics in animal SAH model like sex, preoperative weight, time of angled position or pulse measured before the first and the second operative intervention into

ANOVA model shows their effect to be insignificant (all $p > 0.05$) and group-independent (all interaction terms yield $p > 0.05$).

Discussion

In this experimental study, we evaluated the effect of iron-chelating agent treatment on PHH. The key findings of the research are as follows: a) minocycline statistically significantly prevents the development of hydrocephalus in experimental animals with SAH; b) rat cisterna magna double-hemorrhage model (0.15 ml of autologous blood injection) produces acceptable rates of both hydrocephalus induction and postoperative mortality.

Bagley first described CPHH resulting from blood in the SAS as early as 1928 [14, 15]. According to a literature report, many theories have contributed to the pathogenesis of CPHH, such as inflammation, apoptosis, autophagy and oxidative stress, etc. None of the above theories can fully explain it. On the molecular level, transforming growth factors, matrix metalloproteinases, and iron degradation products induce subarachnoid fibrosis and consequent hydrocephalus [16]. Breakdown of hemoglobin with iron accumulation has been associated with ventriculomegaly, brain edema, and neuronal degeneration in rodent hemorrhagic models [17–19]. Intraventricular administration of hemoglobin or iron (ferrous chloride or ferric chloride) was shown to cause significant ventricular enlargement at 24 hours in rat models, which also indicates the involvement of hemoglobin causing hydrocephalus following intraventricular hemorrhage [20, 21]. Xiong et al. have shown in their research that iron, through the Haber-Weiss reaction, causes oxidative brain damage following intracerebral hemorrhage [22]. Necrosis of brain cells and disruption of the blood-brain barrier induced by iron are also depicted in rats, which makes this hypothesis more supported by the research data [23].

However, no specific medical treatment for the prevention of chronic hydrocephalus is available [11]. Along with the gradual disclosure of mechanisms in CPHH in recent years, some experimental agents are found to be potentially effective in improving the outcomes of patients [24, 25]. The data suggests that iron-chelating agents may be utilized to treat and prevent CPHH.

In recent years, minocycline has been shown to exhibit promising neuroprotective properties in various CNS disease models, such as vascular brain disorders, traumatic brain injury, and neurodegenerative diseases [26–38].

Minocycline is an FDA-approved second-generation tetracycline antibiotic that is inexpensive, easy to administer, and safe [39]. It has biological effects, such as antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, and neuroprotective ones, that are separate and distinct from its antimicrobial effects [40, 41]. Minocycline is highly lipophilic with high penetrance across the blood-brain barrier. It exerts several anti-inflammatory mechanisms and may ameliorate the toxic effects of free subarachnoid hemoglobin, which is likely to trigger inflammation after SAH [42]. The impact of minocycline treatment on brain hemorrhage has focused primarily on its function against iron overload in the brain as an iron chelator [43]. Therefore, minocycline may be feasible

as a therapeutic agent targeting hydrocephalus and associated damage [26].

Minocycline neuroprotective effects on microglia activation in stroke animal models were declared at around 40 mg/kg [44, 45]. The highest recommended dosage (400 mg/day, or 5.7 mg/kg/day) of minocycline for humans was converted to animal equivalent dosage for rats based on the method described by Nair and Jacob [46] — multiplied by 6.2 resulting in 35 mg/kg/day, which was similar to the average daily dose that rats consumed in our study — 32 mg/kg. The data from our experiment, comparing both hemorrhagic groups, show that minocycline treatment reduces the risk of chronic hydrocephalus by 56 %.

Chronic hydrocephalus associated with SAH is usually treated with shunt placement for continuous CSF drainage, typically a ventriculoperitoneal shunt. The consequences of untreated hydrocephalus include cognitive deficits, decreased functional status, and memory difficulties complicating recovery from SAH [47, 48]. Besides CSF diversion, no other medical or surgical interventions are proven to reduce the rate of CPHH [49]. Despite apparent advancements in perioperative care and shunt technology, patients with hydrocephalus remain vulnerable, with substantial susceptibility to shunt and surgery-related complications [50]. Complications associated with shunt placement include intracerebral hemorrhage, shunt dysfunction, over-drainage, and infection [51, 52]. The total cost of hospitalization for PHH patients in the study by Lim et al. was \$77,576.44 [53], with the infection rate reported by Fernandez-Mendez et al. to be around 12 % [54]. The aim of surgical treatment is to improve neurofunction through CSF flow diversion rather than restore the original cerebral structure [55]. In children, approximately 30–50 % of shunts fail within the first two years [56–58], and 80 % fail within four years [56, 59] necessitating revision, externalization, or removal, all of which have associated costs and complications. Shunt revisions pose a considerable financial burden on health services. For example, in the USA, the average costs of shunt revisions estimated for infections are \$45,714 and \$56,104 per patient in adults and children, respectively [54, 60]. Endoscopic third ventriculostomy, with or without choroid plexus cauterization, is an alternative treatment option and can obviate the need for a shunt. However, when treating PHH, the success rate in children under one year is approximately 50 % [56, 61]. Multivariate analysis showed that poor grade at admission, acute hydrocephalus, intraventricular hemorrhage, ruptured vertebral artery aneurysm, meningitis, and long-lasting ventricular drainage were predictors of shunt dependency [62, 63]. A large-scale meta-analysis reported that shunt-dependent hydrocephalus accounts for 17.4 % [64]. Shunt dependency rates after SAH are around 20 % [9].

The cisterna magna is the most common site for blood injection in animal models. The autologous blood injection into the cisterna magna is considered the most appropriate model for studying chronic bleeding effects after SAH [65].

US has been widely used for diagnostic and therapeutic purposes due to its easy accessibility, non-ionizing, and non-

invasive nature with the possibility of real-time observation. Additionally, high resolution could be added to these merits [66, 67].

Ultrasound measurements of the lateral ventricles play an essential role in the early recognition of post-hemorrhagic ventricular dilation [68]. In the current study, we performed 104 US investigations in all experimental groups, creating pretreatment average values of ventricle sizes and investigating changes in LI after SAH or minocycline treatment.

The present study showed ependymal integrity disruption and signs of intraventricular hemorrhage in all histological specimens of BGMM. It has been hypothesized that ependymal loss may contribute to the development of hydrocephalus in a variety of mechanisms, including cilia loss, altered CSF flow and dysregulation of communication across the ependyma affecting underlying structures, such as the subventricular zone and periventricular white matter [26]. Ependyma and the blood-brain barrier are the barriers between intracerebral fluid and brain parenchyma. With AQP4 as the leading factor, PHH affects the ependymal integrity, influencing the gap junction between ependymal cells [69]. The progressive flattening and discontinuation of the ependymal lining with increasing ventriculomegaly was distinct [70]. Ependymal damage depends on the severity of ventriculomegaly. In young and adult animals, stretching and disruption of the ependyma begins as early as 12 h after CSF obstruction [71].

By illustrating vascular disorders, the technology may become more valuable. Further studies using repeated micro-MRI or micro-CT will have to clarify the effect of iron chelators on ventricular dilation.

Study limitations. The study has several limitations:

- MRI is superior to the US in visualizing ventricular sizes.
- The dosage of the tested drug is easier to control through intraperitoneal injections.
- Minocycline administration before the development of hydrocephalus. It is better to give minocycline after verification of ventricular dilatation (e.g., after 14 days following induction of SAH).
- No functional outcomes were measured.

Conclusions

This study shows that the induction of chronic hydrocephalus after repeated punctures of the cisterna magna is feasible in rats. Based on the findings, minocycline alleviates CPHH in experimental animals. The data suggests that iron-chelating agents may be utilized to treat and prevent PHH. By illustrating vascular disorders, the technology may become more valuable. The current model could be applied to study novel prophylactic therapies aiming at reducing the rate of patients requiring permanent CSF diversion after SAH.

Data availability. The analyzed datasets generated during the study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Institutional Review Board Statement. Experimental procedures involving animals were undertaken by the Republic of Lithuania Law on the care, keeping, and use of

experimental vertebrate animals. All experimental procedures were reviewed and approved by the State Food and Veterinary Service of Lithuania (No. G2-126, approved on October 29, 2019) according to Directive 2010/63/EU of the European Parliament.

Acknowledgments. Taras Havryliv is grateful to ERASMUS+ for supporting his internship at the Lithuanian University of Health Sciences, where he performed experimental work using equipment at the Biological Research Center, Kaunas, Lithuania. We want to thank Kestutis Petrikonis (Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Kaunas) and Rimantas Stakauskas (Biological Research Center, Kaunas, Lithuania) for the opportunity to use their facilities. We also wish to thank Ramunė Grigalevičiūtė for her excellent technical assistance and contribution to the anesthesiological part of the experiment and postoperative care for research animals.

Additional information. Taras Havryliv holds the certificate of Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) and Society for Laboratory Animal Science (SOLAS) on the education and training of persons carrying out animal experiments — FELASA, category B issued in Humboldt University of Berlin/Berlin Mouse Clinic for Neurology and Psychiatry.

References

1. T. Yamanaka et al. Preventive effect of intermittent cerebrospinal fluid drainage for secondary chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Fluids Barriers CNS*. 2023 Dec;20(1):91. doi: 10.1186/s12987-023-00486-5.
2. F.L. Vale, E.L. Bradley, W.S. Fisher. The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg*. 1997;86(3):462-466. doi: 10.3171/jns.1997.86.3.0462.
3. Z. Dorai, L.S. Hynan, T.A. Kopitnik, D. Samson. Factors Related to Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;52(4). Available from: https://journals.lww.com/neurosurgery/fulltext/2003/04000/factors_related_to_hydrocephalus_after_aneurysmal.7.aspx.
4. F. Rincon et al. Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Clinical article. *J Neurosurg*. 2010;113(4):774-780. doi: 10.3171/2010.2.JNS09376.
5. D. Hasan, M. Vermeulen, E.F.M. Wijdicks, A. Hydra, J. Van Gijn. Management Problems in Acute Hydrocephalus After Subarachnoid Hemorrhage. Available from: <http://ahajournals.org>.
6. S. Yamada, H. Nakase, Y.-S. Park, F. Nishimura, I. Nakagawa. Discriminant Analysis Prediction of the Need for Ventriculoperitoneal Shunt After Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2012 Aug;21(6):493-497. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.11.010.
7. A. Tapaninaho et al. Shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage and aneurysm surgery: Timing of surgery is not a risk factor. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993;123(3):118-124. doi: 10.1007/BF01401866.
8. Y.M. Wang et al. Predictors and outcomes of shunt-dependent hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *BMC Surg*. 2012;12. doi: 10.1186/1471-2482-12-12.

9. Anand V. Germanwala, Judy Huang, Rafael J. Tamargo. Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21(2):263-270.
10. S. Okubo, J. Strahle, R.F. Keep, Y. Hua, G. Xi. Subarachnoid hemorrhage-induced hydrocephalus in rats. *Stroke.* 2013 Feb;44(2):547-550. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.662312.
11. P. Lackner, A. Vahmjanin, Q. Hu, R. Krafft, W. Rolland, J.H. Zhang. Chronic Hydrocephalus after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *PLoS One.* 2013 Jul;8(7). doi: 10.1371/journal.pone.0069571.
12. J.S. Lewis, S. Achilefu, J.R. Garbow, R. Laforest, M.J. Welch. Small animal imaging current technology and perspectives for oncological imaging. *Eur J Cancer.* 2002 Nov;38(16):2173-2188.
13. R.V. Dudhani, M. Kyle, C. Dedeo, M. Riordan, E.M. Deshaies. A low mortality rat model to assess delayed cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Vis Exp.* 2013;71. doi: 10.3791/4157.
14. C. Bagley Jr. Blood in the cerebrospinal fluid: resultant functional and organic alterations in the central nervous system. B. *Clinical data. Archives of Surgery.* 1928 Jul;17(1):39-81. doi: 10.1001/archsurg.1928.01140070042003.
15. A. Gruber, A. Reinprecht, G. Bavinski, T. Czech, B. Richling. Chronic Shunt-dependent Hydrocephalus after Early Surgical and Early Endovascular Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms iSC. *Neurosurgery.* 1999;44(3):503-509. Available from: <https://academic.oup.com/neurosurgery/article-abstract/44/3/503/2859178>.
16. T. Zheng et al. Neuroprotective Effect of Low-Intensity Transcranial Ultrasound Stimulation in Moderate Traumatic Brain Injury Rats. *Front Neurosci.* 2020 Mar;14. doi: 10.3389/fnins.2020.00172.
17. J. Guo et al. Minocycline-induced attenuation of iron overload and brain injury after experimental germinal matrix hemorrhage. *Brain Res.* 2015 Jan;1594:115-124. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.046.
18. H. Meng et al. Deferoxamine alleviates chronic hydrocephalus after intraventricular hemorrhage through iron chelation and Wnt1/Wnt3a inhibition. *Brain Res.* 2015;1602:44-52. doi: 10.1016/j.brainres.2014.08.039.
19. J.M. Strahle et al. Longitudinal CSF Iron Pathway Proteins in Posthemorrhagic Hydrocephalus: Associations with Ventricle Size and Neurodevelopmental Outcomes. *Ann Neurol.* 2021 Aug;90(2):217-226. doi: 10.1002/ana.26133.
20. J.M. Strahle et al. Role of Hemoglobin and Iron in hydrocephalus after neonatal intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery.* 2014;75(6):696-705. doi: 10.1227/NEU.0000000000000524.
21. C. Gao, H. Du, Y. Hua, R.F. Keep, J. Strahle, G. Xi. Role of red blood cell lysis and iron in hydrocephalus after intraventricular hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2014;34:1070-1075. doi: 10.1038/jcbfm.2014.56.
22. X.-Y. Xiong, J. Wang, Z.-M. Qian, Q.-W. Yang. Iron and Intracerebral Hemorrhage: From Mechanism to Translation. *Transl Stroke Res.* 2014;5(4):429-441. doi: 10.1007/s12975-013-0317-7.
23. Q. Chen et al. Chronic Hydrocephalus and Perihematomal Tissue Injury Developed in a Rat Model of Intracerebral Hemorrhage with Ventricular Extension. *Transl Stroke Res.* 2015 Apr;6(2):125-132. doi: 10.1007/s12975-014-0367-5.
24. H. Yan et al. Decorin alleviated chronic hydrocephalus via inhibiting TGF- β 1/Smad/CTGF pathway after subarachnoid hemorrhage in rats. *Brain Res.* 2016 Jan;1630:241-253. doi: 10.1016/J.BRAINRES.2015.11.004.
25. M.R. Del Bigio, D.L. Di Curzio. Nonsurgical therapy for hydrocephalus: A comprehensive and critical review. *Fluids Barriers CNS.* 2016 Feb;13(1). doi: 10.1186/s12987-016-0025-2.
26. C. Gu, X. Hao, J. Li, Y. Hua, R.F. Keep, G. Xi. Effects of minocycline on epileptus macrophage activation, choroid plexus injury and hydrocephalus development in spontaneous hypertensive rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 2019 Oct;39(10):1936-1948. doi: 10.1177/0271678X19836117.
27. M. Koistinaho et al. Minocycline protects against permanent cerebral ischemia in wild type but not in matrix metalloproteinase-9-deficient mice. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2005;25:460-467. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600040.
28. R.O.S. Mejia, V.O. Ona, M. Li, R.M. Friedlander. Minocycline Reduces Traumatic Brain Injury-mediated Caspase-1 Activation, Tissue Damage, and Neurological Dysfunction. *Neurosurgery.* 2001 Jun;48(6):1393-1401.
29. O.M. Abdel-Salam. Drugs used to treat Parkinson's disease, present status, and future directions. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2008 Oct;7(4):321-342.
30. G. Vadokas, S. Koehler, J. Weiland, N. Lilla, C. Stetter, T. Westermaier. Early antiinflammatory therapy attenuates brain damage after sah in rats. *Transl Neurosci.* 2019;10(1):104-111. doi: 10.1515/sci-2019-0018.
31. S. Dai, Y. Hua, R.F. Keep, N. Novakovic, Z. Fei, G. Xi. Minocycline attenuates brain injury and iron overload after intracerebral hemorrhage in aged female rats. *Academic Press Inc.;* 2019. doi: 10.1016/j.nbd.2018.06.001.
32. A.K. Vellimana et al. Minocycline protects against delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage via matrix metalloproteinase-9 inhibition. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017 Dec;4(12):865-876. doi: 10.1002/acn3.492.
33. Y. Tian, X. Wu, S. Guo, L. Ma, H. Wei, X. Zhao. Minocycline attenuates sevoflurane-induced cell injury via activation of Nrf2. *Int J Mol Med.* 2017;39(4):869-878. doi: 10.3892/ijmm.2017.2908.
34. D. Amorim et al. Minocycline reduces mechanical allodynia and depressive-like behavior in type-1 diabetes mellitus in the rat. *Behavioural Brain Research.* 2017 Jun;327:1-10. doi: 10.1016/j.bbr.2017.03.003.
35. S.W. Li et al. Minocycline restores cognitive-relative altered proteins in young bile duct-ligated rat prefrontal cortex. *Life Sci.* 2017 Jul;180:75-82. doi: 10.1016/j.lfs.2017.03.023.
36. J. Li et al. Minocycline Protects Against NLRP3 Inflammation-Induced Inflammation and P53-Associated Apoptosis in Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage. *Mol Neurobiol.* 2016 May;53(4):2668-2678. doi: 10.1007/s12035-015-9318-8.
37. N.N. Burke, D.M. Kerr, O. Moriarty, D.P. Finn, M. Roche. Minocycline modulates neuropathic pain behavior and cortical M1-M2 microglial gene expression in a rat model of depression. *Brain Behav Immun.* 2014 Nov;42:147-156. doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.015.
38. H. Xu et al. Minocycline reduces reactive gliosis in the rat model of hydrocephalus. *BMC Neurosci.* 2012 Dec;13(1). doi: 10.1186/1471-2202-13-148.
39. E. Kohler et al. Intravenous minocycline in acute stroke: A randomized, controlled pilot study and meta-analysis. *Stroke.* 2013 Sep;44(9):2493-2499. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000780.
40. M. Domercq, C. Matute. Neuroprotection by tetracyclines. Elsevier Ltd.; 2004. doi: 10.1016/j.tips.2004.10.001.
41. A. Rezaei, A. Moqadami, M. Khalaj-Kondori. Minocycline as a prospective therapeutic agent for cancer and non-cancer diseases: a

- scoping review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2023. doi: 10.1007/s00210-023-02839-1.
42. F. Bahrami, D.L. Morris, M.H. Pourgholami. *Tetracyclines: Drugs with Huge Therapeutic Potential*. 2012.
43. H. Yang et al. Minocycline reduces intracerebral hemorrhage-induced white matter injury in piglets. *CNS Neurosci Ther*. 2019 Oct;25(10):1195-1206. doi: 10.1111/cns.13220.
44. Y. Naderi, M. Sabetkasaei, S. Parvardeh, T.M. Zanjani. Neuroprotective effect of minocycline on cognitive impairments induced by transient cerebral ischemia/reperfusion through its anti-inflammatory and antioxidant properties in the male rat. *Brain Res Bull*. 2017 May;131:207-213. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.04.010.
45. D. Mattei et al. Minocycline rescues decrease in neurogenesis, increase in microglia cytokines and deficits in sensorimotor gating in an animal model of schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2014;38:175-184. doi: 10.1016/j.bbi.2014.01.019.
46. A. Nair, S. Jacob. A simple practice guide for dose conversion between animals and humans. *J Basic Clin Pharm*. 2016;7(2):27. doi: 10.4103/0976-0105.177703.
47. A.S. Little et al. Ventriculoperitoneal shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: analysis of the indications, complications, and outcome with a focus on patients with borderline ventriculomegaly. *Neurosurgery*. 2008;62(3):618-627. doi: 10.1227/01.NEU.0000297121.92817.B2.
48. H. Yoshioka, T. Inagawa, Y. Tokuda, F. Inokuchi. *Chronic Hydrocephalus in Elderly Patients Following Subarachnoid Hemorrhage*. 2000.
49. B.J. Daou, S. Koduri, B.G. Thompson, N. Chaudhary, A.S. Pandey. *Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Blackwell Publishing Ltd.; 2019. doi: 10.1111/cns.13222.
50. N. Mansoor, O. Solheim, O.A. Fredriksli, S. Gulati. Revision and complication rates in adult shunt surgery: a single-institution study. *Acta Neurochirurgica*. 2021;163:447-454. doi: 10.1007/s00701-020-04526-z/Published.
51. I. Ilic et al. Ventriculostomy with subsequent ventriculoperitoneal shunt placement after subarachnoid hemorrhage: the effect of implantation site on postoperative complications — a single-center series. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(8):1831-1836. doi: 10.1007/s00701-020-04362-1.
52. G.K. Reddy. Ventriculoperitoneal shunt surgery and the incidence of shunt revision in adult patients with hemorrhage-related hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(9):1211-1216. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.02.050.
53. J. Lim et al. The cost of hydrocephalus: A cost-effectiveness model for evaluating surgical techniques. *J Neurosurg Pediatr*. 2019 Jan;23(1):109-118. doi: 10.3171/2018.6.PEDS17654.
54. R. Fernandez-Mendez, H.K. Richards, H.M. Seeley, J.D. Pickard, A.J. Joannides. Current epidemiology of cerebrospinal fluid shunt surgery in the UK and Ireland (2004–2013). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jul;90(7):747-754. doi: 10.1136/jnnp-2018-319927.
55. S. Chen, J. Luo, C. Reis, A. Manaenko, J. Zhang. *Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment*. Hindawi Limited; 2017. doi: 10.1155/2017/8584753.
56. J.E. Koschnitzky et al. Opportunities in posthemorrhagic hydrocephalus research: Outcomes of the Hydrocephalus Association Posthemorrhagic Hydrocephalus Workshop. *BioMed Central Ltd.*; 2018. doi: 10.1186/s12987-018-0096-3.
57. P.A. Chiarelli, N. Chapman, B.E. Flyer, J.K. Chu, M.D. Krieger. Shunt timing in low-weight infants in the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr*. 2024 Jun;33(6):564-573. doi: 10.3171/2024.1.PEDS23333.
58. E.A. Christian et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000–2010. *American Association of Neurological Surgeons*, 2016. doi: 10.3171/2015.7.PEDS15140.
59. J.R.W. Kestle et al. Lack of benefit of endoscopic ventriculoperitoneal shunt insertion: a multicenter randomized trial. 2003.
60. S.L. Parker, M.J. McGirt, J.A. Murphy, J. Thomas Megeerian, M. Stout, L. Engelhart. Cost savings associated with antibiotic-impregnated shunt catheters in the treatment of adult and pediatric hydrocephalus. *Elsevier Inc.*; 2015. doi: 10.1016/j.wneu.2014.06.010.
61. S. Wang et al. Comparative effectiveness of flexible versus rigid neuroendoscopy for endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization: A propensity score-matched cohort and survival analysis. *J Neurosurg Pediatr*. 2017 May;19(5):585-591. doi: 10.3171/2016.12.PEDS16443.
62. L. Lai, M.K. Morgan. Predictors of in-hospital shunt-dependent hydrocephalus following rupture of cerebral aneurysms. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013 Aug;20(8):1134-1138. doi: 10.1016/j.jocn.2012.09.033.
63. V. Smolanka, T. Havryliv, A. Smolanka, F. Pavuk. Hydrocephalus after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*. 2017;43(1):151.
64. H. Li et al. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(1):29-37. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.
65. C. Staszuk, W. Bohnet, H. Gasse, H. Hackbarth. Blood vessels of the rat tail: a histological re-examination with respect to blood vessel puncture methods.
66. W.S. Su, C.H. Wu, S.F. Chen, F.Y. Yang. Transcranial ultrasound stimulation promotes brain-derived neurotrophic factor and reduces apoptosis in a mouse model of traumatic brain injury. *Brain Stimul*. 2017 Nov;10(6):1032-1041. doi: 10.1016/j.brs.2017.09.003.
67. B.K. Kwak et al. High-Resolution Ultrasound in Research of Mouse Orthotopic Glioma and Ultrasound-Guided Cell Implant. *Adv J Mol Imaging*. 2011;1(2):24-32. doi: 10.4236/ami.2011.12004.
68. I. Oulad Abdennabi, J. Bakker. Ultrasound measurements of the lateral ventricles in neonates: A comparison of multiple measurements methods. In: *Ultrasound measurements of the lateral ventricles in neonates: A comparison of multiple measurements methods*. 2014:1-9. doi: 10.1594/ecr2014/C-1557.
69. J. Guo, X. Mi, R. Zhan, M. Li, L. Wei, J. Sun. Aquaporin 4 silencing aggravates hydrocephalus induced by injection of autologous blood in rats. *Medical Science Monitor*. 2018 Jun;24:4204-4212. doi: 10.12659/MSM.906936.
70. F.E. Olopade, M.T. Shokunbi, A.-L. Sirén. The relationship between ventricular dilatation, neuropathological and neurobehavioural changes in hydrocephalic rats. 2012. Available from: <http://www.fluidsbarrierscns.com/content/9/1/19>.
71. M.R. Del Bigio. Neuropathological changes caused by hydrocephalus. *Acta Neuropathol*. 1993;85:573-585.

Received 15.09.2024

Revised 12.10.2024

Accepted 23.10.2024

Information about authors

Havryliv Taras, Neurosurgeon, Municipal Nonprofit Enterprise "Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology" of Transcarpathian Regional Council, Uzhhorod, Ukraine; Assistant Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: taras.havryliv@uzhnu.edu.ua; phone: +380 (50) 952-49-10; <https://orcid.org/0000-0003-0271-8983>

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

Smolanka Andriy, PhD in Medicine, Associate Professor, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; Neurosurgeon, Municipal Nonprofit Enterprise "Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology" of Transcarpathian Regional Council, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: asmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6582-9472>

Deepak Chaulagain, PhD Student, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: neurodipak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6428-8371>

Devinyak Oleg, PhD in Medicine, Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: oleg.devinyak@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6258-5767>

Kestutis Petrikonis, PhD in Medicine, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, LT-44307, Lithuania; e-mail: Kestutis.Petrikonis@lsmu.lt; <https://orcid.org/0000-0002-6258-5767>

Ingrida Balnytė, PhD in Medicine, Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, LT-44307, Lithuania; e-mail: ingrida.balnyte@lsmu.lt; <https://orcid.org/0000-0002-1320-1691>

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. The author states that no funding is involved.

Authors' contributions. T. Havryliv — conceiving the idea, design of the study protocol, analyzing data for the experiment, performing all the operations and writing the manuscript, histological part of the experiment, statistical analyses; V. Smolanka, A. Smolanka — design of the study protocol; Deepak Chaulagain — analyzing data for the experiment; O. Devinyak — analyzing data for the experiment, performing all the operations and writing the manuscript, statistical analyses; Kestutis Petrikonis — design of the study protocol; Ingrida Balnytė — histological part of the experiment.

Гаврилів Т.^{1,2}, Смолянка В.^{1,2}, Смолянка А.^{1,2}, Дієпак Чаулагін², Девіняк О.², Кестутіс Петріконіс³, Інґріда Балнітє³

¹Комунальне некомерційне підприємство «Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології» Закарпатської обласної ради, м. Ужгород, Україна

²Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

³Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

Хелатоутворювальні препарати зменшують ймовірність розвитку хронічної гідроцефалії в експериментальній моделі субарахноїдального крововиливу

Резюме. Актуальність. Субарахноїдальний крововилив (САК) спричиняє хронічну постгеморагічну гідроцефалію (ПГГ) у третини пацієнтів, до 45 % хворих потребують встановлення ліквородренуючих систем, при цьому близько 50 % протягом року мають дисфункцію шунта. Продукти деградації гемоглобіну викликають субарахноїдальний фіброз і, як наслідок, гідроцефалію, одним з основних етіопатогенетичних факторів якої є залізо. Хелатоутворювальні препарати зменшують перевантаження залізом після САК. **Мета:** вивчити вплив препарату із залізохелатними властивостями на ймовірність розвитку відкритої гідроцефалії в експериментальних тварин. **Матеріали та методи.** У дослідженні використані щури лінії Вістар вагою 250–500 г. У першій групі (контрольній) хірургічні втручання не виконувались. У групі плацебо 0,15 мл фізіологічного розчину вводили у велику потиличну цистерну головного мозку з повторною ін'єкцією через 48 годин. У третій групі 0,15 мл аутологічної крові вводили у велику цистерну з наступною ін'єкцією 0,15 мл крові через 48 годин (геморагічна група без міноцикліну, ГГБМ). Четверта група з подвійною геморагією отримувала залізохелатний засіб (геморагічна група з міноцикліном, ГГЗМ). У всіх групах виконували транскраніальну ультрасонографію, оцінюючи шлуночковий

індекс Левена (ІЛ) до і після операції. ПГГ визначалася як шлуночковий індекс вище 97-го перцентилі від ІЛ до втручання (1,297). Морфологічні ознаки САК (кров у субарахноїдальному просторі й пошкодження стінки шлуночків) оцінювали гістологічно. **Результати.** Виконано 97 операцій у 50 щурів, післяопераційна смертність становила 15 %. Гідроцефалія в групі ГГБМ виникла в 56 % щурів за даними ультрасонографії, і всі вони мали ознаки САК із порушенням цілісності епендим за даними гістологічного дослідження. Введення міноцикліну в групі ГГЗМ запобігало збільшенню ІЛ після ін'єкції аутологічної крові (подібні значення доопераційного середнього — ІЛ = $1,079 \pm 0,096$ та післяопераційного середнього — ІЛ = $1,034 \pm 0,058$). Різниця між групами ГГБМ і ГГЗМ була статистично значущою з середньою різницею $0,179 \pm 0,029$, $t_{(41)} = 6,12$, $p < 0,00001$. **Висновки.** Результати свідчать про те, що міноциклін зменшує ризик постгеморагічної вентрикуломегалії в експериментальних щурів. Отримані дані дозволяють припустити, що залізохелатні препарати можуть бути використані для лікування та профілактики ПГГ.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив; гідроцефалія; міноциклін; залізохелатні препарати; експериментальний геморагічний інсульт; щури Вістар

Лінійка нейроадаптогенів* для гармонізації діяльності нервової системи



www.cogivis.com.ua

www.silenta.com.ua

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

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. **Kogivis.** Склад: 5 мл сиропу містить: активні речовини: аспарагіну моногідрат - 35 мг (мг); DL-фосфосерин - 35 мг (мг); N-ацети-L-глутамін - 32,5 мг (мг); вітамін B6 - 0,75 мг (мг), допоміжні речовини: сахароза; загущувач: ксантанова камедь; консервант: калію сорбат; натуральний ароматизатор: «банан»; антиоксиданти: аскорбінова кислота, лимонна кислота; вода очищена. Упаковка: сироп, 100 мл $\pm$ 5 %. Показання: компоненти, які входять до складу Kogivis, сприяють легкій адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень, під час якої можуть виникати такі стани, як: астеноневротичний синдром, синдром дефіциту уваги і гіперактивності, когнітивні порушення, затримка розвитку мови, затримка розумового та фізичного розвитку. Протипоказання: підвищена чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Спосіб застосування та дози: діти віком від 3 до 6 років: по 2,5 мл 2 рази на добу, діти віком від 6 до 12 років: по 5 мл 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі: по 5 мл 2-3 рази на добу. Рекомендований термін споживання 10 днів. Курс прийому можна повторити через 20 днів. Науково-експертна оцінка (Kogivis) № 53 від 24.05.18. **Silenta.** Склад: 5 мл сиропу містить: активні речовини: цитрат магнію - 278,2 мг (мг) [в тому числі магнію - 30 мг (мг)]; сухий екстракт квіток ромашки аптечної (Matricaria chamomilla L.) - 80 мг (мг); сухий екстракт гілісерин; емульгатор: складні ефіри сахарози та жирних кислот; загущувач: ксантанова камедь; консерванти: натрію бензоат, калію сорбат; натуральний ароматизатор: «вишня»; вода питна очищена. Упаковка: сироп, 150 мл $\pm$ 5 %. Показання: компоненти, які входять до складу Silenta, сприяють легкій адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень, під час якої можуть виникати такі прояви, як: невротичні і невротоподібні стани, психомоторне збудження, вегетативні невротичні різноманітного походження, вегетосудинна дистонія, порушення сну та безсоння (в тому числі нічні страхи та порушення засинання). Протипоказання: підвищена чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Спосіб застосування та дози: діти віком від 3 до 6 років: по 5 мл 2-3 рази на добу, діти віком від 6 до 12 років: по 10 мл 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі: по 15 мл 2 рази на добу. Рекомендований термін споживання 14 днів. Курс прийому можна повторити через два тижні. Науково-експертна оцінка (Silenta) № 52 від 24.05.2018. Не є лікарськими засобами. Дієтичні добавки. Без ГМО. Більш детальна інформація вказана у листку-вкладці до сиропу. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: Перпери Фармацевт С.р.Л., Корсо Сан Лоренцо 1, 37026, Пескантіна, Верона (VR), Італія / Perrey Farmaceutici S.r.l. Corso San Lorenzo 1 - 37026 Pescantina (VR), Italia; tel.: +390 4523785724. Найменування та місцезнаходження і номер телефону імпортера і прийняття претензій: ТОВ «ЗДРАВО», Україна, 04114, вул. Автозаводська, 54/19, літ. А, офіс, тел. (044) 503-78-68 *Бухановська Т.М., Кухта Н.М. Вплив нейроадаптогенів на процес відновлення функцій нервової системи дитини // Здоров'я дитини. - 2018 - Т. 13, № 5.

ЗДРАВО

УДК 616.8-009-053.2-07+575.17(477)

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Дюкарева-Безденежних С.В.
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна

Нейропсихічні розлади у дітей в період воєнного стану та шляхи їх корекції

Резюме. Актуальність. Під час воєнних дій діти з порушеннями нейророзвитку, зокрема з розладами аутистичного спектра (РАС) та епілептичними енцефалопатіями, зазнають значного стресу, що викликає регрес у розвитку та поведінкові порушення. Важливо розробити ефективні методи корекції цих розладів для поліпшення якості життя дітей в умовах воєнного часу. **Мета:** оцінити частоту клінічних проявів нейропсихічних розладів у дітей з порушеннями нейророзвитку під час воєнного стану та ефективність їх корекції за допомогою дієтичних добавок нейроадаптогенної дії. **Матеріали та методи.** Обстежено 64 дитини віком від 3 до 7 років, з яких 44 — з епілептичними та розвитковими енцефалопатіями і 20 — з РАС та епілептиформною активністю. Діти були поділені на дві групи: основну (31 дитина, що отримувала дієтичні добавки Когівіс і Сілента протягом 30 днів) і групу порівняння (33 дитини, що отримували лише корекційні заняття). Дослідження включало клініко-неврологічне обстеження, оцінку за шкалою АТЕС, ЕЕГ, МРТ і трактографію. **Результати.** В основній групі після лікування спостерігалось значне зниження агресії (з 41,9 до 9,7 %), гіперактивності (з 35,4 до 12,9 %), сенсорних порушень (з 38,7 до 6,4 %) та стереотипної поведінки (з 45,2 до 16,1 %). У групі порівняння зміни були менш вираженими. Діти, які приймали Когівіс, демонстрували поліпшення уваги та когнітивних функцій, а Сілента сприяла нормалізації сну та зниженню емоційної лабільності. **Висновки.** Призначення дієтичних добавок нейроадаптогенної дії (Когівіс, Сілента) у комплексі з корекційними заняттями ефективно знижує прояви нейропсихічних розладів у дітей з порушеннями нейророзвитку під час стресових ситуацій.

Ключові слова: нейропсихічні розлади; діти; нейроадаптогени; аутизм; епілепсія; енцефалопатія; війна; сенсорні порушення; дієтичні добавки

Вступ

Збройна агресія росії проти України, яка розпочалася в 2014 році і значно загострилася з початком повномасштабного вторгнення росії у 2022 році, має величезний вплив на всі аспекти життя українців. Однією з найбільш вразливих груп населення під час воєнного стану є діти. Військові дії змушують багатьох дітей змінювати місце проживання, розлучатися з родинами та переживати втрату близьких, що спричиняє серйозні наслідки для їхнього нейропсихічного здоров'я. Зокрема, за оцінками ВООЗ, серед осіб, які пережили війну чи інший збройний конфлікт за останні 10 років, кожен п'ятий (22 %) у подальшому матиме депресію, тривогу,

посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), біполярний розлад або шизофренію [1].

Згідно з даними UNICEF, гуманітарна криза в Україні, спричинена війною, серйозно вплинула на дітей. Ескалація конфлікту призвела до людських жертв, масового переміщення населення та масштабного руйнування критичної цивільної інфраструктури, зокрема шкіл, закладів дошкільної освіти та медичних установ, життєво важливих для благополуччя дітей [2].

Управління ООН з координації гуманітарних питань (ОСНА) станом на кінець 2022 року наводило цифру у 17,7 млн осіб, серед яких 3,4 млн дітей, які терміново потребували гуманітарної допомоги та за-

хисту. З лютого 2022 року 1148 дітей було вбито або поранено, а мільйони були вимушені змінити місце проживання, пережили розлуку зі своїми сім'ями або загрозу насильства [3].

Діти, які стали свідками або жертвами бойових дій, часто страждають від посттравматичного стресового розладу та інших нейропсихічних розладів. ПТСР може проявлятися у формі нічних кошмарів, страхів, труднощів у спілкуванні з іншими, відчуття небезпеки навіть у безпечних умовах. У вересні 2023 року розпочалося дослідження ЮНІСЕФ в Україні, яке показало, що 36 % дітей отримали травматичний досвід війни. Результати опитування в досліджуваних регіонах свідчать про те, що війна, яка триває, продовжує впливати на стан здоров'я дітей. Близько 10 % українських батьків, незалежно від регіону проживання, пов'язують незадовільний психічний стан дітей із війною, однак, за даними наших спостережень, зміни у психологічному стані відмічаються майже у кожній другій дитини [1].

Значна кількість постраждалих від війни дітей змушена була покинути свої домівки та переїхати в інші регіони України або навіть за кордон. Переміщення, зміна звичного середовища, втрата друзів і родини спричиняють почуття самотності та ізоляції. Стрес і занепокоєння за майбутнє та безпеку дітей посилюються у вимушено переміщених батьків, які втратили домівки, засоби для існування, свої громади та були змушені почати життя знову на новому місці [1, 4, 5].

Численними дослідженнями, проведеними серед постраждалих дітей в різних гарячих точках земної кулі, підтверджено, що діти-біженці відчувають високий рівень дистресу та симптоми психічних розладів, зокрема тривоги та депресії [6, 7].

Серед факторів, які впливають на розвиток стресіндукованих нейропсихічних розладів у дітей під час війни, можна виділити такі [1, 8]:

- втрата близьких: втрата батьків або інших членів сім'ї через бойові дії викликає глибокі емоційні рани, які можуть залишатися з дитиною на все життя;

- проблеми з доступом до освіти: війна руйнує навчальні заклади, що призводить до перебоїв у навчанні. Це не лише впливає на освітній рівень, а й створює відчуття нестабільності та невпевненості у майбутньому. Дані свідчать про те, що 40 % респондентів, які виховують дітей віком від 3 до 17 років, не можуть відправити їх до школи або дитячого садка, що безпосередньо пов'язано з нефункціональним станом цих закладів;

- погіршення умов життя: війна призводить до зниження рівня життя, що впливає на здоров'я дітей, зокрема на їхнє харчування, доступ до медичної допомоги, а також на можливість активного відпочинку. Статистичні дані показують, що значний відсоток респондентів стикається з нестачею питної води (5 %), засобів гігієни (13 %), ліків (17 %) та продуктів харчування (13 %). Опитування матерів із дітьми віком до 3 років виявило, що 28 % з них годують груддю, а 51 %, які використовують дитячі суміші, не мають стабільно-

го доступу до необхідного дитячого харчування, причому серед внутрішньо переміщених осіб цей показник зростає до 68 %.

Фахівці відділення дитячої психоневрології та орфанних захворювань ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (науковий керівник відділення — д-р мед. наук, проф. Л.Г. Кирилова) вже понад 15 років займаються дослідженням діагностики та лікування нейропсихічних розладів у дітей. Від початку повномасштабного вторгнення ця робота триває безперервно. На сьогодні науковці зосереджують свою увагу на вивченні впливу воєнного стану на здоров'я дітей із нейророзвитковими розладами та розробці методів мінімізації негативних наслідків цих впливів.

Діти з порушеннями нейророзвитку, зокрема з розладами аутистичного спектра (РАС), епілептичними, епілептиформними та розвитковими енцефалопатіями (ЕЕ та ЕРЕ), відомі своєю вразливістю до змін у звичному розпорядку життя, а обставини воєнного часу створюють для них особливо складні виклики як в розумінні, так і в адекватному реагуванні на ситуацію. За словами батьків, у багатьох дітей з порушеннями нейророзвитку спостерігалися відчутні регresi в розвитку, зриви (мелтдауни), часті істерики та сильний регрес у загальному стані. Діти, які змушені були змінювати місце проживання, часто взагалі не розуміли, що відбувається, і потребували чітких пояснень причин цих подій. Інші діти могли розуміти ситуацію, але важко переживали розлуку з рідними, які не змогли виїхати. Особливо важким для них було вимушене розлучення з близькими. Усі ці емоційні переживання посилювалися новими, незвичними умовами проживання в притулках або в родині незнайомих людей, де відсутність власного простору, нові шуми та сенсорні подразники ставали додатковими стресовими факторами, які діти з розладами розвитку переживали надзвичайно важко [9–11].

З метою корекції синдрому індукованих стресом розладів, що характеризувався тривогою, підвищеною збудливістю, порушеннями засинання та сну, наявністю парасомній, емоційної лабільності, вегетативних розладів, гіперактивності у дітей із ЕЕ та ЕРЕ, призначалася дієтична добавка нейроадаптогенної дії Сілента з вмістом 278,2 мг цитрату магнію, 50 мг L-триптофану та екстрактів ромашки аптечної, меліси лікарської та липи широколистої (у 5 мл розчину). Завдяки вмісту L-триптофану, магнію та трав'яних екстрактів ця добавка має виражену седативну, анксиолітичну та нормотимічну дію, знижує м'язове напруження і частоту серцевих скорочень, усуває прояви гіперактивності та психомоторного збудження. Завдяки її застосуванню відбувається швидка нормалізація балансу збуджувальних та гальмівних нейромедіаторів, що позитивно впливає на емоційну, поведінкову та когнітивну сфери дитини.

Дітям зі стресіндукованими розладами, які проявляються астеною, підвищеною стомлюваніс-

тю, примхливістю, порушенням здатності до навчання і засвоєння нової інформації, складністю запам'ятовування, супроводжуються затримкою розвитку мовлення, когнітивними порушеннями, затримкою розумового і фізичного розвитку, ми вважаємо за доцільне призначення нейроадаптогену Когівіс із вмістом 35 мг аспарагіну, 32,5 мг глутаміну, 35 мг DL-фосфосерину і 0,75 мг вітаміну B₆. У сукупності всі компоненти цієї дієтичної добавки чинять м'яку стимулюючу й тонізуючу дію на нервову систему, підвищують розумову й фізичну працездатність, сприяють відновленню процесів збудження [12, 13].

Мета роботи полягає у визначенні частоти клінічних проявів нейропсихічних розладів у дітей з порушеннями нейророзвитку в умовах воєнного часу, а також в оцінці ефективності їх корекції за допомогою дієтичних добавок нейроадаптогенної дії.

Матеріали та методи

Під час дослідження були обстежені 64 дитини з розладами нейророзвитку, серед яких 44 — з епілептичними та розвитковими енцефалопатіями та 20 дітей з РАС та епілептиформною активністю на ЕЕГ, віком від 3 до 7 років (середній вік становив $45,30 \pm 5,33$ міс.). Усі діти перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» протягом 2022–2024 рр.

Обстежені діти (у тому числі 30 хлопчиків та 34 дівчинки) були розділені на дві групи.

I група (основна) — діти від 3 до 7 років, які отримували дієтичні добавки нейроадаптогенної дії протягом 30 днів та корекційні заняття з психологом, зокрема арт-терапію і сенсорну інтеграцію (31 дитина).

II група (порівняння) — діти від 3 до 7 років, які отримували лише корекційні заняття з психологом та не отримували добавки нейроадаптогенної дії (33 дитини).

Усім дітям основної групи призначалися дієтичні добавки нейроадаптогенної дії Когівіс з вмістом аспарагіну та глутаміну у дозі 2,5 мл 1 раз на день (вранці) та Сілента з вмістом магнію цитрату та L-триптофану по 5 мл 2 рази на день (вдень та ввечері) протягом 30 днів.

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

Дослідження проводилося згідно з принципами біоетики й деонтології. Дизайн дослідження погоджено та затверджено комісією з питань біоетики та деонтології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 8 від 22.06.2021 р.).

Результати

За даними опитування батьків 64 дітей з ЕЕ та РАС, основними факторами, що сприяли погіршенню перебігу захворювання у дітей в період воєнного часу, були такі:

а) збільшення частоти епілептичних нападів або зрив ремісії на фоні дестабілізації загального стану (67,5 % дітей), що може бути пояснено підвищенням рівня загального стресу та активацією стресіндукуючих і виснаженням стреслімітуючих систем;

б) неможливість адекватного відпочинку, зокрема сну, особливо різка його депривація, що виступало тригером збільшення частоти епілептичних нападів (63,1 %);

в) відсутність доступу до протиепілептичних препаратів в адекватних дозах чи повному обсязі, що призводило до необхідності вимушених змін препаратів або режиму їх прийому (54,1 %);

г) неможливість проведення адекватного обстеження, зокрема ЕЕГ-моніторингу, для своєчасного моніторингу стану та заміни терапії при потребі (33,1 %);

д) підвищений рівень стресу у батьків та перебування в умовах, що сприяли порушенню режиму прийому терапії у дітей (30,6 %).

Основними поведінковими та нейрокогнітивними змінами, що виникали у дітей з РАС та ЕЕ під дією стресогенних факторів, були такі (табл. 1):

а) посилення агресії та автоагресії — 41,9 %;

б) регрес набутих комунікативних та мовних навичок — 25,8 %;

в) збільшення симптомів сенсорних порушень (надмірна чутливість до тактильних, слухових, зорових чи смакових стимулів або, навпаки, зниження їх сприйняття) — 38,7 %;

г) посилення гіперактивної поведінки — 35,4 %;

д) збільшення стереотипної поведінки та самостимуляцій — 45,2 %.

В основній групі після лікування спостерігалось суттєве зниження агресії (з 41,9 до 9,7 %). У групі порівняння такої вираженої зміни не відбувалося (зниження з 42,4 до 36,3 %). В обох групах спостерігалось незначне зниження частоти регресу розвитку, але в основній групі цей показник дещо менший. В основній групі після лікування спостерігалось значне зниження частоти сенсорних порушень (з 38,7 до 6,4 %) проти групи порівняння, де показники знижувалися, але менш виражено. В основній групі гіперактивність зменшилася з 35,4 до 12,9 %. У групі порівняння зміни менш суттєві. Основна група демонструвала суттєве зниження частоти стереотипної поведінки (з 45,2 до 16,1 %), тоді як у групі порівняння поліпшення не настільки виражене.

Симптоми сенсорних розладів в обстежених дітей мали такі прояви:

а) вестибулярні порушення (стрибки на місці, біг замість спокійної ходьби, кружіння навколо себе, боязнь гойдалок чи інтенсивні розгойдування на них) — 51,6 %;

б) слухові порушення (відсутність реакції на звернену мову і ім'я, боязнь голосних звуків із закриванням вух, видає різні неприродні звуки, ехолоалії) — 58,1 %;

в) смакові порушення (бажання їсти неїстівні речі, вибірковість у їжі, відмова від нових продуктів) — 51,6 %;

г) нюхові порушення (обнюхування різних предметів, сильна реакція на запахи) — 38,1 %;

д) зорові порушення (відсутність зорового контакту, боязнь яскравого світла, спостереження повторювальних рухів) — 90,3 %;

е) тактильні порушення (гіперчутливість до дотиків чи, навпаки, здійснення сильного тиску на предмети та людей, небажання одягатись чи торкатись певних предметів) — 48,3 % (табл. 2).

У дітей з ЕЕ та ЕРЕ спостерігаються значні сенсорні порушення в різних системах: вестибулярній, слуховій, смаковій, нюховій, зоровій та тактильній. Найбільш поширеними є зорові порушення (90,3 % в основній групі та 84,8 % у групі порівняння), слухові (58,1 % в основній групі та 60,6 % у групі порівняння) та вести-

булярні порушення (51,6 % в основній групі та 51,5 % у групі порівняння).

В обох групах дітей спостерігається зниження частоти сенсорних порушень. Проте в основній групі після лікування значно знижувалися порушення у всіх сенсорних системах. Зокрема, зорові порушення зменшуються з 90,3 до 35,4 %, слухові — з 58,1 до 22,5 %, вестибулярні — з 51,6 до 19,4 %.

У групі порівняння також спостерігалось зменшення частоти сенсорних порушень, але не таке виражене, як в основній групі. Наприклад, зорові порушення зменшилися з 84,8 до 61,5 %, слухові — з 60,6 до 52,4 %. Статистично значимі зміни відбулися в основній групі у вестибулярних, слухових, зорових та тактильних системах ($p < 0,05$). Це свідчить про ефективність лікування в основній групі.

На наступному етапі дослідження проведено оцінку якості сну з використанням Children's Sleep Habits

Таблиця 1. Поведінкові та когнітивні порушення у дітей з ЕЕ та ЕРЕ в динаміці лікування, n (%)

Види розладів	Основна група (n = 31)		Група порівняння (n = 33)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Агресія та автоагресія	13 (41,9)*	3 (9,7)	14 (42,4)	12 (36,3)
Регрес набутих навичок	8 (25,8)	5 (16,1)	9 (27,3)	7 (21,2)
Сенсорні порушення	12 (38,7)*	2 (6,4)	18 (54,5)	14 (42,4)
Гіперактивна поведінка	11 (35,4)*	4 (12,9)	16 (48,5)	13 (39,4)
Збільшення стереотипної поведінки	14 (45,2)*	5 (16,1)	19 (57,6)	14 (42,4)

Примітка: * — різниця вірогідна в динаміці лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Сенсорні порушення у дітей з ЕЕ та РАС у динаміці лікування, n (%)

Система, що піддалась сенсорному порушенню	Основна група (n = 31)		Група порівняння (n = 33)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Вестибулярна	16 (51,6)*	6 (19,4)	17 (51,5)	5 (45,5)
Слухова	18 (58,1)*	7 (22,5)	20 (60,6)	14 (52,4)
Смакова	16 (51,6)	9 (29,0)	16 (48,4)	13 (39,4)
Нюхова	12 (38,7)	6 (19,3)	19 (57,5)	13 (39,4)
Зорова	28 (90,3)*	11 (35,4)	28 (84,8)*	17 (61,5)
Тактильна	15 (48,3)*	7 (22, %)	17 (51,5)	14 (42,4)

Примітка: * — різниця вірогідна в динаміці лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Результати оцінки якості сну дітей з ЕЕ та РАС в динаміці лікування за даними опитувальника CSHQ-A

Розлади сну	Основна група (n = 31)		Група порівняння (n = 33)		p
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Труднощі з засинанням	18,68 ± 2,16	12,43 ± 2,16	17,68 ± 21,16	14,68 ± 21,16	< 0,05
Нічні пробудження	13,36 ± 2,29	7,36 ± 2,29	12,36 ± 2,29	11,36 ± 2,29	> 0,05
Парасомнії	5,76 ± 2,01	2,76 ± 2,01	4,76 ± 1,01	3,76 ± 1,01	< 0,05
Денна сонливість	6,22 ± 2,21	2,22 ± 2,21	6,42 ± 3,21	4,42 ± 3,21	> 0,05
Загальний бал	42,34 ± 5,28	22,34 ± 5,28	40,34 ± 4,28	36,34 ± 4,28	< 0,05

Questionnaire (CSHQ). У нашому дослідженні для оцінки проблем сну використано скорочений опитувальник дитячих звичок сну (CSHQ-A), який складався з 22 запитань (NICHD SECCYD — Вісконсін). Дані проаналізовано за допомогою U-тесту Манна — Уїтні для порівняння балів CSHQ-A між дітьми з епілепсією та без неї, тоді як частку проблем зі сном оцінено за допомогою тесту хі-квадрат з 95% довірчим інтервалом (табл. 3).

Для перевірки статистичної значимості отриманих результатів використовувався аналіз чотирипільних таблиць спряженості із застосуванням критерію χ^2 . В обох групах виявлено статистично вірогідне зменшення частки дітей з порушеннями сну після курсу лікування із застосуванням засобу нейроадаптогенної дії Сілента.

Поведінкові та сенсорні порушення, проблеми із засинанням та підтриманням сну у дітей з розладами нейророзвитку залишаються однією з найскладніших проблем сучасної нейропедіатрії. Значний рівень поширеності хронічного стресу у дітей в період воєнного часу призводить до зростання в них частоти цих порушень, що обумовлює необхідність пошуку ефективних та безпечних засобів для їх корекції.

Обговорення

Результати дослідження підтверджують, що нейропсихічні розлади у дітей значно загострюються в умовах воєнного часу. Стрес, викликаний різким порушенням звичного способу життя, змінами оточення, розлукою з близькими та постійним відчуттям небезпеки, виявився критичним фактором погіршення психоемоційного стану дітей, особливо тих, які мають порушення нейророзвитку, як-от розлади аутистичного спектра.

У дітей з РАС спостерігалися регresi в розвитку, підвищення тривожності та часті поведінкові зриви (мелтдауни), що підтверджує вразливість цієї групи до стресових подій. Такі зміни проявлялися частими істериками, дезадаптацією та порушенням навичок комунікації. Особливо складною ситуація була для дітей, які переживали вимушене переміщення або розлуку з рідними. Це вказує на важливість створення стабільного, передбачуваного середовища для таких дітей, навіть у кризових ситуаціях.

Корекція стресіндукованих нейропсихічних розладів за допомогою нейроадаптогенів Сілента та Когівіс демонструє свою ефективність і позитивні результати. Після курсу терапії відзначалося зниження рівня тривожності, поліпшення поведінкових реакцій та загальне стабілізування емоційного стану дітей. Ці дані свідчать про доцільність використання нейроадаптогенів у комплексній терапії дітей із нейропсихічними розладами в умовах підвищеного стресу, особливо в період воєнних дій.

Отримані результати підкреслюють необхідність подальших досліджень для розробки більш ефективних підходів до психосоціальної підтримки дітей у кризових умовах, а також для оптимізації програм реабілітації, що враховують індивідуальні потреби дітей з порушеннями нейророзвитку.

Висновки

Призначення дієтичних добавок нейроадаптогенної дії з вмістом аспарагіну та глутаміну Когівіс уранці та цитрату магнію і триптофану Сілента ввечері та перед сном у дітей з порушеннями нейророзвитку, які мають прояви стресіндукованих розладів, сприяють поліпшенню якості життя завдяки швидкій нормалізації емоційної та поведінкової сфери. Дітям з переважанням у симптомокомплексі тривоги, дратівливості, гіперактивності, стереотипної поведінки, порушень нічного сну рекомендоване призначення нейроадаптогену з вмістом цитрату магнію і триптофану Сілента ввечері. У дітей цієї групи відмічаються виражене зменшення тривоги, дратівливості, емоційної лабільності, гіперактивності та стереотипної поведінки, нормалізація засинання та нічного сну після 30 днів прийому дієтичної добавки з вмістом цитрату магнію і триптофану. Дітям, які мають прояви підвищеної втомлюваності, зниження концентрації уваги та запам'ятовування, затримку розвитку мовлення та когнітивних функцій, астеноневротичний синдром, показане застосування нейроадаптогену Когівіс з вмістом аспарагіну та глутаміну вранці. Терапія з включенням дієтичної добавки нейроадаптогенної дії з вмістом аспарагіну та глутаміну вранці протягом 30 днів сприяє поліпшенню уваги, збільшенню інтересу до занять, поліпшенню пам'яті та концентрації уваги, мовленнєвих і когнітивних функцій.

Список літератури

1. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2019;394(10194):240-248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30934-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30934-1).
2. Life for children during the war. Wave 3, September 2023. [https://www.unicef.org/ukraine/media/43321/file/The %20summary %20report %20of %20the %20Survey %20of %20Ukrainian %20parents _ua.pdf.pdf](https://www.unicef.org/ukraine/media/43321/file/The%20summary%20report%20of%20the%20Survey%20of%20Ukrainian%20parents_ua.pdf.pdf).
3. Humanitarian Response for Children Inside Ukraine Factsheet: End-of-Year Factsheet (24 February — 31 December 2022). <https://reliefweb.int/report/ukraine/humanitarian-response-children-inside-ukraine-factsheet-end-year-factsheet-24-february-31-december-2022>.
4. A year of full-scale war in Ukraine: thoughts, feelings, actions. <https://cedos.org.ua/wp-content/uploads/layout.-one-year-eng.pdf>.
5. The situation of Ukrainian children in European countries after 24 February 2022. <https://adcmemorial.org/en/publications/the-situation-of-ukrainian-children-in-european-countries-after-24-february-2022/>.
6. Chiumento A, Rutayisire T, Sarabwe E, Hasan MT, Kasujja R, Nabirinde R, et al. Exploring the mental health and psychosocial problems of congolese refugees living in refugee settings in Rwanda and Uganda: a rapid qualitative study. *Conflict and Health*. 2020;14(77):1-21. 10.1186/s13031-020-00323-8.
7. Riley A, Akther Y, Noor M, Ali R, Welton-Mitchell C. Systematic human rights violations, traumatic events, daily stressors and mental health of Rohingya refugees in Bangladesh. *Conflict and Health*. 2020;14(60):1-14. 10.1186/13031-020-00306-9.

8. *Ukraine third rapid damage and needs assessment RDNA3*. <https://documents1.worldbank.org/curated/en/099021324115085807/pdf/P1801741bea12c012189ca16d-95d8c2556a.pdf>.
9. Guo M, Xie P, Liu S, Luan G, Li T. *Epilepsy and Autism Spectrum Disorder (ASD): The Underlying Mechanisms and Therapy Targets Related to Adenosine*. *Current neuropharmacology*. 2023;21(1):54-66. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220706100136>.
10. Bosetti C, Ferrini L, Ferrari AR, Bartolini E, Calderoni S. *Children with Autism Spectrum Disorder and Abnormalities of Clinical EEG: A Qualitative Review*. *J Clin Med*. 2024 Jan 3;13(1):279. doi: 10.3390/jcm13010279. PMID: 38202286; PMCID: PMC10779511.
11. "You Will Never See Your Child Again": The Persistent Psychological Effects of Family Separation. <https://phr.org/our-work/resources/you-will-never-see-your-child-again-the-persistent-psychological-effects-of-family-separation/>.
12. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Диференціальна діагностика синдрому ранньої дитячої нервовості у практиці педіатра. *Здоров'я дитини*. 2020. Т. 15. № 5. С. 24-32.
13. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Пароксизмальні розлади сну в дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2022. № 5(125). С. 76-83. doi: 10.15574/SP.2022.125.76.
- Отримано/Received 09.09.2024
Рецензовано/Revised 15.10.2024
Прийнято до друку/Accepted 22.10.2024

Information about authors

Lyudmyla Kyrylova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood 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 Miroshnikov, PhD in Medicine, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Learned Secretary, Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Ukrainian Center of Motherhood and Childhood 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>

S.V. Dyukareva-Bezdenzhnykh, PhD in Medicine, Senior Research Fellow at the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences 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.

L.G. Kyrylova, O.O. Miroshnykov, S.V. Dyukareva-Bezdenzhnykh

State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Kyiv, Ukraine

Neuropsychiatric disorders in children during wartime and methods of their correction

Abstract. Background. During wartime, children with neurodevelopmental disorders, particularly those with autism spectrum disorder (ASD) and epileptic encephalopathies, experience significant stress, leading to regression and behavioral disorders. It is crucial to develop effective correction methods to improve the quality of life for these children in wartime conditions. The purpose was to assess the frequency of clinical manifestations of neuropsychiatric disorders in children with neurodevelopmental disorders during wartime and the effectiveness of their correction using neuroadaptogenic dietary supplements. **Materials and methods.** A total of 64 children aged 3 to 7 years were examined, including 44 with epileptic and developmental encephalopathies and 20 with ASD and epileptiform activity. They were divided into two groups: the main one (31 children receiving the dietary supplements Cogivis and Silenta for 30 days) and the comparison group (33 children receiving only corrective therapy). The study included clinical-neurological examinations, evaluation using

the Autism Treatment Evaluation Checklist, electroencephalography, magnetic resonance imaging, and brain tractography. **Results.** In the main group, significant reductions in aggression (from 41.9 to 9.7 %), hyperactivity (from 35.4 to 12.9 %), sensory disturbances (from 38.7 to 6.4 %), and stereotyped behavior (from 45.2 to 16.1 %) were observed after treatment. Changes in the comparison group were less pronounced. Children taking Cogivis demonstrated improvements in attention and cognitive functions, while Silenta contributed to sleep normalization and reduced emotional lability. **Conclusions.** The administration of neuroadaptogenic dietary supplements (Cogivis, Silenta) combined with corrective therapy effectively reduces the manifestations of neuropsychiatric disorders in children with neurodevelopmental disorders during stressful situations.

Keywords: neuropsychiatric disorders; children; neuroadaptogens; autism; epilepsy; encephalopathy; war; sensory disturbances; dietary supplements

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSAMED.UA

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Едоксакорд

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



- Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП).
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/19020/01/02 та UA/19020/01/03 від 20.10.2021. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження: Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

УДК 616.831-005.1-07-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1115>Фломін Ю.В.^{1,2}, Циганій А.В.^{1,3}, Червонописька О.М.¹, Гетьман Т.В.⁴, Гончар А.В.¹¹Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна²Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна⁴Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска, м. Київ, Україна

Ефективність та безпека едоксабану у пацієнтів з кардіоемболічним інсультом

Резюме. Ішемічні інсульти внаслідок кардіогенної емболії пов'язані з підвищеним ризиком смерті або стійких обмежень життєдіяльності, що підкреслює важливість їх профілактики. Едоксабан — це інгібітор Ха фактора, що широко використовується в усьому світі як пероральний антикоагулянт нового покоління для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією передсердь та підвищеним ризиком інсульту. Метою цього огляду є узагальнення даних щодо ефективності та безпеки едоксабану у вторинній профілактиці інсульту. Літературний огляд проведено з використанням баз даних PubMed та Medscape для пошуку публікацій про клінічні дослідження і клінічні настанови щодо лікування пероральними антикоагулянтами з метою профілактики інсульту. Результати клінічних випробувань свідчать, що у пацієнтів з фібриляцією передсердь едоксабан не поступається варфарину за ефективністю у первинній та вторинній профілактиці інсульту, але порівняно з прийомом варфарину лікування едоксабаном є значно безпечнішим (суттєво знижує ризик серйозних кровотеч, зокрема внутрішньочерепних). Профіль безпеки едоксабану робить його одним з найкращих засобів для лікування пацієнтів похилого віку та осіб із хронічною хворобою нирок. У цілому результати останніх клінічних випробувань вказують на те, що при кардіоемболічному інсульті на тлі фібриляції передсердь ранній початок лікування прямими пероральними антикоагулянтами є безпечним і дозволяє зменшити ризик повторних емболічних подій. Отже, вчасне визначення етіологічного підтипу ішемічного мозкового інсульту, зокрема виявлення пароксизмальної форми фібриляції передсердь, та врахування індивідуальних особливостей пацієнта є запорукою оптимальної стратегії вторинної профілактики, що дозволяє мінімізувати ризик повторних уражень мозку та поліпшити якість життя пацієнтів після інсульту.

Ключові слова: кардіоемболічний інсульт; профілактика інсульту; фібриляція передсердь; прямі пероральні антикоагулянти; едоксабан; ефективність; безпека

Вступ

Кардіогенна емболія є причиною близько 20 % всіх ішемічних мозкових інсультів [Hart R.G., 2014; Essa H., 2021; Kato Y., 2024]. Кардіоемболічні інсульти асоціюються з вищим ризиком смерті чи інвалідності, ніж інші підтипи ішемічних інсультів [Johansen M.C., 2023; Yu M.Y., 2024]. Більш ніж у половині випадків кардіо-

емболічного інсульту виражені неврологічні прояви виникають миттєво і знезапечно, тоді як при атеросклеротичному та лакунарному підтипах ішемічного інсульту раптовий початок порушень спостерігається рідше (у 30 та 20 % випадків відповідно) [Yu M.Y., 2024]. Для кардіоемболічних інсультів характерна максимальна тяжкість неврологічного дефіциту вже у дебюті захворю-

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

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

Для кореспонденції: Фломін Юрій Володимирович, доктор медичних наук, доцент, лікар-невропатолог, завідувач Інсультного центру, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», вул. Зоологічна, 3В, м. Київ, 03057, Україна; доцент, кафедра неврології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: y.flomin@oberig.ua; тел.: +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03

For correspondence: Yuriy Flomin, MD, DSc, PhD, Neurologist, Associate Professor, Head of Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Zoolohichna st., 3V, Kyiv, 03057, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua; tel. +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03; Associate Professor, Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine

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

вання, тоді як при інших підтипах ішемічного інсульту вираженість порушень може поступово наростати чи змінюватись хвилеподібно [Caplan L.R., 2018]. Оскільки тромби у серці часто мають значні розміри, при кардіогенній емболії зазвичай блокуються великі мозкові артерії, відтак при кардіоеMBOLІЧНИХ інсультах частіше зустрічаються пригнічення свідомості, тяжкий неврологічний дефіцит і кіркові порушення, як-от афазія або геміігнорування (гемінеглект) [Yu M.Y., 2024]. Відповідно, загальні оцінки за шкалою інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) при кардіоеMBOLІЧНИХ інсультах у цілому є вищими, ніж при атеротромботичному та лакунальному підтипах ішемічного інсульту [Yu M.Y., 2024]. В деяких випадках при кардіоеMBOLІЧНОМУ інсульті спостерігається стрімке неврологічне відновлення, або «вражаючий регрес дефіциту», що обумовлено фрагментацією та/або дистальною міграцією ембола [Lee V.H., 2012]. До типових рентгенологічних ознак кардіоеMBOLІЧНОГО інсульту належать масивний клиноподібний інфаркт мозку та/або множинні інфаркти меншого розміру, що розташовані у різних судинних басейнах, нерідко з ознаками геморагічної трансформації. При візуалізації судин у пацієнтів з кардіоеMBOLІЧНИМ інсультом часто виявляється оклюзія великої церебральної артерії [Sussman E.S., 2013]. Клініко-радіологічні характеристики, що властиві для кардіоеMBOLІЧНИХ інсультів, узагальнені у табл. 1 [Kato Y., 2024; Yu M.Y., 2024; Best J.G., 2019].

Найпоширенішою причиною кардіогенної емболії мозкових артерій є серцеві аритмії, зокрема фібриляція передсердь (ФП) та тріпотіння передсердь. Утім, відомо чимало інших захворювань та станів, що можуть спричинити утворення тромбів у порожнинах серця з їх подальшою емболією у мозкові артерії: вада клапана серця (особливо ревматичний мітральний стеноз), гострий інфаркт міокарда, інфекційний або неінфекційний (марантичний) ендокардит, дилатаційна кардіоміопатія, пристінковий тромб, генетичні захворювання тощо [Essa H., 2021; Stroke: Pathophysiology, 2021]. Сучасні методи профілактики кардіогенної емболії з розвитком ішемічного мозкового інсульту включають медикаментозні втручання, як-от використання антикоагулянтів, та хірургічні втручання, як-от радіочастотна абляція та оклюзія придатка лівого передсердя. Впровадження у медичну практику прямих пероральних антикоагулянтів (ПОАК) суттєво збільшило можливості ефективної та

безпечної профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, однак досі зберігається потреба підбору оптимального лікарського засобу у кожного пацієнта з урахуванням як коморбідності пацієнтів, так і особливостей ПОАК при їх тривалому використанні [Kato Y., 2024; Yu M.Y., 2024].

Едоксабан — це пероральний оборотний прямий інгібітор фактора Ха, зі швидким початком дії, що досягає пікової концентрації в плазмі через 1–2 години після прийому [Zhang B., 2023; Poulakos M., 2023]. При пероральному застосуванні біодоступність едоксабану становить 62 %, період напіввиведення — 10–14 годин, і близько 50 % цього засобу виводиться нирками. Не виявлено суттєвого впливу їжі на фармакокінетику едоксабану. Едоксабан є субстратом транспортних білків Р-глікопротеїнів (Р-рр), і його концентрація в організмі підвищується, коли одночасно приймаються інгібітори Р-рр, як-от хінідин, верапаміл або дронедарон [Lip G., 2014]. Едоксабан не потребує рутинного лабораторного моніторингу [Srinivasan S., 2021]. Концентрація едоксабану у плазмі тісно корелює зі збільшенням протромбінового часу та міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) і меншою мірою з активованим частковим тромбопластиновим часом [Lip G., 2014]. Більш надійним способом вимірювання концентрації едоксабану є визначення рівня фактора анти-Ха [Ruff C., 2015]. Утім, результати цих лабораторних досліджень характеризуються значною варіабельністю, і їх валідність для рутинного моніторингу антикоагулянтного ефекту едоксабану поки не підтверджена [Srinivasan S., 2021].

Ефективність та безпека едоксабану у вторинній профілактиці інсульту
Ефективність едоксабану

Едоксабан є ефективним засобом для зниження ризику тромбоеMBOLІЧНИХ ускладнень, зокрема ішемічного інсульту, у пацієнтів з ФП. Результати досліджень, у яких порівнювали едоксабан з варфарином, свідчать про суттєве зниження ризику ішемічних подій у пацієнтів, які отримували лікування едоксабаном [Ivanu et al., 2022]. Загальний висновок систематичних оглядів клінічних випробувань ПОАК порівняно з варфарином з метою зниження ризику інсульту та системної емболії у пацієнтів з ФП полягає у тому, що ПОАК, зокрема едоксабан, не поступаються варфарину в ефективності і значно переважають його за безпекою [Lip et al., 2018; Diener H.C., 2020].

Таблиця 1. Клініко-радіологічні особливості кардіоеMBOLІЧНИХ інсультів

Клінічні прояви	Раптовий початок вогнищевих неврологічних порушень Відсутність поступового прогресування проявів Явище «вражаючого регресу неврологічного дефіциту» Пригнічення свідомості на початку захворювання Кортикальні порушення (афазія, гемінеглект) Висока загальна оцінка за шкалою NIHSS
Типові радіологічні знахідки	Масивний клиноподібний кірковий інфаркт мозку Множинні інфаркти мозку у різних судинних басейнах Ознаки оклюзії великої мозкової судини

Так, результати клінічного випробування ENGAGE AF-TIMI 48 продемонстрували, що едоксабан у дозі 60 мг один раз на добу статистично значуще зменшує ризик ішемічного інсульту у пацієнтів з ФП, що підтверджує його ефективність як засобу для профілактики інсульту у пацієнтів з ФП [Giugliano et al., 2013; Murthy et al., 2017]. Важливо підкреслити, що ефективність едоксабану зберігалась у пацієнтів після інсульту або транзиторної ішемічної атаки в анамнезі, що мали високий ризик повторного інсульту. У цілому порівняно з пацієнтами, які отримували варфарин, у пацієнтів, які отримували лікування едоксабаном 60 мг один раз на день, було документоване зменшення ризику:

- геморагічного інсульту — на 48 %;
- смерті від серцево-судинного захворювання — на 21 %;
- тяжких серцево-судинних подій — на 16 %;
- усіх кінцевих точок — на 17 %;
- композитної кінцевої точки (смерть від ССЗ/МІ/СЕ) — на 18 % [Rost N.S., 2016].

Безпека едоксабану

Одним із ключових аспектів безпеки лікування антикоагулянтами є ризик кровотеч, особливо внутрішньочерепних крововиливів. Відомо, що варфарин асоціюється з підвищеним ризиком внутрішньочерепних крововиливів, тоді як ПОАК, зокрема едоксабан, мають значно кращий профіль безпеки [Chao et al., 2016]. Результати систематичних оглядів свідчать, що ризик внутрішньочерепного крововиливу у пацієнтів, які отримують лікування ПОАК, є значно нижчим, ніж у пацієнтів, які приймають варфарин [Nielsen et al., 2019]. При використанні едоксабану з метою первинної та вторинної профілактики у клінічному випробуванні ENGAGE AF-TIMI 48 порівняно з варфарином ризик внутрішньочерепних крововиливів був нижчим на 59 і 43 % відповідно, і ці відмінності були статистично значущими [Rost N.S., 2016].

Результати обсерваційного дослідження 6451 пацієнта з ФП у Данії (середній вік 72 роки, 40 % чоловіків), серед яких 1772 отримували едоксабан 60 мг 1 раз на день і 4442 приймали варфарин, свідчили, що лікування едоксабаном асоціювалось зі зменшенням ризику смерті від будь-якої причини на 35 % і при цьому не збільшувало ризику кровотеч [Nielsen P.B., 2022]. Отже, на сьогодні є достатній обсяг наукових даних як з клінічних випробувань, так і з реальної клінічної практики, що доводять ефективність та безпеку едоксабану у пацієнтів з ФП [Srinivasan S., 2022; Zhang B., 2023]. Довготривале спостереження за пацієнтами, які отримували лікування едоксабаном, вказує на низьку частоту як ішемічних інсультів, так і серйозних кровотеч [Scala I., 2023].

Особливості лікування едоксабаном в окремих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Відомо, що у літніх людей частота ФП і ризик інсульту є вищими, ніж в осіб молодого віку. Отже, оцінювання безпеки та ефективності лікування ПОАК у пацієнтів похилого та старечого віку має велике значення для

клінічної практики. Результати клінічного випробування ENGAGE AF-TIMI 48, у якому брали участь більше ніж 21 000 пацієнтів, продемонстрували, що едоксабан не поступається варфарину у запобіганні інсультам або системній емболії в осіб віком 75 років і старше. При лікуванні едоксабаном у цій старшій віковій групі ризик інсульту був нижчим на 17 % порівняно з варфарином, хоча відмінності не досягли рівня статистичної значущості (відношення небезпеки 0,83; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,66–1,04), що підтверджує ефективність едоксабану у літніх пацієнтів [Kato et al., 2016].

Разом з тим старший вік асоціюється з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень на тлі антикоагулянтної терапії, особливо внутрішньочерепних крововиливів. Згідно з даними ENGAGE AF-TIMI 48, у пацієнтів старше за 75 років при лікуванні едоксабаном ризик серйозних кровотеч був на 17 % нижчим порівняно з використанням варфарину, і ці відмінності виявились статистично значущими (відношення небезпеки 0,83; 95% ДІ 0,70–0,99). Відповідно, використання едоксабану замість варфарину дозволить уникнути 73 випадків внутрішньочерепних крововиливів на 10 000 пацієнто-років [Kato et al., 2016]. Високі показники безпеки застосування едоксабану дозволяють рекомендувати його для профілактики інсульту у літніх людей із підвищеним ризиком кровотечі.

Варто відзначити, що у літніх пацієнтів, з огляду на знижену функцію нирок та меншу масу тіла, частіше використовувалась знижена доза едоксабану — 30 мг 1 раз на день (41 % пацієнтів у групі ≥ 75 років). Це дозволило зменшити ризик кровотеч без втрати профілактичної ефективності щодо запобігання тромбоемболічним подіям [Kato et al., 2016].

Механічний протез серцевого клапана

У пацієнтів після інсульту, які мають механічний протез серцевого клапана, для зниження ризику повторного інсульту рекомендується лікування пероральними антагоністами вітаміну К (АВК), як-от варфарин, з підтриманням МНВ у діапазоні від 2,5 до 3,0 [Otto C.M., 2020]. Протезування мітрального клапана пов'язане з вищим ризиком інсульту порівняно із заміною аортального клапана. Додавання ацетилсалicyлової кислоти до АВК може використовуватись у групі пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком [Otto C.M., 2020]. У пацієнтів з механічними протезами клапанів серця прийом дабігатрану асоціюється з вищим ризиком тромбоемболічних та геморагічних ускладнень порівняно з антагоністами вітаміну К [Eikelboom J.W., 2013]. Спеціальних клінічних випробувань інших ПОАК у цій групі пацієнтів не було, тому призначення ПОАК пацієнтам з механічними протезами серцевих клапанів не рекомендоване [Shu L., 2023].

Хронічна хвороба нирок

Ниркова недостатність значно ускладнює профілактику інсульту у пацієнтів з ФП через участь нирок у виведенні з організму всіх ПОАК. Проте питома частка ниркового кліренсу для різних ПОАК суттєво від-

різняється: якщо для дабігатрану елімінація становить 80 %, то для едоксабану — 50 %, а для ривароксабану та апіксабану — 35 і 27 % відповідно [Kumar S., 2019]. Загальний підхід полягає у розрахунку швидкості клубочкової фільтрації пацієнта за формулою Кокрофта — Голта і призначенні ПОАК відповідно до інструкції. Якщо стандартна доза едоксабану становить 60 мг 1 раз на добу, то при масі < 60 кг, розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації 15–49 мл/хв або супутньому застосуванню потужного інгібітора Р-гр (циклоспорин, дронедарон, еритромицин, кетоконазол) рекомендується призначити знижену дозу едоксабану — 30 мг 1 раз на добу. Хоча в клінічному випробуванні ENGAGE AF-TIMI 48 не брали участі пацієнти з кліренсом креатиніну менше ніж 30 мл/хв, едоксабан у дозі 30 мг 1 раз на добу може бути застосований і при більш тяжкій формі хронічної хвороби нирок, коли швидкість клубочкової фільтрації становить 29–15 мл/хв [Giugliano R.P., 2013; Connolly S.J., 2009].

Обсяг наукових фактів щодо застосування ПОАК при тяжкій та термінальній нирковій недостатності залишається обмеженим. Утім, результати великого метааналізу вказують на те, що у пацієнтів з ФП та нирковою недостатністю різного ступеня тяжкості, які не лікуються діалізом, ПОАК асоціюються з подібними або кращими результатами лікування порівняно з варфарином [Yao X., 2020]. Відповідно, ПОАК можна вважати першою лінією лікування з метою профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, якщо їх швидкість клубочкової фільтрації становить не менше ніж 15 мл/хв. У термінальній стадії хронічної хвороби нирок, коли розрахункова швидкість клубочкової фільтрації нижче за 15 мл/хв, слід використовувати АВК.

Тромб у лівому шлуночку чи лівому передсерді

Тромб у лівому шлуночку (ЛШ) є серйозним ускладненням у пацієнтів після інфаркту міокарда та/або з серцевою недостатністю з низькою фракцією викиду. Результати метааналізу свідчать, що наявність тромбів у ЛШ призводить до значного підвищення ризику інсульту або системної емболії (відношення шансів 5,45; 95% ДІ 3,02–9,83) [Levine G.N., 2022]. Після появи тромбів відбувається поступове ремоделювання ЛШ через включення тромбів у гіпокінетичний сегмент стінки. Часовий проміжок, протягом якого відбувається цей процес, точно невідомий, але результати досліджень вказують на зниження ризику інсульту або системної емболії приблизно через 3 місяці. Застосування пероральних антикоагулянтів (зокрема, АВК) асоціюється зі значним зниженням ризику тромбоемболічних ускладнень (відношення шансів 0,14; 95% ДІ 0,04–0,52) [Levine G.N., 2022]. Дані щодо використання ПОАК за наявності тромба у ЛШ залишаються суперечливими. Остання клінічна настанова Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту рекомендує пацієнтам після інсульту з тромбом у ЛШ призначати лікування АВК або ПОАК протягом щонайменше 3 місяців [Kleindorfer D.O., 2021].

При ФП типовим місцем утворення тромбів є придаток лівого передсердя. Подібно до лікування тромбів у ЛШ, поки зібрано недостатньо даних щодо застосування ПОАК для лікування тромбів у придатку лівого передсердя. При тромбі у придатку лівого передсердя рекомендоване лікування за допомогою АВК (МНВ = 2,00–3,0) або ПОАК протягом щонайменше 3 місяців [Shu L., 2023].

Тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії

Після того, як результати попередніх досліджень вказали на потенційну користь едоксабану при тромбозі глибоких вен (ТГВ), була проведена низка клінічних випробувань цього засобу для тривалого лікування тромбоемболічних захворювань [Srinivasan S., 2023]. Дослідження Hokusai-VTE було великим (N = 8240) подвійним сліпим клінічним випробуванням едоксабану порівняно з варфарином (після початкової терапії гепарином) у лікуванні ТГВ та/або тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). При використанні впродовж 3–12 місяців едоксабан не поступався варфарину за ефективністю і значуще переважав його за безпекою (відношення небезпеки 0,81; 95% ДІ 0,71–0,94; P = 0,004) [Hokusai-VTE Investigators, 2013]. Останні клінічні настанови Американської колегії торакальних лікарів рекомендують надавати перевагу ПОАК перед АВК при лікуванні всіх типів ТГВ та/або ТЕЛА, що не пов'язані зі злоякісними пухлинами [Kearon C., 2016; Stevens S.M., 2021].

Внутрішньомозковий крововилив

Визначення оптимального часу для початку або продовження антикоагулянтної терапії після внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) є складним завданням через необхідність збалансування ризику повторних кровотеч і профілактики тромбоемболічних ускладнень [Shu L., 2023].

У ретроспективному дослідженні, проведеному в Південній Кореї, було показано, що відновлення антикоагулянтної терапії через 6–8 тижнів після ВМК асоціюється зі зниженням ризику смертності від усіх причин та зниженням ризику тяжких тромботичних і геморагічних ускладнень [Moon et al., 2022]. В іншому дослідженні було встановлено, що відновлення призначення антикоагулянтів у лікувальній дозі менш ніж через 2 тижні після ВМК у пацієнтів з механічними протезами клапанів серця було пов'язано з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень [Kuramatsu et al., 2018].

Останні рекомендації Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту щодо ВМК радять зважити ризик повторного ВМК та користь від профілактики ТГВ/ТЕЛА після ВМК, а також враховувати розмір гематоми та вік пацієнта при визначенні оптимального часу для початку антикоагуляції [Kleindorfer D.O., 2021]. Якщо причини ВМК зрозумілі (наприклад, недостатній контроль артеріальної гіпертензії) і усунути (досягнуто надійного контролю

артеріальної гіпертензії), у пацієнтів з ФП лікування ПОАК з метою профілактики інсульту може бути розпочате чи поновлене через 4–8 тижнів від початку захворювання [Steffel J., 2021].

Коли слід розпочинати або продовжувати лікування едоксабаном після ішемічного інсульту?

При ішемічному мозковому інсульті важливим фактором, який слід враховувати при визначенні часу початку чи поновлення лікування пероральними антикоагулянтами, є ризик геморагічної трансформації. Ризик повторного інсульту є найвищим протягом перших днів після кардіоемболічного інсульту, проте користь від антикоагуляції може бути нівельована значною геморагічною трансформацією інфаркту [Seiffge D.J., 2019].

Прийом антикоагулянтів можна відновити раніше у разі високого ризику тромбоемболічних ускладнень, як-от механічний клапан серця, тромбофілія, пов'язана зі злоякісними пухлинами, тромб у ЛШ, пристрій штучного кровообігу, тромб у лівому передсерді, ТЕЛА або нещодавно перенесений інфаркт міокарда [Lee M.J., 2017]. Результати останніх досліджень свідчать, що відновлення прийому антикоагулянтів впродовж 4 днів після ішемічного інсульту, пов'язаного з ФП, не призводить до підвищеного ризику серйозної кровотечі, але зменшує ризики повторних тромбоемболій [Kimura S., 2022]. У клінічній настанові Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту рекомендовано розпочати лікування ПОАК у пацієнтів з ФП та ішемічним інсультом у проміжку між 4-м та 14-м днем від початку захворювання [Powers W.J., 2019]. Результати клінічного випробування ELAN свідчили, що у пацієнтів з ФП ранній початок лікування ПОАК є безпечним і дозволяє суттєво зменшити ризик повторних кардіоемболічних інсультів у ранньому періоді [Fischer U., 2023].

Отже, рішення про те, коли починати лікування ПОАК або АВК після ішемічного інсульту, ухвалюється індивідуально у кожному випадку з урахуванням ризику повторного кардіоемболічного інсульту та геморагічних ускладнень, що залежить від розміру інфаркту мозку та ступеня геморагічної трансформації [Shu L., 2023].

Висновки

Едоксабан є ефективним та безпечним лікарським засобом для первинної та вторинної профілактики ішемічних інсультів у пацієнтів з ФП. Результати клінічних випробувань та досліджень реальної клінічної практики продемонстрували важливі переваги едоксабану порівняно з АВК, як-от варфарин. Зокрема, у великому (N = 21 105) клінічному випробуванні ENGAGE AF-TIMI 48 едоксабан у пацієнтів з ФП та високим ризиком інсульту не поступався варфарину за ефективністю і зменшував ризик ішемічного інсульту на 21 %, що вказує на роль едоксабану як одного з провідних лікарських засобів для профілактики інсульту [Giugliano et al., 2013]. У цьому клінічному випробуванні 5973 (28 %) учасників мали ішемічний інсульт або транзи-

торну ішемічну атаку в анамнезі, і цій підгрупі пацієнтів частота кардіоемболічних інсультів і серйозних кровотеч на тлі лікування едоксабаном та варфарином суттєво не відрізнялась, що затвердило за едоксабаном місце одного з оптимальних засобів для вторинної профілактики інсульту у пацієнтів з ФП [Diener et al., 2020]. Важливою перевагою едоксабану порівняно з АВК є суттєве зниження ризику внутрішньочерепних крововиливів [Chao et al., 2016].

На сьогодні накопичено достатній обсяг наукових фактів, що свідчать про безпеку та ефективність едоксабану як у загальній популяції, так і в окремих групах пацієнтів з високим ризиком інсульту та геморагічних ускладнень, зокрема в осіб віком 75 років і старше та пацієнтів із помірною та тяжкою хронічною хворобою нирок, а також у пацієнтів з ТГВ та/або ТЕЛА. Утім, у деяких категорій пацієнтів, зокрема з механічними протезами серцевих клапанів, помірним або тяжким стенозом мітрального клапана чи внутрішньосерцевим тромбом, антикоагулянтами вибору залишаються АВК.

Рішення про початок або відновлення лікування антикоагулянтами після ішемічного інсульту у пацієнтів з ФП має бути індивідуальним. У ранньому періоді захворювання, з одного боку, має місце найбільший ризик повторного кардіоемболічного інсульту, а з іншого боку, є високий ризик геморагічної трансформації, що може нівелювати переваги лікування антикоагулянтами. Оптимальний час початку лікування залежить від розміру інфаркту мозку, стану пацієнта та ризику ускладнень, але завжди слід розпочинати лікування до виписки пацієнта з лікарні і надавати перевагу ПОАК перед АВК. Хороше співвідношення доступності та якості робить едоксабан одним з найкращих лікарських засобів для тривалого профілактичного лікування пацієнтів в Україні.

Конфлікт інтересів. Юрій Фломін отримував гонорари за виступи від компаній Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bayer, Takeda, Egis та «Київський вітамінний завод». Інші автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al.; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
2. Johansen MC, Chen J, Schneider ALC, Carlson J, Haight T, Lakshminarayan K, et al. Association Between Ischemic Stroke Subtype and Stroke Severity: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology.* 2023 Aug 29;101(9):e913-e921. doi: 10.1212/WNL.0000000000207535.
3. Yu MY, Caprio FZ, Bernstein RA. Cardioembolic Stroke. *Neurol Clin.* 2024 Aug; 42(3):651-661. doi: 10.1016/j.ncl.2024.03.002.
4. Caplan LR. Atrial Fibrillation, Past and Future: From a Stroke Non-Entity to an Over-Targeted Cause. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(3-4):149-153. doi: 10.1159/000488063.
5. Lee VH, John S, Mohammad Y, Prabhakaran S. Computed tomography perfusion imaging in spectacular shrinking deficit. *J Stroke*

Cerebrovasc Dis. 2012 Feb;21(2):94-101. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.05.007.

6. Essa H, Hill AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Stroke. *Card Electrophysiol Clin.* 2021 Mar;13(1):243-255. doi: 10.1016/j.cser.2020.11.003.

7. Sussman ES, Connolly ES Jr. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke. *Front Neurol.* 2013 Jun 10;4:69. doi: 10.3389/fneur.2013.00069.

8. Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S, Shibasaki K, Kobayashi K, Inoue T. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2008 Apr 15;267(1-2):57-61. doi: 10.1016/j.jns.2007.09.036.

9. Kato Y, Tsutsui K, Nakano S, Hayashi T, Suda S. Cardioembolic Stroke: Past Advancements, Current Challenges, and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2024 May 26;25(11):5777. doi: 10.3390/jms25115777.

10. Best JG, Bell R, Haque M, Chandratheva A, Werring DJ. Atrial fibrillation and stroke: a practical guide. *Pract Neurol.* 2019 Jun;19(3):208-224. doi: 10.1136/practneurol-2018-002089.

11. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 7th edition. Edited by J.C. Grotta, G.W. Albers, J.P. Broderick, et al. Philadelphia, USA: Elsevier, 2021. P. 249-261.

12. Zhang B, Cheng W, Kaisaier W, Gu Z, Zhu W, Jiang Q. Effect of edoxaban compared with other oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heliyon.* 2023 Nov 3;9(11):e21740. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21740.

13. Poulakos M, Walker JN, Baig U, David T. Edoxaban: A direct oral anticoagulant. *Am J Health Syst Pharm.* 2017 Feb 1;74(3):117-129. doi: 10.2146/ajhp150821.

14. Lip GY, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J.* 2014 Jul 21;35(28):1844-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu181.

15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet.* 2015 Jun 6;385(9984):2288-95. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61943-7.

16. Ivany E, Ritchie LA, Lip GYH, Lotto RR, Werring DJ, Lane DA. Effectiveness and Safety of Antithrombotic Medication in Patients With Atrial Fibrillation and Intracranial Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3035-3046. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038752.

17. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018 Nov;154(5):1121-1201. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.040.

18. Diener HC, Hankey GJ, Easton JD, Lip GYH, Hart RG, Caso V. Non-vitamin K oral anticoagulants for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl.* 2020 Sep 15;22(Suppl 1):I13-I21. doi: 10.1093/eurheartj/suaa104.

19. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke.* 2016 Aug;47(8):2075-82. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013540.

20. Nielsen PB, Søgaard M, Jensen M, Ording AG, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Int J Stroke.* 2022 Jun;17(5):536-544. doi: 10.1177/17474930211029441.

21. Srinivasan S, Ajmal M, Pecci C, Lassar T. Edoxaban in cardiovascular disease management: Review. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Feb;88(2):535-540. doi: 10.1111/bcp.15026.

22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.

23. Chao TF, Liu CJ, Liao JN, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, et al. Use of Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation Who Have a History of Intracranial Hemorrhage. *Circulation.* 2016 Apr 19;133(16):1540-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019794.

24. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2019 Apr;50(4):939-946. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023797.

25. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, Navi BB, Mandava P, Iadecola C, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017 Jun; 48(6):1594-1600. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016327.

26. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 20;5(5):e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432.

27. Scala I, Bellavia S, Rizzo PA, Di Giovanni J, Monforte M, Moroletti R, et al. Prolonged Secondary Stroke Prevention with Edoxaban: A Long-Term Follow-Up of the SATES Study. *Brain Sci.* 2023 Nov 2;13(11):1541. doi: 10.3390/brainsci13111541.

28. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011 May 31;123(21):2363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.

29. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e35-e71. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.035.

30. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al.; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013 Sep 26;369(13):1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615.

31. Shu L, Hwang MJ, Indraswari F, Yaghi S. Resumption of Anticoagulant Therapy Following Ischemic and Hemorrhagic Strokes: Indications and Timing. *Pract Neurol.* 2023 Jan-Feb; DOI: 10.1001/pn.2023.01234.

32. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, Goldsmith D. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 29;74(17):2204-2215. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1031.

33. Kessler A, Kolben Y, Puris G, Ellis M, Alperin M, Simovich V, et al. Direct Oral Anticoagulants in Special Patient Populations. *J Clin Med*. 2022;11(15):3984. doi: 10.3390/jcm11153984.
34. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
35. Yao X, Inselman JW, Ross JS, Izem R, Graham DJ, Martin DB, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Across Kidney Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Oct;13(10):e006515. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006515.
36. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med*. 2013;369(15):1406-1415. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1306638>.
37. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
38. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0144856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144856>.
39. Srinivasan S, Ajmal M, Pecci C, Lassar T. Edoxaban in cardiovascular disease management: Review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;72(1):45-54. doi: 10.1097/FJC.0000000000001264.
40. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, Ibeh C, McCarthy CP, Misra A, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Oct 11;146(15):e205-e223. doi: 10.1161/CIR.0000000000001092.
41. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
42. Li J, Hu Y, Wu Z. Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists for the Treatment of Left Ventricular Thrombosis: A Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Sep 13;23(9):312. doi: 10.31083/j.rcm2309312.
43. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021 Dec;160(6):e545-e608. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.055.
44. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Destege L, Haeusler KG, et al.; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065.
45. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019 Jan;18(1):117-126. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9.
46. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
47. Fischer U, Koga M, Strbian D, Branca M, Abend S, Trelle S, et al.; ELAN Investigators. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023 Jun 29;388(26):2411-2421. doi: 10.1056/NEJMoa2303048.
48. Moon JY, Bae GH, Jung J, et al. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation: a nationwide retrospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;40:101037. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101037.
49. Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. *Eur Heart J*. 2018;39(19):1709-1723. doi: 10.1093/eurheartj/ehy056.
50. Li YG, Lip GYH. Anticoagulation resumption after intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(7):32. doi: 10.1007/s11883-018-0733-y.
51. Lee MJ, Chung JW, Ahn MJ, et al. Hypercoagulability and mortality of patients with stroke and active cancer: the OASIS-CAN-CER Study. *J Stroke*. 2017;19(1):77-87. doi: 10.5853/jos.2016.00570.
52. Mac Grory B, Flood S, Schrag M, et al. Anticoagulation resumption after stroke from atrial fibrillation. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(8):29. doi: 10.1007/s11883-019-0790-x.
53. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study. *Stroke*. 2015;46(8):2175-182. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008891.
54. Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, Wester P, Bertilsson M, Norrving B; National TIMING Collaborators. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14):1056-1066. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666.
55. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al. Practical “1-2-3-4-day” rule for starting direct oral anticoagulants after ischemic stroke with atrial fibrillation: combined hospital-based cohort study. *Stroke*. 2022;53(5):1540-1549. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036695.

Отримано/Received 18.09.2024

Рецензовано/Revised 14.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2024

Information about authors

Yuriy Flomin, MD, DSc, PhD, Neurologist, Associate Professor, Head of Stroke Center, Medical Center “Universal Clinic” Obergig, Kyiv, Ukraine; Associate Professor, Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua; phone: +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03; <https://orcid.org/0000-0002-7123-3659>

Anastasiia Tsyhanii, Neurologist, Stroke Center, Medical Center “Universal Clinic” Obergig, Kyiv, Ukraine; PhD student, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nastyatsyhanii@gmail.com, phone: +380 (50) 159-88-48; <https://orcid.org/0009-0009-8967-1399>

Olena Chervonopyska, Cardiologist, Medical Center “Universal Clinic” Obergig, Kyiv, Ukraine; e-mail: olenacherv1963@ukr.net, phone: +380 (67) 465-30-09; <https://orcid.org/0009-0007-0751-1195>

Taisiya Getman, MD, PhD, Senior Research Associate, Department of Clinical Arrhythmology and Electrophysiology, Head of the Department of Cardiac Arrhythmias, NSC "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine, e-mail: taisiyagetman@gmail.com, phone: +380 (67) 230-65-03; <https://orcid.org/0000-0002-9242-127X>

Anastasiia Honchar, Neurologist, MD, Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", 3V, Zoolohichna Street, 03057, Kyiv, Ukraine; e-mail: honchar.anastasiya@gmail.com, phone: +380 (73) 040-30-38; <https://orcid.org/0000-0001-9229-690X>

Conflicts of interests. Yuriy Flomin received speaking fees from Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bayer, Takeda, Egis, and Kyiv Vitamin Plant. Other authors declare no conflict of interest.

Y.V. Flomin^{1,2}, A.V. Tsyhanii^{1,3}, O.M. Chervonopyska¹, T.V. Hetman⁴, A.V. Honchar¹

¹Medical Center "Universal Clinic Oberig", Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine, Kyiv, Ukraine

Efficacy and safety of edoxaban in patients with cardioembolic stroke

Abstract. Ischemic strokes due to cardiogenic embolism are associated with an increased risk of death or permanent disability, which emphasizes the importance of their prevention. Edoxaban is a Xa inhibitor that is widely used globally as a new oral anticoagulant to prevent thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation and an increased risk of stroke. The purpose of this review is to summarize data on the efficacy and safety of edoxaban in the secondary stroke prevention. The literature review was conducted using PubMed and Medscape databases to search for publications on clinical trials and clinical guidelines on oral anticoagulant treatment for stroke prevention. The results of clinical trials show that in patients with atrial fibrillation, edoxaban is non-inferior to warfarin in efficacy for primary and secondary stroke prevention, but compared to warfarin, edoxaban treatment is much safer (significantly

reduces the risk of serious bleedings, including intracranial ones). The safety profile of edoxaban makes it one of the best drugs for the treatment of elderly patients and those with chronic kidney disease. In general, the results of recent clinical trials indicate that in cardioembolic stroke due to atrial fibrillation, the early initiation of treatment with direct oral anticoagulants is safe and reduces the risk of recurrent embolic events. Timely determination of the etiological subtype of ischemic stroke, in particular the detection of paroxysmal atrial fibrillation, and consideration of individual patient characteristics are the key to an optimal secondary prevention strategy that minimizes the risk of recurrent brain damage and improves the quality of life after stroke.

Keywords: cardioembolic stroke; stroke prevention; atrial fibrillation; direct oral anticoagulants; edoxaban; efficacy; safety

УДК 619:616.43

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1116>Сергієнко В.О.¹, Олійник А.Ю.¹, Павловський Я.І.¹, Крук О.С.², Сергієнко О.О.¹¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», м. Львів, Україна

Посттравматичний стресовий розлад і метаболічний синдром: роль деяких біофакторів у лікуванні

Резюме. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) і метаболічний синдром (МС) часто є коморбідними захворюваннями і мають спільні нейробиологічні та клінічні ознаки. Зокрема, результати мета-аналізів свідчать про більшу поширеність МС у пацієнтів з ПТСР порівняно із загальною популяцією. Водночас ПТСР також є відомим фактором ризику МС. Цей збіг можна частково пояснити залученням спільних патогенетичних механізмів, характерних для обох станів. Недостатнє споживання та дефіцит окремих біофакторів, зокрема мікроелементів (вітамінів і основних мінералів), пов'язують із підвищеним ризиком МС, цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних захворювань, а дотримання їх фізіологічного вмісту в організмі знижує цей ризик. Харчові добавки з певними біофакторами можуть бути корисними, як доповнення до традиційної терапії, для профілактики та лікування ПТСР і часто коморбідного МС, оскільки ПТСР і МС часто пов'язані із системним дефіцитом низки біофакторів. Цей огляд має на меті обговорити роль окремих біофакторів, зокрема α -ліпоевої кислоти, вітаміну В/бенфотіаміну, L-карнітину і ацетил-L-карнітину, ω -3 поліненасичених жирних кислот, кверцетину, магнію, вітамінів D і E, поліфенолів, у профілактиці/лікуванні коморбідної патології ПТСР і МС, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані ключові слова «посттравматичний стресовий розлад», «метаболічний синдром», «біофактори». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад; метаболічний синдром; біофактори; огляд літератури

Вступ

Значна увага останнім часом приділяється пошуку і встановленню особливостей взаємозв'язків між метаболічними дисфункціями та психічними розладами [1], зокрема посттравматичним стресовим розладом (ПТСР), який може становити групу ризику з точки зору метаболічних порушень та серцево-судинних захворювань (ССЗ) [2]. Проблема метаболічного синдрому (МС) в пацієнтів із ПТСР викликає все більшу зацікавленість, що зумовлено підвищеною вразливістю до метаболічних порушень при різних психічних розладах. Результати низки метааналізів свідчать про зна-

чний зв'язок МС, ожиріння та ПТСР [3]. МС і ПТСР часто мають спільні нейробиологічні та клінічні ознаки [4]. Цей збіг можна частково пояснити спільними патогенетичними механізмами, характерними для обох станів, які залучені до розвитку несприятливих серцево-судинних подій, пов'язаних із МС та погіршенням клінічного перебігу ПТСР [5, 6]. Існує достатня кількість доказів, що підтверджують причетність прозапальних шляхів до розвитку нейрозапалення і безпосереднього ураження нервової тканини. Однак все більше дослідників припускають, що нейрогліальні клітини функціонують як сполучна ланка між оксидантним стресом

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

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

Для кореспонденції: Сергієнко Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, проректор з наукової роботи, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; факс: +38 (0322) 76-94-96; e-mail: serhiyenko@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 676-761-18

For correspondence: Victoria Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; fax: +38 (0322) 76-94-96; e-mail: serhiyenko@gmail.com; phone +38 (067) 676-761-184

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

(ОС) і нейрозапальними процесами. Зокрема, оксидантне пошкодження глії сприяє надмірній продукції прозапальних цитокінів, які впливають на рецептори мембран нервових клітин й, отже, активують прозапальні шляхи, викликають нейрозапалення [7, 8]. Крім того, продемонстровано зв'язок між ПТСР, інсуліновою резистентністю (ІР), системним хронічним запаленням низької інтенсивності (ХЗНІ), зниженням кількості копій мітохондріальної ДНК і пригніченням метилювання ДНК гена глюкокортикоїдних рецепторів [9].

Діагноз ПТСР ґрунтується на впливі травми та симптомах нав'язливого повторного переживання, уникнення та скупчення негативних змін у пізнанні, настрої та збудженні [10]. Ці критерії нелегко визначити об'єктивно, і вони не враховують біологічні розлади, що лежать в основі ПТСР. Це ускладнює фармакологічне лікування, оскільки не визначені чіткі біохімічні «мішені» для фармакотерапії. Крім того, сучасний стандарт лікування ПТСР — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну — має обмежену ефективність [11].

Недостатнє споживання та дефіцит окремих біофакторів, зокрема мікроелементів (вітамінів і основних мінералів), пов'язують із підвищеним ризиком МС, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, ССЗ, а дотримання їх фізіологічного вмісту в організмі знижує цей ризик [12]. Харчові добавки з певними біофакторами можуть бути корисними, як доповнення до традиційної терапії, для профілактики та лікування ПТСР і часто коморбідного МС, оскільки ПТСР і МС часто пов'язані із системним дефіцитом низки біофакторів [13]. Однак ефективність причинно-наслідкових методів профілактики і лікування коморбідних ПТСР і МС обмежена. Таким чином, потреба в нових методах корекції метаболічних порушень залишається незадоволеною. Цей огляд має на меті обговорити роль окремих біофакторів у профілактиці/лікуванні коморбідної патології ПТСР і МС, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень.

1. Посттравматичний стресовий розлад і метаболічний синдром

ПТСР, згідно з критеріями «Діагностичного і статистичного посібника з психічних розладів» (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM), окрім фізичних травм, часто супроводжується ССЗ, МС, ЦД 2-го типу, автоімунними захворюваннями і, ймовірно, «прискореним біологічним старінням» [10]. Накопичені результати досліджень свідчать, що при ПТСР спостерігаються взаємопов'язані порушення метаболізму, активація процесів ХЗНІ та мітохондріальної дисфункції [11]. Отже, ПТСР є системним захворюванням, а не лише проявом неврологічних розладів [11, 14]. Е. Wolf et al. (2016) повідомляють, що ПТСР прогнозує МС, який, у свою чергу, пов'язаний зі зменшенням товщини кори головного мозку, і дійшли висновку, що «ПТСР підвищує ризик кардіометаболічної патології та нейродегенерації. Це викликає занепокоєння, оскільки такі пацієнти можуть передчасно

старіти і наражатися на ризик значного погіршення стану здоров'я та когнітивних функцій» [15]. Однак такі коморбідні захворювання рідко стають предметом терапевтичного втручання. Різні біологічні системи та процеси, як-от гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalова вісь, вегетативна нервова система, ОС, ХЗНІ та мікробіом, зазнають модифікацій і змін, коли справа доходить до ПТСР; ось чому цільова терапія значно полегшує симптоми у пацієнтів з цим розладом. Таким чином, це означає, що ПТСР не обмежується психіатричною сферою і його слід розглядати як системний стан [16]. Системні біохімічні патофізіологічні зрушення можуть сприяти як соматичним коморбідним захворюванням, так і основним психіатричним симптомам ПТСР, оскільки вони тісно пов'язані з функціонуванням мозку та поведінкою [11]. Функціональні розлади, органічна дегенерація нервової тканини часто мають комплексні причини, в яких переплітаються явища ОС, ХЗНІ та цитотоксичності [17, 18]. ХЗНІ може бути наступником ендотеліальної дисфункції, ІР, ОС та артеріальної гіпертензії, і навпаки [19].

МС є фактором ризику серцево-судинних захворювань та ЦД, подвоюючи ймовірність їх виникнення. Зокрема, приблизно 25 % населення світу страждає від МС і, як наслідок, розвиваються ССЗ та ЦД [20]. Існують різні патофізіологічні механізми розвитку МС, які включають ремоделювання жирової тканини внаслідок ожиріння, ІР, порушення продукції інсуліну, гіперглікемію та артеріальну гіпертензію [21]. Існують переконливі докази того, що ОС та ХЗНІ відіграють центральну роль у цих механізмах [22]. Таким чином, ХЗНІ та ОС є відповідними мішенями для лікування цих ключових компонентів при ПТСР і МС.

2. Біофактори

Не лише забезпечення необхідними мікроелементами, але й дефіцит довголанцюгових ω -3-жирних кислот (ω -3 ПНЖК), флавоноїдів та інших фітохімічних речовин пов'язані з небезпекою розвитку вікових захворювань і смертності. При низькому використанні значення цих біофакторів відповідно зростає, а високе споживання/адекватне забезпечення знижує ризик [23]. В. Ames (2018) запропонував «теорію сортування», яка постулює, що спочатку організм використовує необхідні мікроелементи для забезпечення біологічних функцій, необхідних для короткострокового виживання (тобто функцій, для яких відомі симптоми дефіциту). Після задоволення цих потреб організм дозволяє мікроелементам виконувати свої функціональні завдання («сервісні» функції) з метою профілактики захворювань (наприклад, шляхом цілеспрямованого розподілу в тканинах) [12].

Неповний перелік біофакторів включає нейротрансмітери, цитокіни, хемокіни, гормони, фактори згортання крові, фактори транскрипції, сигнальні молекули, ліганди рецепторів і багато іншого. До групи біофакторів можна віднести вітаміни, мікроелементи або необхідні мікроелементи, які не синтезуються в організмі. J. Frank et al. (2021) пропонують наступне визначення

терміна «біофактори»: «Біофактори — це речовини, необхідні організму для фізіологічного функціонування та/або з біологічною активністю, корисною для здоров'я та/або профілактики захворювань». Виходячи з цього визначення, біофактори можна поділити на категорії, що перетинаються, як-от ендогенні (вироблені організмом) та екзогенні (отримані ззовні), незамінні (відомі симптоми дефіциту) та замінні (корисні для здоров'я), органічні (як-от макроелементи та вітаміни) та неорганічні (мінерали) [13]. Важливою категорією есенціальних біофакторів є харчові біофактори, до яких належать вітаміни та провітаміни, мінерали, ферменти, пептиди, амінокислоти, жирні кислоти, фітохімічні речовини та багато інших [13].

2.1. Альфа-ліпоєва кислота

Альфа-ліпоєва кислота (α -lipoic acid, ALA) вважається потужним антиоксидантом зі здатністю підвищувати внутрішньоклітинний рівень відновленого глутатіону (glutathione reduced, GSH) і відновлювати інші фактори, як-от вітаміни E і C. Крім того, ALA легко поглинається нервовою тканиною і може модулювати вікові зміни рівня GSH [24]. Повідомлялось, що ALA та ацетил-L-карнітин (acetyl-L-carnitine, LAC) знижують систолічний АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та осіб з МС [25]. ALA підвищує експресію білка субстрату інсулінового рецептора-1 (insulin receptor substrate, IRS1) у м'язах щурів з ожирінням лінії Zucker і стимулює асоціацію субстрату інсулінового рецептора-1 з регуляторною субодиницею p85 фосфоінositид-3-кінази (phosphoinositide 3-kinase, PI3K). Вважається, що в скелетних м'язах ALA залучає глюкозний транспортер 4-го типу (facilitated glucose transporter member 4, GLUT4) зі сховищ комплексу Гольджі до сарколеми і стимулює поглинання глюкози. Дані, отримані в дослідженнях клітинних культур, підтверджують залучення інсулінового сигнального каскаду в ALA-стимульовану транслокацію глюкозного транспортера 1-го типу (GLUT1) і GLUT4 [24].

ALA існує у двох енантіомерних формах: R-ALA, природній формі, що синтезується в мітохондріях, та S-ALA, синтетичній. Відомо, що два енантіомери ALA мають різну фармакологічну активність в організмі людини. R-ALA є активною формою ALA з біологічною активністю [26]. Багато досліджень *in vitro* показали, що R-ALA сприяє транслокації GLUT4 і GLUT1 на плазматичну мембрану клітин скелетних м'язів і адипоцитів. ALA має кілька важливих функцій в експресії та активації аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) в центральній нервовій системі (ЦНС) і периферичних тканинах. AMPK залучена до багатьох внутрішньоклітинних шляхів, пов'язаних з клітинним циклом, реакцією на стрес, метаболізмом і старінням. ALA може опосередковано стимулювати AMPK шляхом активації Ca^{2+} /кальмодулін-залежної протеїнкінази (Ca^{2+} /calmodulin dependent protein kinase, CAMK). ALA здатна модулювати активність AMPK в ЦНС, оскільки позитивно впливає на перебіг метаболічних стресів

(ОС, депривація глюкози, гіпоксія, ішемія), які пригнічують вироблення АТФ [27].

Другий і, напевно, найбільш імовірний механізм полягає в тому, що ALA діє як поглинач вільних радикалів («очишувач»). На користь цього припущення свідчать такі факти: у хворих на ЦД 2-го типу з мікроальбумінурією спостерігається підвищений вміст вільних радикалів, що супроводжується водночас порушенням показників гемостазу, пов'язаним з ушкодженням ендотелію; моделювання діабетичної нейропатії передбачає подібні зміни в сидничному нерві; GSH, пробукол, α -токоферол і ALA запобігають пригніченню моторної та сенсорної нервової провідності та порушенням мікроциркуляції у нервовій тканині при експериментальній діабетичній нейропатії; ALA і ліпофільні поглиначі вільних радикалів, як-от ALA або пробукол, є більш ефективними, ніж гідрофільні, зокрема GSH; ALA сприяє дозозалежній нормалізації швидкості проведення нервового імпульсу, нормалізації кровотоку в капілярах нервової тканини та підвищенню вмісту GSH за умов експериментальної діабетичної нейропатії [25, 27]. Таким чином, одним із найімовірніших механізмів поліпшення нервоваскулярних показників є посилення активності зв'язування вільних радикалів.

2.2. Вітамін B₁/бенфотіамін

Наразі з'являється все більше доказів того, що ожиріння пов'язане з дефіцитом основних мікроелементів. Повідомляється, що дефіцит тіаміну у пацієнтів, які перенесли бариатричну операцію з приводу ожиріння, становить 16–47 % [28]. Відомо, що вітамін B₁ потребує магнію (Mg^{2+}) для забезпечення фізіологічного процесу утворення тіаміндифосфату, активної форми тіаміну. Тіаміндифосфат також потребує Mg^{2+} для активації тіаміндифосфат-залежних ферментів, як-от транскетолаза, піруватдегідрогеназа та α -кетоглутаратдегідрогеназа [29]. Таким чином, тіамін і Mg^{2+} відіграють важливу роль у метаболізмі глюкози, а їх дефіцит через дисбаланс між споживанням калорій і функцією тіамінзалежних ферментів може призвести до накопичення анаеробних метаболітів. Тому припускають, що дефіцит тіаміну та Mg^{2+} можуть бути важливими у розвитку ожиріння, МС та коморбідних хронічних захворювань [29, 30].

Тіамін необхідний для фізіологічного функціонування нервової системи, серця та м'язів. Дефіцит тіаміну спричиняє різноманітні неврологічні розлади та розлади ЦНС. Для компенсації дефіциту тіаміну було розроблено кілька високобіодоступних попередників вітаміну B₁, як-от бенфотіамін. Повідомлялось, що тіамін і бенфотіамін запобігають стресіндукованому пригніченню нейрогенезу в гіпокампі та пов'язаним з ним патофізіологічним змінам. Крім того, низка досліджень показала, що біодоступні попередники тіаміну можуть бути корисними як додаткова терапія при певних нервово-психічних розладах. Потенційні антиоксидантні та протизапальні ефекти бенфотіаміну в активованих імунних і гліальних клітинах були продемонстровані в

багатьох дослідженнях. Зокрема, показано, що бенфотіамін має позитивні ефекти на моделях нейродегенеративних захворювань у мишей [31].

За останні два десятиліття численні дослідження показали, що бенфотіамін проявляє потужні ефекти на тваринних моделях, при нейродегенеративних захворюваннях, стресіндукованій тривозі, агресії та депресії. Таким чином, бенфотіамін можна вважати потенційно безпечним та економічно ефективним препаратом для лікування багатьох захворювань ЦНС [32].

2.3. L-карнітин і ацетил-L-карнітин

L-карнітин (L-carnitine, LC) — природна речовина, що споріднена з вітамінами групи B і класифікується як умовно незамінна поживна речовина [33]. LC відіграє важливу роль у β -окисненні жирних кислот і знижує доступність вільних жирних кислот для утворення тригліцеридів (ТГ); LC покращує перебіг ЦД 2-го типу, впливає на рівень ТГ завдяки впливу на метаболізм глюкози та ліпідів [34]. Систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) з оцінки впливу LC на біомаркери МС показав, що LC (0,75–3 г/добу протягом 8–24 тижнів) вірогідно зменшував окружність талії та систолічний АТ, але не впливав на рівень глюкози, ТГ і ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) в крові натщесерце. Вживання LC у дозі понад 1 г/добу супроводжувалось значущим зменшенням рівня загального холестерину (ЗХС), ТГ та збільшенням ЛПВЩ. Таким чином, LC (1–3 г/добу) може поліпшити біомаркери МС шляхом зниження рівнів ЗХС, ТГ та підвищення ЛПВЩ [33].

Систематичний огляд і метааналіз 37 РКД за участю 2292 дорослих з надмірною масою/ожирінням показав, що прийом LC значно знижує масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ) та жирову масу тіла (body fat mass, BGM). Виявлено нелінійну залежність «доза — відповідь» між додатковим прийомом LC 2000 мг/добу та втратою ваги і водночас не спостерігалось значного впливу на окружність талії та відсоток жиру в організмі (body fat percent, BFP) [35].

Систематичний огляд РКД та метааналіз «доза — відповідь» показав, що прийом LC суттєво знижує вагу, ІМТ та жирову масу тіла. Однак LC не змінював відсоток жиру в організмі або окружність талії; LC нелінійно змінював масу тіла та ІМТ залежно від дози, причому ІМТ змінювався залежно від тривалості прийому. Аналіз підгруп показав, що LC демонстрував описані ефекти лише в осіб з надмірною вагою та ожирінням і тільки в поєднанні з іншими модифікаціями способу життя [36].

Метааналіз, заснований на 10 РКД, які оцінювали вплив LC за допомогою моделі випадкових ефектів, показав, що добавки LC (< 2 г/добу) знижують діастолічний АТ без зміни систолічного АТ. Аналіз підгруп виявив, що прийом LC сприяє зниженню діастолічного АТ у пацієнтів з надмірною вагою та ожирінням [36]. Вплив добавок LC на АТ частково пояснюється поліпшенням чутливості до інсуліну та контролю рівня глюкози [33]. Згідно з гіпотезою

«енергетичного голодування», LC може поліпшувати енергетичний метаболізм в кардіоміоцитах та регулювати АТ [37].

L-карнітин здатний поліпшувати метаболізм глюкози за допомогою декількох механізмів. По-перше, він сприяє мітохондріальному окисненню накопичених довголанцюгових жирних кислот. По-друге, LC викликає зміни в активності ферментів гліколізу і глюконеогенезу. По-третє, LC змінює експресію генів, пов'язаних з сигнальним шляхом інсуліну. Нарешті, LC поліпшує утилізацію глюкози міокардом [38]. LC підвищує антиоксидантну активність та зменшує ОС і ХЗНІ [39]. Прийом LC підвищує рівень GSH, який захищає клітини від вільних радикалів, і знижує рівень малонового діальдегіду (МДА), маркера ОС, і тим самим зменшує прояви ОС [38]. Продemonстровано, що вживання у дозі понад 2 г на добу допомагає знизити рівень перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і ХЗНІ та поліпшує функціонування антиоксидантної системи [38].

Метааналізи показали, що LC знижує рівні запальних цитокінів у крові, а саме інтерлейкіну (ІЛ)-6, С-реактивного білка, МДА та фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), а також підвищує активність супероксиддисмутази [38]. M. Lebda et al. (2020) показали, що LC діє як антиоксидант, захищає від гепатотоксичності, спричиненої бісфенолом А, та посилює ендогенний антиоксидантний захист [40]. LC захищає мітохондрії від активних форм кисню (АФК), які спричиняють пошкодження мітохондрій та запрограмовану загибель клітин [41]. Антиоксидантні ефекти LC включають захист від пошкодження ліпідів, білків та ДНК і підвищення рівня антиоксидантів [33]. LC може використовуватись як хелатор металів та поглинач вільних радикалів [34]. LC підвищує антиоксидантну здатність кардіоміоцитів та має кардіопротекторні властивості [33]. Крім того, LC необхідний для зниження рівня С-реактивного білка, який є важливим фактором ризику розвитку ССЗ [34].

Мітохондріальний метаболізм може сприяти ацетилюванню ядерних білків гістонів. Важливим аспектом цього сигнального шляху є LAC, мітохондріальний метаболіт, що бере участь в окисненні жирних кислот [42]. LAC є епігенетичним регулятором пластичності мозку і терапевтичною мішенню для клінічного фенотипу депресії, викликаной травмою в дитинстві. Порушення мітохондріального метаболізму LAC також причетні до розвитку хвороби Альцгеймера. Мітохондріальна дисфункція асоціюється з ОС, ХЗНІ та ІР, процесами, які беруть участь у патофізіології великого депресивного розладу та хвороби Альцгеймера [43]. На додаток до швидкої епігенетичної регуляції глутаматергічної функції, поліпшення мітохондріального метаболізму LAC захищає від ОС і швидко поліпшує стан ІР. Крім того, інгібування запальних сигнальних шляхів, як-от ядерний транскрипційний фактор NF- κ B (nuclear factor κ B-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), пригнічує нейрозапалення в нейронах гіпокампа та кори головного мозку [44].

L-карнітин та ацетил-L-карнітин виявляють ней-ропротекторні ефекти проти ОС та мітохондріальної дисфункції при деяких станах, зокрема при ожирінні [45]. Повідомлялось, що одноразовий тривалий стрес (single prolonged stress, SPS), тобто ПТСР-подібні поведінкові ефекти у щурів, сприяють погіршенню короткострокової і довгострокової пам'яті. Внутрішньо-очеревинне введення LC (300 мг/кг/добу) впродовж 4 тижнів запобігало погіршенню пам'яті. Крім того, LC запобігав зниженню активності глутатіонпероксидази (ГПО) і підвищенню вмісту окисненого глутатіону (glutathione disulfide, GSSG) в гіпокампі тварин. Це, ймовірно, пов'язано з антиоксидантною дією LC в гіпокампі [46].

Повідомлялось, що у гризунів з SPS рівень LAC значно знижений, що погіршує глутаматергічну функцію гіпокампа та дендритну пластичність. Було показано, що застосування LAC сприяє швидкому і тривалому антидепресивному ефекту через епігенетичний механізм ацетилювання гістонів [47]. Повідомлялось, що пацієнти з великим депресивним розладом мають знижений рівень LAC, що також спостерігається при інших типах депресивних розладів, як-от біполярний розлад і ПТСР [48]. С. Nasca et al. (2018) припустили, що низький рівень LAC може бути маркером депресії, оскільки всі пацієнти перебували в депресивному стані під час дослідження [47].

2.4. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти

Протизапальні та гіпотригліцеридемічні ефекти довголанцюгових ω -3 ПНЖК добре відомі, але їх протизапальна дія та ефективність при МС залишаються суперечливими. Дані, отримані на тваринних моделях, свідчать про те, що ω -3 ПНЖК відіграють певну роль у зменшенні відкладення жиру, особливо в заочеревинній порожнині та придатках яєчок. Результати клінічних випробувань вказують на те, що ω -3 ПНЖК не сприяють зниженню ваги, однак можуть додатково сповільнювати збільшення маси тіла і тому можуть бути корисними в дієтах. Ω -3 ПНЖК можуть протидіяти метаболічним змінам, пов'язаними з ожирінням, за допомогою таких механізмів, як регуляція метаболізму ліпідів; адипокінів, як-от адипонектин та лептин; зниження рівня ХЗНІ в жировій тканині; сприяння адипогенезу та зміни епігенетичних механізмів [49]. Результати метааналізу Н. Jang, К. Park (2020) вказують на те, що більш високе споживання ω -3 ПНЖК, але не ω -6 ПНЖК асоціюється з меншим ризиком розвитку МС [50], що доповнює існуючі дані про метаболічні ефекти циркулюючих/дієтичних ω -3 ПНЖК [51, 52].

Ω -3 ПНЖК мають важливе значення для підтримки функції мозку та запобігання розвитку когнітивної дисфункції. Повідомляється, що SPS-модель ПТСР у щурів значно погіршує короткострокову та довгострокову пам'ять; це супроводжується значним зниженням рівня GSH, співвідношення GSH/GSSG, активності каталази, ГПО зі значним підвищенням вмісту GSSG, реактивних субстанцій тіобарбітурової кислоти (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) у гіпокампі [53].

Вживання ω -3 ПНЖК (100 мг/100 г маси тіла/добу) запобігало SPS-опосередкованому погіршенню пам'яті. Крім того, ω -3 ПНЖК нівелювали SPS-опосередковані біохімічні зміни, ймовірно, шляхом нормалізації антиоксидантних механізмів у гіпокампі [54].

Існує кілька можливих механізмів профілактики/лікування психофізіологічних симптомів за допомогою ω -3 ПНЖК. По-перше, ω -3 ПНЖК можуть оптимізувати нейрогенез у гіпокампі, тим самим сприяти навчанню, пов'язаному з відсутністю страху. Крім того, ω -3 ПНЖК підтримують функцію нейронів, опосередковану ендоканабіноїдами, і сприяють втраті пам'яті про страх. По-друге, ω -3 ПНЖК можуть пригнічувати симпатичну активність, яка відіграє важливу роль у розвитку ПТСР. По-третє, інтервенційні дослідження показали ефективність ω -3 ПНЖК при інших психічних розладах [53].

2.5. Кверцетин

Флавоноїди — це група антиоксидантів, які можна розділити на катехіни, антоціани, халкони, флаванони, флавиони і флавоноли, залежно від ступеня окиснення пропанових фрагментів [55]. Кверцетин є найпоширенішим флавонолом, потужним поглиначем АФК, який запобігає спричиненню ОС макромолекулярним пошкодженням, як-от ПОЛ. Крім того, кверцетин запобігає утворенню АФК, інгібуючи NADPH-оксидазу 2 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase 2, NOX2). Ще однією антиоксидантною дією кверцетину є хелатування Cu^{2+} і Fe^{2+} . Кверцетин також посилює ендогенну антиоксидантну здатність, сприяючи експресії супероксиддисмутази, каталази та ГПО [56].

Протизапальні механізми кверцетину включають пригнічення кріопіріну (cryopyrin, nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3, NLRP3), інфільтрації нейтрофілів, а також шляхів NF- κ B і АФК (reactive oxygen species, ROS/AMPK) [57]. До основних особливостей кверцетину при ожирінні відносять його участь у процесах термогенезу, потемніння білої жирової тканини (white adipose tissue, WAT) та регуляцію запалення коричневої жирової тканини (brown adipose tissue, BAT) [56]. Кверцетин також може впливати на гіперглікемію та рівень інсуліну і поліпшувати стан ІР. Антигіпертензивні, антиатеросклеротичні та судинорозширювальні ефекти кверцетину, а також його участь в процесах селективного видалення старіючих ендотеліальних клітин вказують на те, що цей флавоноїд має кардіопротекторні властивості [57, 58]. У хворих на ЦД продемонстровано, що харчові добавки, які містять антоціани, поліпшують метаболізм глюкози та ліпідів, а також перебіг ХЗНІ [55]. Застосування кверцетину сприяє позитивним змінам ліпідограми, зниженню маси тіла та ІМТ. Отже, цей антиоксидант може пригнічувати механізми, пов'язані з ожирінням, що беруть участь в патогенезі МС [55]. Результати систематичного огляду, проведеного Н. Gouveia et al. (2022), свідчать про те, що флавоноїди можуть значно модулювати кілька метаболічних параметрів, зокрема ліпідний профіль, АТ і рівень глюкози в крові. Тому є

підстави розглядати вживання флавоноїдних дієтичних добавок як стратегію для поліпшення деяких метаболічних параметрів і, як наслідок, зниження ризику захворювань, пов'язаних із МС [59].

В огляді Р. Bellavite (2023) обговорюється характеристика нейропротекторних ефектів флавоноїдів (особливо гесперидину та кверцетину, які є найбільш поширеними) на основі тваринних моделей депресії, нейротоксичності, хвороби Альцгеймера і хвороби Паркінсона. Вони включають зниження активності ферментів, що продукують АФК і фероптоз, інгібування моноаміноксидази, стимуляцію системи «транскрипційний фактор Nrf2 (nuclear factor erythroid related factor 2, Nrf2)/антиоксидант-респонсивний елемент (antioxidant response element, ARE)», індукцію синтезу нейротрофічного фактора мозку (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) і при хворобі Альцгеймера — запобігання агрегації бета-амілоїду. Було продемонстровано, що інгібування нейрозапальних процесів зменшує продукцію цитокінів, зокрема ФНП- α та ІЛ-1 β мікроглією та астроцитами через модуляцію низки регуляторних білків, як-от NF- κ B та NLRP3-інфламасоми [18].

2.6. Магній

Низький рівень Mg^{2+} у крові пов'язаний з ожирінням і МС. Зокрема, перехресні та лонгітюдні дослідження виявили зворотний зв'язок між споживанням Mg^{2+} та поширеністю або захворюваністю на МС. Mg^{2+} є захисним фактором, однак продукти, що містять Mg^{2+} , є джерелом інших корисних сполук, як-от харчові волокна та антиоксидантні вітаміни [60].

Численні доклінічні та клінічні дослідження продемонстрували, що Mg^{2+} відіграє важливу інгібуючу роль у регуляції фізіологічних реакцій на стрес і в процесах нейротрансмісії. Крім того, низькі рівні Mg^{2+} були виявлені в кількох дослідженнях, що оцінювали аспекти харчування людей, які страждають від психологічного стресу та пов'язаних з ним симптомів. Такий збіг результатів свідчить про те, що стрес збільшує втрату Mg^{2+} , що призводить до його дефіциту, а дефіцит Mg^{2+} підвищує вразливість організму до стресу, що призводить до замкненого кола [61]. Результати пілотного випробування, проведеного А. Оранковић et al. (2022), показали, що концентрація МДА позитивно корелює з умістом іонізованого Mg^{2+} у пацієнтів з тривожними розладами. Водночас у пацієнтів з депресивними розладами/депресією спостерігалася позитивна кореляція між іонізованим Mg^{2+} і МДА та негативна кореляція між іонізованим Mg^{2+} і ГПО-1 [62]. Таким чином, іонізований Mg^{2+} та деякі параметри ОС можуть бути потенційними біомаркерами стану у пацієнтів з тривожними розладами та депресією.

2.7. Вітамін D

Вітамін D діє як «гормон» у різних тканинах організму, а рецептори вітаміну D (vitamin D receptors, VDR) присутні у всіх типах клітин. Таким чином, вітамін D має широкий спектр впливу на більшість

клітин [63]. 25-гідроксивітамін D (25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D) є основним циркулюючим метаболітом і тому відображає довгострокове забезпечення організму вітаміном D. Більша частина 25(OH)D зв'язана з різними білками, зокрема з вітамін-D-зв'язуючим білком (vitamin D-binding protein, VDBP), також відомим як «групоспецифічний компонент» (group-specific component, Gc), на який припадає від 85 до 90 % загального обсягу циркулюючого 25(OH)D [64]. Більша частина решти вітаміну D зв'язана з альбуміном та хіломікронами, і менше ніж 1 % 25(OH)D циркулює у незв'язаній формі [65].

Дефіцит вітаміну D підвищує ризик розвитку ЦД через зниження чутливості до інсуліну, а також збільшує ризик ожиріння та ССЗ, оскільки впливає на ліпідний профіль організму, зокрема на підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності. Крім того, дефіцит вітаміну D часто асоціюється із ССЗ та пов'язаними з ними факторами ризику [63]. Повідомляється про зворотний зв'язок між концентрацією вітаміну D у плазмі крові та ознаками, що визначають МС (підвищений рівень глюкози, ЗХС, ЛПНЩ, ТГ, глікованого гемоглобіну A1c та високий ІМТ). Запропоновано кілька механізмів, за допомогою яких вітамін D зв'язується з VDR у клітинах серцево-судинної системи та активує експресію генів синтезу білків, які контролюють патофізіологічні зміни, що виникають при МС. Найважливішими з них є трансмембранний білок Клото (Klotho, KL) і Nrf2 [65]. Nrf2 також залучений до експресії багатьох білків-антиоксидантів і ферментів, що здійснюють детоксикацію [65]. З іншого боку, білок Клото також активує антиоксиданти, як-от КАТ, пероксиредоксини (peroxiredoxins, Prx-2 and 3), супероксиддисмутазу-2 і тиоредоксинредуктазу (thioredoxin reductase, Trxrd-1). Крім того, вітамін D може регулювати запалення, пригнічуючи експресію цитокінів шляхом блокування транслокації NF- κ B. NF- κ B індуктує експресію генів ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6 і ІЛ-10 [63]. Таким чином, вітамін D впливає на серцево-судинну систему, знижує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, регулює гомеостаз Ca^{2+} , знижує або підвищує рівень запальних і протизапальних агентів, підвищує рівень антиоксидантів, регулює проліферацію і діє як антикоагулянт. Тому підтримання оптимального рівня вітаміну D було запропоновано як профілактична стратегія для МС [66].

З'явилися докази зв'язку дефіциту вітаміну D з депресивними розладами та позитивного впливу вживання вітаміну D пацієнтами з депресією і дефіцитом цього вітаміну [67, 68]. Результати клінічних і експериментальних досліджень показали, що дефіцит вітаміну D може бути причетний до розвитку тривожних розладів [69]. Також дослідження показали, що зниження рівня вітаміну D та його дефіцит пов'язані з ССЗ і МС [70].

Низький рівень вітаміну D асоціюється з різними психічними розладами [71]. Повідомляється, що у пацієнтів з принаймні однією травматичною подією в анамнезі рівень 25(OH)D мав зворотний зв'язок, а дефіцит вітаміну D позитивно асоціювався з ПТСР. Оби-

два поліморфізми Gc були пов'язані з рівнем 25(OH)D і ПТСП. Носії генотипу CC rs4588 мали значно вищі показники 25(OH)D та нижчі шанси на ПТСП порівняно з носіями генотипу AA. Аналогічно, носії алеля TT rs7041 мали нижчий рівень 25(OH)D і вищий ризик розвитку ПТСП, ніж носії генотипу GG. Ці результати свідчать про те, що зміни в метаболізмі вітаміну D можуть відігравати певну роль у патофізіології ПТСП. На додаток до впливу 25(OH)D генотип Gc, а отже, і рівень Gc також здатні впливати на розвиток ПТСП [72].

Існують різні біологічні шляхи, які можуть пов'язувати метаболізм вітаміну D і психічні розлади. По-перше, вітамін D відіграє регуляторну роль у нейрозапаленні та нейроімунології і може бути пов'язаний з різними психічними розладами, зокрема з ПТСП. По-друге, VDR експресується в ділянках мозку, які демонструють зміни активності у суб'єктів, що страждають на ПТСП. По-третє, вітамін D також бере участь у метаболічній регуляції нейромедіаторів, як-от серотонін і катехоламіни [73].

2.8. Вітамін E

Вітаміни С і Е можуть бути залучені до регуляції процесів ОС і ХЗНІ, зокрема, шляхом нейтралізації вільних радикалів і зниження рівнів ІЛ-6 і С-реактивного білка, тим самим зменшуючи ХЗНІ-опосередковані прояви ОС.

Експериментальні дослідження показали, що прийом вітаміну Е може знижувати рівень ОС, ІЛ-6, ФНП- α , лептину, резистину, інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) та відкладення колагену у висцеральній жировій тканині (visceral adipose tissue, VAT) [57]. Вітамін Е інгібує ПОЛ, знижує рівень ЗХС, зменшує АТ, агрегацію тромбоцитів, рівень молекул міжклітинної адгезії-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), молекул адгезії судинних клітин-1 (vascular cell adhesion protein 1, VCAM-1) та Е-селектину, а також покращує біодоступність оксиду азоту (nitric oxide, NO) [55]. Отже, ймовірно, що споживання вітаміну Е може сприяти профілактиці ССЗ [74].

Існує гіпотеза, що порушення пам'яті, яке спостерігається при ПТСП, може бути наслідком ОС у тканинах гіпокампа, а вітамін С може зменшити рівень ОС у гіпокампі та запобігти погіршенню пам'яті. Ця гіпотеза була перевірена шляхом моделювання SPS у щурів. Результати показали, що SPS асоціюється з негативними змінами в короткостроковій і довготривалій пам'яті; значним підвищенням рівня GSSG в гіпокампі та значним зниженням активності ПОЛ, ГПО і каталази. Прийом вітаміну С ефективно пригнічував погіршення пам'яті та зміни маркерів ОС. Таким чином, вітамін С може запобігати розвитку ОС та погіршенню пам'яті, які спричинені ПТСП-подібними поведінковими моделями [46].

2.9. Поліфеноли

Поліфеноли становлять важливу групу антиоксидантів, які можна розділити на два класи: нефлавоноїди та флавоноїди. Прикладом нефлавоноїдного

антиоксиданту є ресвератрол. Основна антиоксидантна та протизапальна дія ресвератролу полягає у зменшенні утворення пероксиду водню, запобіганні утворенню АФК, пригніченні сигнального шляху мітоген-активованої протеїнкінази (mitogen-activated protein kinase, MAPK), модуляції запальних процесів (пригнічення регуляції протеїнкінази А (protein kinase A, PKA) і сигнального шляху PI3K-protein kinase B (PKB)) [57]. Ресвератрол також може поліпшити секрецію інсуліну β -клітинами [55]. Антиатерогенні функції ресвератролу полягають у пригніченні синтезу ендотеліну-1, проліферації клітин гладенької мускулатури і зменшенні жорсткості артерій. Крім того, надмірна експресія та стимуляція активності ендотеліальної синтази оксиду азоту (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) ресвератролом призводить до збільшення вироблення NO в ендотеліоцитах [57]. Ресвератрол збільшує виведення Na^+ із сечею, і таким чином, має антигіпертензивну дію [55]. Висновки систематичного огляду та метааналізу, проведеного G. Batista-Jorge et al. (2024), свідчать про потенційний терапевтичний ефект ресвератролу в деяких аспектах МС, зокрема в зниженні систолічного та діастолічного АТ і рівня глюкози. Однак результати є межевими і дещо суперечливими. Це може бути виправдано методологічною та статистичною неоднорідністю досліджень [75]. Захисний ефект ресвератролу при ПТСП пояснюється його здатністю збільшувати вироблення нейротрофінів у мозку та пригнічувати активність 11- β -гідроксистероїддегідрогенази 1-го типу (11- β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 11 β -HSD-1) у печінці. Результати багатьох досліджень вказують на те, що ресвератрол є перспективним для фармакологічного лікування ПТСП [59].

Висновки

Прийом біофакторів, особливо у складі дієтичних добавок, може бути економічно ефективною стратегією профілактики, а в деяких випадках і лікування коморбідності ПТСП і МС. У цьому огляді розглядається роль поліфенолів, флавоноїдів, каротиноїдів, N-ацетилцистеїну, L-аргініну, вітамінів С і Е, магнію, ω -3 ПНЖК, вітаміну B₁/бенфотіаміну і α -ліпоєвої кислоти у профілактиці та лікуванні коморбідних ПТСП і МС. Однак цей перелік потенційно корисних біофакторів у профілактиці та лікуванні коморбідних ПТСП і МС не є вичерпним, існує багато інших прикладів.

Хоча споживання біофакторів з їжею загалом безпечно і навряд чи досягне доз, що викликають потенційні несприятливі ефекти, в деяких випадках їх вживання може призвести до перевищення максимально допустимої дози. Тому достатнє надходження біологічних факторів повинно досягатись в першу чергу шляхом збалансованого харчування. Однак у деяких випадках, наприклад при співіснуванні ПТСП та МС, споживання їжі може бути недостатнім для досягнення позитивного ефекту, і тому прийом добавок є виправданим.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках виконання стипендіальної роботи Верховної Ради України.

Внесок авторів. Сергієнко В.О. — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; Олійник А.Ю., Крук О.С. — написання тексту; Павловський Я.І. — аналіз літератури; Сергієнко О.О. — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, et al. Type 2 diabetes among people with posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2016 May;78(4):465-473. doi: 10.1097/PSY.0000000000000297.
2. Edmondson D, von Känel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):320-329. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30377-7.
3. Bartoli F, Crocamo C, Carrà I G. Metabolic dysfunctions in people with post-traumatic stress disorder. *J Psychopathol*. 2020;26(1):85-91. doi: 10.36148/2284-0249-372.
4. Aaseth J, Roer GE, Lien L, Bjørklund G. Is there a relationship between PTSD and complicated obesity? A review of the literature. *Biomed Pharmacother*. 2019 Sep;117:108834. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108834.
5. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and Beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):254-270. doi: 10.1038/npp.2016.146.
6. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, Serhiyenko L, Kuznets V, Serhiyenko V. Post-traumatic stress disorder, insomnia, heart rate variability and metabolic syndrome (narrative review). *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2024 Jun;73(1):1-10. doi: 10.25040/ntsh2024.01.07.
7. Kibler JL, Ma M, Tursich M, et al. Cardiovascular risks in relation to posttraumatic stress severity among young trauma-exposed women. *J Affect Disord*. 2018 Dec 1;241:147-153. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.007.
8. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system. *Endokrynologia*. 2023 Dec;28(4):377-392. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.
9. Somvanshi PR, Mellon SH, Flory JD, et al. PTSD systems biology consortium. Mechanistic inferences on metabolic dysfunction in posttraumatic stress disorder from an integrated model and multiomic analysis: role of glucocorticoid receptor sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;317(5):E879-898. doi: 10.1152/ajpendo.00065.2019.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Washington: American Psychiatric Pub; 2013. 280 p. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
11. Mellon SH, Bersani FS, Lindqvist D, et al. Metabolomic analysis of male combat veterans with post traumatic stress disorder. *PLoS One*. 2019 Mar 18;14(3):e0213839. doi: 10.1371/journal.pone.0213839.
12. Ames BN. Prolonging healthy aging: Longevity vitamins and proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Oct 23;115(43):10836-10844. doi: 10.1073/pnas.1809045115.
13. Frank J, Kisters K, Stirban OA, et al. The role of biofactors in the prevention and treatment of age-related diseases. *Biofactors*. 2021 Jul;47(4):522-550. doi: 10.1002/biof.1728.
14. Serhiyenko V, Holzmann K, Holota S, et al. An exploratory study of physiological and biochemical parameters to identify simple, robust and relevant biomarkers for therapeutic interventions for PTSD: Study rationale, key elements of design and a context of war in Ukraine. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2022 Dec;69(2):1-12. doi: 10.25040/ntsh2022.02.14j.
15. Wolf EJ, Schnurr PP. PTSD-related cardiovascular disease and accelerated cellular aging. *Psychiatr Ann*. 2016;46:527-532. doi: 10.3928/00485713-20160729-01.
16. Oroian BA, Ciobica A, Timofte D, Stefanescu C, Serban IL. New metabolic, digestive, and oxidative stress-related manifestations associated with posttraumatic stress disorder. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Dec 20;2021:5599265. doi: 10.1155/2021/5599265.
17. Bersani FS, Mellon SH, Lindqvist D, et al. Novel pharmacological targets for combat PTSD-metabolism, inflammation, the gut microbiome, and mitochondrial dysfunction. *Mil Med*. 2020 Jan 7;185(Suppl 1):311-318. doi: 10.1093/milmed/usz260.
18. Bellavite P. Neuroprotective potentials of flavonoids: experimental studies and mechanisms of action. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Jan 27;12(2):280. doi: 10.3390/antiox12020280.
19. Rani M, Aggarwal R, Vohra K. Effect of N-acetylcysteine on metabolic profile in metabolic syndrome patients. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020 Sep;18(7):341-346. doi: 10.1089/met.2020.0017.
20. Aguilar M, Alberti KGMM, Amiel SA, et al. Leitfaden zu typ-2-diabetes mellitus. Guide for type 2 diabetes mellitus (Review). *Diabetes und Stoffwechsel*. 2000 Mar 20;9(2):104-136.
21. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and arterial hypertension. *Int J Endocrinol*. 2021;17(2):100-113. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573.
22. Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiek RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF. Metabolic syndrome: Risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chem. Adv*. 2023 Dec 23;3:100335. doi: 10.1016/j.focha.2023.100335.
23. Harris WS, Luo J, Pottala JV, et al. Red blood cell polyunsaturated fatty acids and mortality in the Women's Health Initiative Memory Study. *J Clin Lipidol*. 2017 Jan-Feb;11(1):250-259.e5. doi: 10.1016/j.jacl.2016.12.013.
24. Tripathi AK, Ray AK, Mishra SK, Bishen SM, Mishra H, Khurana A. Molecular and therapeutic insights of alpha-lipoic acid as a potential molecule for disease prevention. *Rev Bras Farmacogn*. 2023;33(2):272-287. doi: 10.1007/s43450-023-00370-1.
25. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of alpha-lipoic acid on arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. *Endocr Regul*. 2021 Dec 7;55(4):224-233. doi: 10.2478/enr-2021-0024.
26. Salehi B, Berkay Y, Antika G, et al. Insights on the use of α-lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules*. 2019 Aug 9;9(8):356. doi: 10.3390/biom9080356.
27. Gomes MB, Negrato CA. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Jul 28;6(1):80. doi: 10.1186/1758-5996-6-80.
28. Guardiola-Márquez CE, Santos-Ramírez MT, Segura-Jiménez ME, Figueroa-Montes ML, Jacobo-Velázquez DA. Fighting obesity-related micronutrient deficiencies through biofortification of

agri-food crops with sustainable fertilization practices. *Plants (Basel)*. 2022 Dec 12;11(24):3477. doi: 10.3390/plants11243477.

29. Maguire D, Catchpole A, Sheerins O, et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and circulating thiamine and magnesium concentrations after elective knee arthroplasty. *Sci Rep*. 2021 May 28;11(1):11271. doi: 10.1038/s41598-021-90591-y.

30. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul*. 2022;56(4):284-294. doi: 10.2478/enr-2022-0031.

31. Bozic I, Lavrnja I. Thiamine and benfotiamine: Focus on their therapeutic potential. *Heliyon*. 2023 Nov 7;9(11):e21839. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21839.

32. Sambon M, Wins P, Bettendorff L. Neuroprotective effects of thiamine and precursors with higher bioavailability: Focus on benfotiamine and dibenzoylthiamine. *Int J Mol Sci*. 2021 May 21;22(11):5418. doi: 10.3390/ijms22115418.

33. Choi M, Park S, Lee M. L-carnitine's effect on the biomarkers of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2020 Sep 12;12(9):2795. doi: 10.3390/nu12092795.

34. Al-Dhuayan IS. Biomedical role of L-carnitine in several organ systems, cellular tissues, and COVID-19. *Braz J Biol*. 2023 Jan 9;82:e267633. doi: 10.1590/1519-6984.267633.

35. Talenezhad N, Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, Mozafari-Khosravi H, Salehi-Abargouei A. Effects of L-carnitine supplementation on weight loss and body composition: A systematic review and meta-analysis of 37 randomized controlled clinical trials with dose-response analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Jun;37:9-23. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.03.008.

36. Askarpour M, Hadi A, Miraghajani M, Symonds ME, Sheikhi A, Ghaedi E. Beneficial effects of L-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: An updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2020 Jan;151:104554. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104554.

37. Keshani M, Alikiaii B, Askari G, Yahyapoor F, Ferns GA, Bagherniya M. The effects of L-carnitine supplementation on inflammatory factors, oxidative stress, and clinical outcomes in patients with sepsis admitted to the intensive care unit (ICU): Study protocol for a double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Trials*. 2022 Feb 22;23(1):170. doi: 10.1186/s13063-022-06077-3.

38. Virmani MA, Cirulli M. The role of L-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 28;23(5):2717. doi: 10.3390/ijms23052717.

39. Bellamine A, Pham TNQ, Jain J, et al. L-carnitine tartrate downregulates the ACE2 receptor and limits SARS-CoV-2 infection. *Nutrients*. 2021 Apr 14;13(4):1297. doi: 10.3390/nu13041297.

40. Lebda MA, Hashem AS, Taha NM, Mandour AEW, Edres HA. L-carnitine mitigates bisphenol A-induced hepatic toxicity via activation of Nrf2 and inhibition of pro-inflammatory cytokine gene expression in rats. *Vet. Arhiv*. 2020 Feb;90(1):57-68. doi: 10.24099/vet.arhiv.0438.

41. Elkomy A, Abdelhiee EY, Fadl SE, et al. L-carnitine mitigates oxidative stress and disorganization of cytoskeleton intermediate filaments in cisplatin-induced hepato-renal toxicity in rats. *Front Pharmacol*. 2020 Sep 29;11:574441. doi: 10.3389/fphar.2020.574441.

42. Kuna RS, Kumar A, Wessendorf-Rodriguez KA, et al. Inter-organelle cross-talk supports acetyl-coenzyme A homeostasis and lipogenesis under metabolic stress. *Sci Adv*. 2023 May 3;9(18):eadf0138. doi: 10.1126/sciadv.adf0138.

43. Magi S, Preziuso A, Piccirillo S, et al. The neuroprotective effect of L-carnitine against glyceraldehyde-induced metabolic impairment: Possible implications in Alzheimer's Disease. *Cells*. 2021 Aug 17;10(8):2109. doi: 10.3390/cells10082109.

44. Bigio B, Azam S, Mathé AA, Nasca C. The neuropsychopharmacology of acetyl-L-carnitine (LAC): basic, translational and therapeutic implications. *Discov Ment Health*. 2024 Jan 2;4(1):2. doi: 10.1007/s44192-023-00056-z.

45. da Silva LE, de Oliveira MP, da Silva MR, et al. L-carnitine and acetyl-L-carnitine: A possibility for treating alterations induced by obesity in the central nervous system. *Neurochem Res*. 2023 Nov;48(11):3316-3326. doi: 10.1007/s11064-023-04000-z.

46. Alzoubi KH, Shatnawi AF, Al-Qudah MA, Alfaqih MA. Vitamin C attenuates memory loss induced by post-traumatic stress like behavior in a rat model. *Behav Brain Res*. 2020 Feb 3;379:112350. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112350.

47. Nasca C, Bigio B, Lee FS, et al. Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Aug 21;115(34):8627-8632. doi: 10.1073/pnas.1801609115.

48. Post RM. Myriad of implications of acetyl-L-carnitine deficits in depression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Aug 21;115(34):8475-8477. doi: 10.1073/pnas.1811389115.

49. Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J Nutr Biochem*. 2018 Aug;58:1-16. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.02.012.

50. Jang H, Park K. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2020 Mar;39(3):765-773. doi: 10.1016/j.clnu.2019.03.032.

51. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, editor. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health*. New York: Nova Science Publishers; 2017: 79-154 pp.

52. Bäck M, Latini R. Metabolic syndrome cardiovascular risk prevention by omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur Heart J Open*. 2023 Nov 12;3(6):oead115. doi: 10.1093/ehjopen/oead115.

53. Bozzatello P, De Rosa ML, Rocca P, Bellino S. Effects of omega 3 fatty acids on main dimensions of psychopathology. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 21;21(17):6042. doi: 10.3390/ijms21176042.

54. Alquraan L, Alzoubi KH, Hammad H, Rababa'h SY, Mayyas F. Omega-3 fatty acids prevent post-traumatic stress disorder-induced memory impairment. *Biomolecules*. 2019 Mar 12;9(3):100. doi: 10.3390/biom9030100.

55. Gregório BM, De Souza DB, de Moraes Nascimento FA, Pereira LM, Fernandes-Santos C. The potential role of antioxidants in metabolic syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22(7):859-869. doi: 10.2174/1381612822666151209152352.

56. Kábelová A, Malinská H, Marková I, Hüttl M, Chyliková B, Šeda O. Quercetin supplementation alters adipose tissue and hepatic transcriptomes and ameliorates adiposity, dyslipidemia, and glucose intolerance in adult male rats. *Front Nutr*. 2022 Sep 29;9:952065. doi: 10.3389/fnut.2022.952065.

57. Sharebiani H, Mokaram M, Mirghani M, Fazeli B, Stanek A. The effects of antioxidant supplementation on the patho-

logic mechanisms of metabolic syndrome and cardiovascular disease development. *Nutrients*. 2024 May 27;16(11):1641. doi: 10.3390/nu16111641.

58. Hosseini A, Razavi BM, Banach M, Hosseinzadeh H. Quercetin and metabolic syndrome: A review. *Phytother Res*. 2021 Oct;35(10):5352-5364. doi: 10.1002/ptr.7144.

59. Gouveia HJCB, Urquiza-Martínez MV, Manhães-de-Castro R, et al. Effects of the treatment with flavonoids on metabolic syndrome components in humans: A systematic review focusing on mechanisms of action. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 28;23(15):8344. doi: 10.3390/ijms23158344.

60. Cruz KJC, de Oliveira ARS, Fontenelle LC, et al. Relationship between zinc, selenium, and magnesium status and markers of metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes. *Biol Trace Elem Res*. 2024 Aug;202(8):3449-3464. doi: 10.1007/s12011-023-03938-z.

61. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, et al. Magnesium status and stress: The vicious circle concept revisited. *Nutrients*. 2020 Nov 28;12(12):3672. doi: 10.3390/nu12123672.

62. Opanković A, Milovanović S, Radosavljević B, et al. Correlation of ionized magnesium with the parameters of oxidative stress as potential biomarkers in patients with anxiety and depression: A pilot study. *Dose Response*. 2022 Jul 21;20(3):15593258221116741. doi: 10.1177/15593258221116741.

63. Al-Oanzi ZH, Alenazy FO, Alhassan HH, et al. The role of vitamin D in reducing the risk of metabolic disturbances that cause cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 May 11;10(5):209. doi: 10.3390/jcdd10050209.

64. Ramasamy I. Vitamin D metabolism and guidelines for vitamin D supplementation. *Clin Biochem Rev*. 2020 Dec;41(3):103-126. doi: 10.33176/AACB-20-00006.

65. Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Apr 24;460(1):53-71. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.008.

66. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of vitamin D in the metabolic syndrome. *Nutrients*. 2021 Mar 3;13(3):830. doi: 10.3390/nu13030830.

67. Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. Vitamin D and depression: A critical appraisal of the evidence and future directions. *Indian J Psychol Med*. 2020 Jan 6;42(1):11-21. doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19.

68. Raise-Abdullahi P, Meamar M, Vafaei AA, et al. Hypothalamus and post-traumatic stress disorder: A review. *Brain Sci*. 2023 Jun 29;13(7):1010. doi: 10.3390/brainsci13071010.

69. Akpınar S, Karadağ MG. Is vitamin D important in anxiety or depression? What is the truth? *Curr Nutr Rep*. 2022 Dec;11(4):675-681. doi: 10.1007/s13668-022-00441-0.

70. Hung M, Birmingham WC, Ocampo M, Mohajeri A. The role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2023 Aug 11;15(16):3547. doi: 10.3390/nu15163547.

71. AlGhamdi SA. Effectiveness of vitamin D on neurological and mental disorders. *Diseases*. 2024 Jun 20;12(6):131. doi: 10.3390/diseases12060131.

72. Terock J, Hannemann A, Van der Auwera S, et al. Posttraumatic stress disorder is associated with reduced vitamin D levels and functional polymorphisms of the vitamin D binding-protein in a population-based sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Jan 10;96:109760. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109760.

73. Ye X, Zhou Q, Ren P, Xiang W, Xiao L. The synaptic and circuit functions of vitamin D in neurodevelopment disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023 Jul 3;19:1515-1530. doi: 10.2147/NDT.S407731.

74. Mirmiran P, Hosseini-Esfahani F, Esfandiar Z, Hosseinpour-Niazi S, Azizi F. Associations between dietary antioxidant intakes and cardiovascular disease. *Sci Rep*. 2022 Jan 27;12(1):1504. doi: 10.1038/s41598-022-05632-x.

75. Batista-Jorge GC, Barcala-Jorge AS, Lelis DF, et al. Resveratrol effects on metabolic syndrome features: A systematic review and meta-analysis. *Endocrines*. 2024 May;5(2):225-243. doi: 10.3390/endocrines5020016.

Отримано/Received 02.09.2024

Рецензовано/Revised 01.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 03.10.2024

Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Adrian Oliinyk, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Prosthetic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0002-0582-997X>

Yaroslav Pavlovskiy, MD, PhD, Assistant Professor of Surgery Department 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9574-5210>

Oleksandr Kruk, intern doctor, Municipal non-profit enterprise Lviv territorial medical union multidisciplinary clinical hospital of emergency and intensive care, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0000-7503-5249>

Alexandr Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

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. The article was prepared as part of the scholarship work of the Verkhovna Rada of Ukraine

Authors' contribution. Serhiyenko V.A. — concept and design, text writing, editing; Oliinyk A.Y., Kruk O.S. — text writing; Pavlovskiy Y.I. — literature analysis; Serhiyenko A.A. — literature analysis, text writing, editing.

V.A. Serhiyenko¹, A.Y. Oliinyk¹, Y.I. Pavlovskiy¹, O.S. Kruk², A.A. Serhiyenko¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv Territorial Medical Union "Multidisciplinary Clinical Hospital of Emergency and Intensive Care", Lviv, Ukraine

Posttraumatic stress disorder and metabolic syndrome: the role of some biofactors in treatment

Abstract. Post-traumatic stress disorder (PTSD) and metabolic syndrome (MetS) are often comorbidities and share neurobiological and clinical features. In particular, the results of meta-

analyses indicate a higher prevalence of MetS in patients with PTSD compared to the general population. At the same time, PTSD is also a known risk factor for MetS. The involvement of

common pathogenetic mechanisms characteristic of both conditions partially explains this coincidence. Insufficient intake and deficiency of certain biofactors, especially micronutrients (vitamins and essential minerals), are associated with an increased risk of MetS, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular diseases, and maintaining their physiological content in the body reduces this risk. Taking nutritional supplements with certain biofactors may help as an adjunct to conventional therapy to prevent and treat PTSD and, more often than not, MetS at the same time. This is because both conditions are linked to deficiencies in a number of biofactors. This review aims to discuss the role of several biofactors, including α -lipoic acid, vita-

min B₁/benfotiamine, L-carnitine and acetyl-L-carnitine, ω -3 polyunsaturated fatty acids, quercetin, magnesium, vitamins D and E, polyphenols, in the prevention and treatment of PTSD and MetS comorbidity, as well as to analyze new trends and future research directions. We conducted the search in databases such as Scopus, Science Direct (from Elsevier), PubMed, and MEDLINE. The keywords used were “post-traumatic stress disorder”, “metabolic syndrome”, and “biofactors”. We manually searched the bibliography of publications to identify research results that were not found during the online search.

Keywords: post-traumatic stress disorder; metabolic syndrome; biofactors; literature review

Увага, концентрація та обробка інформації після перенесеної травми головного мозку

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

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

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

Тяжкість травми головного мозку визначається за допомогою показників коматозного стану за шкалою Глазго (GCS), тривалості втрати свідомості (LOC) і

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

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

пам'яті, де вона детально аналізується, дозволяючи людині приймати рішення і планувати дії щодо цієї інформації.

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

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

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

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

на стимуляція (гТМС), транскраніальна фотобіомодуляційна терапія).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

У дослідженні Zhang et al. (2004) було продемонстровано, що після завершення лікування донепези-

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

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

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

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

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

Бромокриптин є дофамінергічним агоністом, який здійснює свої ефекти переважно через зв'язування D2-рецепторів (Whyte et al., 2008). Припускають, що дофамін є важливим нейромедіатором для префронтальної функції (McDowell et al., 1998). Агоністи дофаміну, такі як бромокриптин, використовувалися для лікування осіб з ЧМТ, які перебувають у мінімально притомному

стані (Passler & Riggs, 2001), а також для поліпшення когнітивних функцій в осіб з ЧМТ (Frenette et al., 2012).

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

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

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

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

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

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

У дослідженні Roop et al. (2020) оцінювалася ефективність і безпека Церебролізину в пацієнтів

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

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

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

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

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

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

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

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

Висновки ERA1: існують докази рівня 1a, що ривастигмін порівняно з плацебо не є ефективним для поліпшення концентрації уваги або швидкості обробки інформації після ЧМТ.

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

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

Висновки ERA1: існують докази рівня 1b, що амантадин не є ефективним для поліпшення уваги порівняно з плацебо після ЧМТ.

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

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

Висновки ERA1: існують докази рівня 4, що гіпербарична оксигенотерапія може поліпшити як увагу, так і швидкість обробки інформації після ЧМТ.

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

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

Висновки ERA1: існують докази рівня 1b, що декстроамфетамін не поліпшує увагу після ЧМТ.

Отже, на підставі всього вищевикладеного можна зробити такі висновки:

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

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

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

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

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

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

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

Attention, concentration and information processing after brain injury

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

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

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

УДК 616.831003.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1117>

Довбонос Т.А., Свистільник В.О., Крилова В.Ю., Симоненко Г.Г.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Нейродегенерації, що супроводжуються накопиченням заліза в головному мозку, особливості перебігу та підходи до лікування

Резюме. Нейродегенерації з накопиченням заліза в головному мозку (ННЗМ) становлять групу генетично детермінованих і клінічно неоднорідних форм прогресуючої неврологічної патології, пов'язаної з відкладанням заліза в базальних гангліях та інших структурах великого мозку, що, у свою чергу, призводить до порушення їх функцій. Захворювання може дебютувати і проявлятися як у дитячому, так і в дорослому віці. **Мета роботи:** привернути увагу лікарів до важливості своєчасної діагностики нейродегенеративних захворювань, які проявляються порушеннями рухової активності і аномальним накопиченням заліза в різних структурах мозку. У клінічній картині ННЗМ переважають рухові розлади, здебільшого поєднання паркінсонізму, дистонії, пірамідної недостатності й атаксії. Ділянки відкладання заліза виявляються на МРТ як білатеральні гіподенсивні зони, у центрі яких у багатьох випадках визначаються гіперденсивні вогнища, ймовірно, за рахунок гліозу переважно в ділянці блідих куль (симптом «око тигра»). Типові нейровізуалізаційні ознаки дозволяють з високою ймовірністю встановити попередній діагноз ННЗМ за наявності, а іноді й до виникнення клінічних проявів захворювання, скорочуючи час та витрати на додаткові дослідження. У роботі описаний клінічний випадок ННЗМ, асоційованої з білком мітохондріальної мембрани, а також висвітлені новітні дані про клінічні прояви, діагностику та сучасний менеджмент такої патології. Продemonстровано можливість і важливість сучасної діагностики і терапії в дитячому віці. Генетичне обстеження залишається вирішальним для верифікації спадково-дегенеративного захворювання та визначення його форми. Аналіз літературних даних і результати власних спостережень підтверджують важливість наведених основних напрямків доступного симптоматичного лікування, а також підходи до патогенетичної терапії, які ще потребують подальших клінічних випробувань. Наведене клінічне спостереження та проведений аналіз даних літератури з проблеми ННЗМ відображають доцільність пошуку у хворих з руховими (екстрапірамідними, пірамідними, координаторними) розладами характерних нейровізуалізаційних патернів з подальшою верифікацією діагнозу шляхом молекулярно-генетичного дослідження.

Ключові слова: нейродегенерації; патологія рухової активності; накопичення заліза в мозку; білок мітохондріальної мембрани; мутація C19orf12

Дебют клінічних симптомів з рухових порушень є частою причиною звернень пацієнтів усіх вікових категорій до лікарів-неврологів, що нерідко потребує проведення широкого диференціально-діагностичного пошуку, включно з низкою хвороб, які є вродженою патологією нервової системи. У сучасній націо-

нальній фаховій літературі зустрічаються лише окремі повідомлення про клінічні випадки верифікованих орфанних неврологічних захворювань з аналізом їх етіопатогенезу, особливостей клінічної маніфестації, діагностичних можливостей та менеджменту [1–5]. Ця робота присвячена проблемі нейродегенерацій з на-

копиченням заліза у мозку (ННЗМ; Neurodegeneration with brain iron accumulation — NBIA), що належать до спадкових хвороб метаболізму і включають низку нейродегенерацій з аномальним відкладанням заліза переважно в ділянках базальних гангліїв та інших мозкових структурах, відповідальних за регуляцію рухової активності людини [6]. Захворювання діагностується в 1–3 випадках на 1 млн і, як правило, спричинене моногенною мутацією з автосомно-рецесивним типом успадкування. Однак вважається, що у майже 40 % випадків ННЗМ патологічний ген може залишатися не визначеним.

Серед розшифрованих патогенетичних механізмів ННЗМ є лише дві форми, спричинені прямим порушенням метаболізму заліза: аномаліями легкого ланцюга феритину (FTL) і церулоплазмину (CP). У більшості варіантів ННЗМ виявляють генетично спричинені розлади метаболізму ліпідів, порушення регуляції функцій мітохондрій та лізосом, а також патологію процесів автофагії. Найчастіше ННЗМ пов'язані з порушенням синтезом пантотенаткінази (PKAN), фосфоліпази A2 (PLAN), мітохондріального білка (MPAN) і бета-пропелера (BPAN) [7]. Однією з провідних теорій розвитку ННЗМ є концепція мітохондріальної дисфункції, оскільки низка визначених патологічних генів у хворих на ННЗМ (PANK2, PLA2G6, C19orf12, FTL) кодують саме мітохондріальні білки.

Найбільш відомим клінічним варіантом ННЗМ є пантотенаткіназа-асоційована нейродегенерація (Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN), або хвороба Галлервордена — Шпатца, ННЗМ-1) [8, 9]. Ця найчастіша форма ННЗМ (35–55 % випадків) була вперше описана у 1922 р. Визначений у 2001 році ген PANK2 розташований у хромосомному локусі 20p13–p12.3, пов'язаний з початковим етапом регуляції біосинтезу коензиму А шляхом кодування пантотенаткінази 2, що каталізує фосфорилування пантотенату (вітаміну B₅) у фосфопантотенат, який, у свою чергу, зв'язує цистеїн. Вважається, що самоокиснення цистеїну у присутності заліза супроводжується виділенням вільних радикалів, дисфункцією мітохондрій та оксидантним стресом [9]. Зворотна кореляція між рівнем коензиму А й вираженістю апоптозу підтверджує роль індукованого залізом перекисного окиснення ліпідів у пошкодженні нейронів ЦНС у хворих на ННЗМ-1 [10]. Описані 130 мутації у всіх 7 екзонах гена з переважанням міссенс- і нонсенс-мутації, а також дрібні і великі делеції, дуплікації, мутації сайтів сплайсингу. У третині випадків визначаються дві міссенс-мутації: c.1261G>A (p.Gly411Arg) та c.1283C>T (p.Thr418 Met).

«Класична» клінічна картина, яка спостерігається у близько 90 %, характеризується початком на першому-другому десятилітті (а саме у віці 5–7 років) й переважно проявляється екстрапірамідними (іноді леводопачутливими) та пірамідними розладами, дизартрією, когнітивними порушеннями, патологією зору (пігментна ретинопатія, атрофія диска зорового нерва). Іноді розвивається атаксія, в деяких випадках — периферич-

на полінейропатія. Захворювання швидко прогресує і призводить до втрати функції ходьби через 10–15 років. Для атипових пізніх та «проміжних» форм властивий початок у віці 20–30 років й пізніше, дебют зі змінами психіки, з наступною появою рухових (паркінсонізм) і інколи з проявом зорових порушень. Важливим діагностичним маркером ННЗМ-1 є формування специфічного нейровізуалізаційного патерну, так званого симптому «око тигра» на МРТ головного мозку — гіперінтенсивний сигнал у центрі гіпоінтенсивного вогнища в ділянці білих куль [11, 12].

У 20 % випадків ННЗМ виявляють нейродегенерацію, асоційовану з фосфоліпазою A2 групи 6 (PLAN — PLA2G6-Associated Neurodegeneration, ННЗМ-2). Її розвиток пов'язують з визначеними у 2006 році мутаціями гена PLA2G6, який містить 19 екзонів і кодує білок-ініціатор синтезу вільних жирних кислот і лізофосфоліпідів. Наразі зареєстровано більше ніж 100 мутацій, серед яких у 75 % випадків виявляють міссенс-, нонсенс-мутації, в інших випадках — малі і великі делеції, мутації сайтів сплайсингу; частих мутацій немає. Клінічна маніфестація ННЗМ-2 характеризується раннім початком з прогресуючим розвитком атаксії у поєднанні зі спастичністю на тлі вираженої аксіальної гіпотонії, втрати психомоторних навичок, атрофії дисків зорових нервів, втрати зору, іноді епілепсії та летальними наслідками протягом першого десятиліття життя.

У 2009 р. доведена роль гена PLA2G6 в генезі синдрому дистонії-паркінсонізму (паркінсонізм-14), який частіше дебютує у віці 20–30 років, швидко прогресує, характеризується патоморфологічними змінами з появою тілець Леві і клінічними проявами у вигляді паркінсонізму, дистонії, пірамідних, окорухових, когнітивних і психічних розладів. Нейровізуалізаційною відмінністю цього різновиду ННЗМ є наявність МР-ознаки накопичення заліза у білих кулях без гіперденсивних ділянок у центрі, а також ознаки атрофії мозочка та лобно-скроневої ділянки головного мозку.

У 2001 році з'явилися перші повідомлення про практично єдину форму з автосомно-домінантним типом успадкування, яку діагностують у менш ніж в 1 % випадків й яка отримала назву ННЗМ-3, або нейроферитинопатія. Слід зазначити, що описані поодинокі випадки домінантного типу успадкування і для інших форм ННМЗ як атипові. Ген FTL кодує білок легкого ланцюга феритину, може зазнавати 7 мутацій (6 різних вставок в екзоні 4 і міссенс-мутація в екзоні 3), пенетрантність яких повна. З огляду на тип успадкування середній вік дебюту становить близько 40 років (переважно у діапазоні 15–65 років). У клінічній картині ННЗМ-3 переважають екстрапірамідні розлади за типом хореїчного гіперкінезу, дистонії, брадикінезії, оролінгвальної дискінезії, дизартрія, дисфонія, менше виражені пірамідні та координаційні порушення, спостерігається емоційна лабільність та рання легка когнітивна недостатність. Вагому діагностичну цінність можуть мати зміни на МРТ, які значною мірою передують клінічним симптомам, а також знижений рівень

феритину в сироватці у чоловіків і в постменопаузі у жінок. Відомий також варіант автосомно-домінантної гіперферитинемії з катарактою. Типові для більшості ННЗМ МРТ-ознаки відкладення заліза у вигляді гіпо-сигналу у разі нейроферитинопатії спостерігаються не тільки у ділянці білих куль, але й у середньому мозку, чорній субстанції, лушпині і зубчастих ядрах, хвостатих ядрах, таламусі, поєднуючись з атрофією мозочка і середнього мозку; на пізніх стадіях також виявляють кістозні зміни у базальних гангліях, двосторонній некроз білої кулі й атрофію кори великого мозку.

Нейродегенерація, асоційована із білком мітохондріальної мембрани (mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration — MPAN; ННЗМ-4), — це ще одна форма агресивної нейродегенерації з вираженим накопиченням заліза в мозку пацієнтів, що зустрічається у 3–4 % випадків ННЗМ, вперше описана у 2011 році. Захворювання спричиняють мутації гена C19orf12, який належить до генів відкритої рамки зчитування (open reading frame). Кодований цим геном білок виявляють у мітохондріальній мембрані клітин мозку, крові, адипоцитів. Він бере участь у біогенезі жирних кислот і в розпаді низки амінокислот. Описано 28 різних мутацій C19orf12 [13, 14].

ННЗМ-4, пов'язана з геном C19orf12, була вперше виявлена у групі пацієнтів у Східній Європі (Польща) [15]. Глобальна поширеність оцінюється у менше ніж 1 на 1 мільйон людей, що становить усього близько со-

тні осіб. Клінічні ознаки MPAN включають дистонію, паркінсонізм, спастичність і психологічні проблеми, як-от тривога, депресія, неуважність, галюцинації та гіперактивність [16, 17]. Початок зазвичай припадає на перше або друге десятиліття (у середньому близько 9 років). Також є окремі повідомлення про випадки дебюту у дорослому віці (у 20–30 років), що здебільшого проявляється психозом і деменцією [15, 18].

Порівняно з іншими різновидами, а саме найпоширенішою формою ННЗМ, MPAN відрізняється від типової PKAN пізнішим початком, повільнішим перебігом, менш вираженими порушеннями інтелекту і психіки, а також переважанням пірамідних симптомів над екстрапірамідними. Несподіваною знахідкою виявилася досить висока частота аксональної полінейропатії, зафіксованої під час проведення електронейроміографії. Вважається, що тяжкість захворювання та прогресування MPAN загалом подібні або легші, ніж PKAN, але даних про це все ще бракує через відсутність великих когорт пацієнтів для статистично вірогідної оцінки. Є також повідомлення про випадки збереженої рухової активності у хворих на ННЗМ-4 після двох десятиліть від появи перших симптомів захворювання.

Серед особливих фенотипів ННЗМ-4 описані випадки початку з атрофії зорових нервів, що призводила до амаврозу; пізнього початку (25–29 років) зі швидким прогресуванням; підвищення рівня креатинінфосфокі-

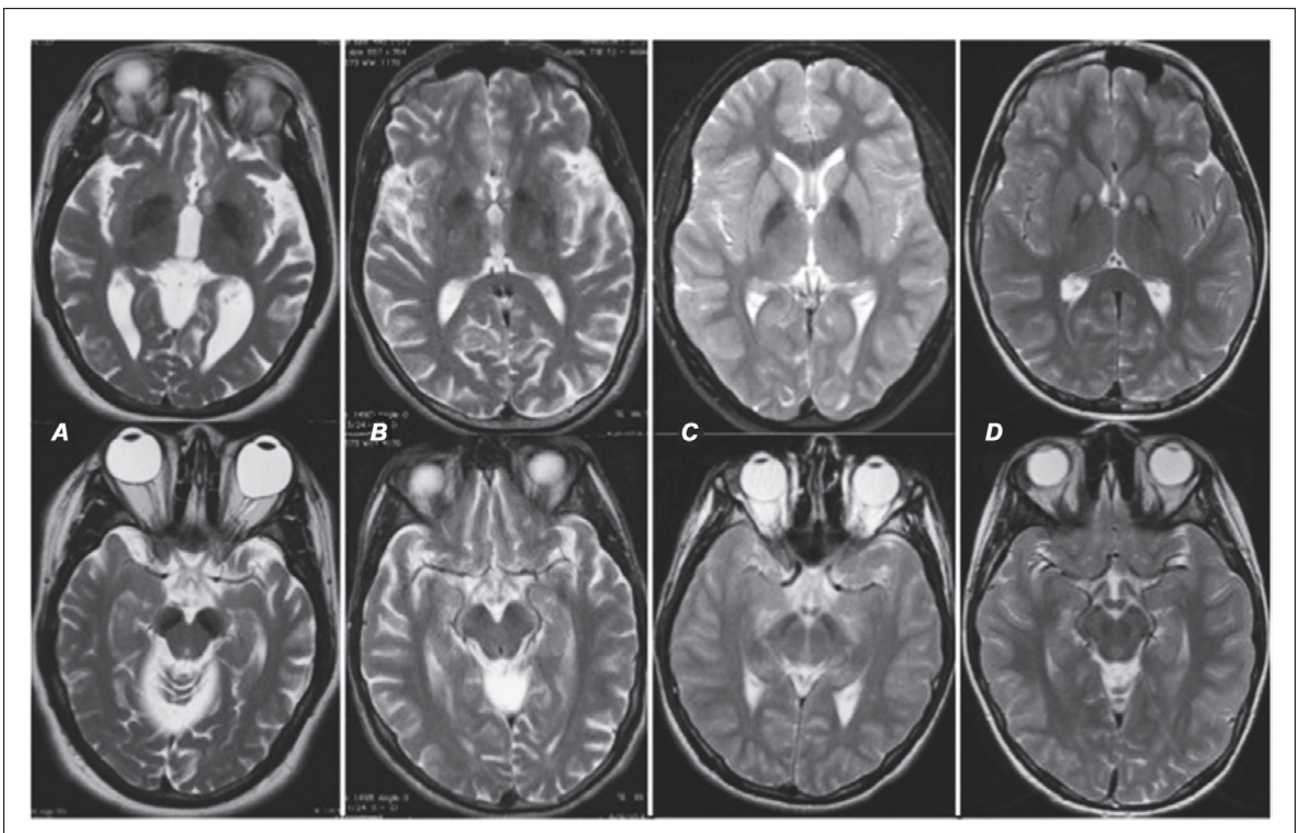


Рисунок 1. МРТ, аксіальне T2-зважене зображення білої кулі (верхній ряд) і чорної субстанції (нижній ряд) у випадках ННЗМ: А) BPAN; В) PLAN; С) MPAN; D) PKAN (https://www.researchgate.net/figure/MRI-of-the-globus-pallidus-and-substantia-nigra-in-four-main-forms-of-NBIA-Axial-T2_fig4_236921486) [23]

нази без інших симптомів міопатії; тяжкої аксональної полінейропатії (в інших випадках — субклінічної), проявів ураження центральних і периферичних мотонейронів (подібного до ювенільного бічного аміотрофічного склерозу) без екстрапірамідних розладів [19, 20].

Деякими авторами висловлюється припущення про можливу роль гена C19orf12 не тільки як етіологічного чинника ННЗМ-4, але й як предиктора «звичайного» паркінсонізму й інших альфа-синуклеїнопатій [21].

Властиві МРAN зміни на МРТ здебільшого містять двобічні вогнища гіпоінтенсивності в білій кулі і часто в чорній субстанції. Симптом «ока тигра» вважається нехарактерним, оскільки переважно відсутні зони підвищеної щільності в центрі гіподенсивних ділянок (рис. 1). Іноді спостерігається атрофія кори великих півкуль і мозочка. Структурні зміни мозку часто з'являються після клінічної маніфестації і можуть тривало залишатися без динаміки [22].

Наразі в розроблених підходах до менеджменту ННЗМ специфічне лікування відсутнє. У клінічних випробуваннях було продемонстровано потенційні можливості хелаторів заліза, як-от дефероксамін, десферазирокс і деферипрон. З огляду на підвищення клітинного заліза не лише у разі ННЗМ, але й при інших нейродегенеративних захворюваннях дефероксамін було досліджено для лікування РКАН, хвороби Альцгеймера і хвороби Паркінсона. Однак, незважаючи на обнадійливі результати щодо зменшення інтрацеребрального накопичення заліза й уповільнення прогресування захворювання, отримані неоднозначні дані щодо регресу клінічних симптомів та виявлена дозозалежна токсичність препарату [24, 25]. Припускається, що негативними прогностичними факторами для застосування хелатів заліза можуть бути ранній вік і виражені необоротні зміни мозку на момент початку терапії [26]. Науковці працюють над розробкою нових засобів хелатування заліза, які краще долатимуть гематоенцефалічний бар'єр і не матимуть інших недоліків раніше випробуваних хелатів. Інтраназальні препарати вважаються привабливою лікарською формою для проведення хелатної терапії в обхід гематоенцефалічного бар'єра. Можливо, більш перспективним напрямком виявиться генна терапія ННЗМ з огляду на можливості її впливу на причинно-наслідкові зв'язки захворювання.

З огляду на широкий спектр клінічних симптомів та обмеженість наявного патогенетичного лікування хворі на ННЗМ потребують тієї або іншої симптоматичної терапії. Для зменшення екстрапірамідних розладів призначають бромкриптин або леводопу і карбидопу, препарати бензодіазепінового ряду, інтратекальний або пероральний баклофен у помірних дозах. У разі вираженого гіпертонусу використовують внутрішньом'язове введення ботулінічного токсину, за наявності судом — вальпроати і бензодіазепіни; у хворих з деменцією — мемантин, ривастигмін, ронепезил; при гіперсаливації — метскополаміну бромід. Для зниження оксидантного стресу можуть застосовуватися вітаміни А, Е, групи В, коензим Q10, L-карнітин, холін. Серед нейрохірургічних методів лікування може

проводитись палідотомія і таламотомія шляхом руйнування (абляції) білих півкуль і таламусів, а також глибока стимуляція мозку.

У 2010 році з метою поліпшення клінічної допомоги, координації дослідницької діяльності та підвищення обізнаності щодо ультраорфанної нейродегенерації група клініцистів і дослідників ННЗМ, галузевих партнерів і адвокатів пацієнтів із шести європейських країн, Канади та США об'єдналися для створення спільної ініціативи TIRCON (Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration — лікування ННЗМ у дитячому віці) [27].

Клінічний випадок

Пацієнтка Г., дитина 2010 року народження, звернулася зі скаргами на слабкість у ногах, порушення ходи, зниження фізичної активності, труднощі з виконанням фізичних вправ і тривалої ходьби, тремтіння пальців рук. Зі слів батьків, стала менш уважною і зацікавленою в навчанні, має неспокійний сон, бруксизм, порушення чіткості зору. Описані скарги виникли поступово, без видимої причини. Сімейний анамнез не обтяжений, в родині хворих з руховими порушеннями не було. Перинатальний анамнез, руховий і мовленнєвий розвиток дитини — без особливостей.

У неврологічному статусі: мовний контакт активний, побудова речень грамотна і логічна, однак відзначається емоційна лабільність; черепна іннервація без патології; рефлеksi орального автоматизму відсутні, сила м'язів рук — 5 балів, ніг — 4 бали, гіперрефлексія глибоких рефлексів на кінцівках, позитивний патологічний рефлекс Бабінського білатерально; чутливість збережена; координаторні проби в руках виконує нечітко, з інтенційним тремором; функцію тазових органів контролює; хода паретико-атактична з опорою більше на передні відділи стопи та пальці.

Під час офтальмологічного огляду виявлені атрофічні зміни дисків зорових нервів обох очей.

У загальноклінічному аналізі крові, сечі, біохімічному аналізі крові патологічних змін не виявлено.

На МРТ ГМ спостерігається симетричне зниження інтенсивності МР-сигналу в T2-, FLAIR-режимі сканування, особливо на SWI-зображеннях від білих шарів та чорної субстанції. На електроміографії визначено збереження швидкості проведення по периферичних нервах, без ознак полінейропатії та грубих блоків проведення, показники потенціалу рухової одиниці змінені переважно за вторинним міопатичним типом, з вираженою спонтанною активністю у вигляді потенціалів гострих хвиль та потенціалів фібриляцій, зареєстровано поодинокі змінені потенціали рухових одиниць за центральним типом. Найбільш характерно для первинних метаболічних порушень із залученням м'язового волокна та ЦНС.

У результаті молекулярно-генетичного тестування був виявлений патогенний варіант гена C19orf12 c.204_214del11 (Gly69ArgfsX10) у гомозиготному стані.

Аналізуючи результати обстежень пацієнтки і зіставляючи їх з даними літератури, важливо сказати, що

ретинопатія часто діагностується на початку ННЗМ у разі проведення електроретинограми. Першим клінічним проявом дегенерації сітківки може бути нікталопія (нічна сліпота) з прогресивною втратою периферійних полів зору. Офтальмологічні зміни супроводжуються порушеннями конвергенції, сакадичними рухами очей (зокрема, вертикальні гіперметричні сакади та квадратні осциляції (square wave jerks)).

Отримані результати генетичного обстеження, а саме виявлена мутація Gly69ArgfsX10 являє делецію 11 пар нуклеотидів із зсувом рамки зчитування з утворенням передчасного стоп-кодону і аномальної довжини молекули білка.

Отже, результати проведеного обстеження пацієнтки підтверджують думку про те, що у разі підозри на ННЗМ та з огляду на їх гетерогенність доцільно проводити ідентифікацію патогенного варіанта гена з використанням мультигенної панелі і комплексного екзомного або геномного тестування. Це особливо доцільно за відсутності МР-ознак повного симптому «ока тигра», типового більше для ННЗМ-1. Як уже зазначалось

вище, МР-ознаки накопичення заліза у блідих кулях (гіподенсивні вогнища) без гіперденсивних ділянок в Т2-зваженому режимі частіше зустрічаються у випадках ННЗМ-2 та ННЗМ-4.

Висновки

Представлений нами аналіз літературних джерел і клінічний випадок верифікованої ННЗМ-4, асоційованої з мутацією гена C19orf12, підтверджують можливість дебюту нейродегенерації з накопиченнями заліза не тільки в дорослому, але і в дитячому віці. Результати власного спостереження рідкісного генетично детермінованого нейродегенеративного захворювання в зіставленні з даними літератури дозволяють стверджувати, що попередній діагноз ННЗМ ґрунтується на виявленні поєднання екстрапірамідних, пірамідних, координаторних, когнітивних і зорових порушень, а також наявності типових патологічних патернів на МРТ головного мозку. Генетичне обстеження залишається вирішальним для верифікації ННЗМ та визначення її форми. Потенційна патогенетична роль феритинопа-

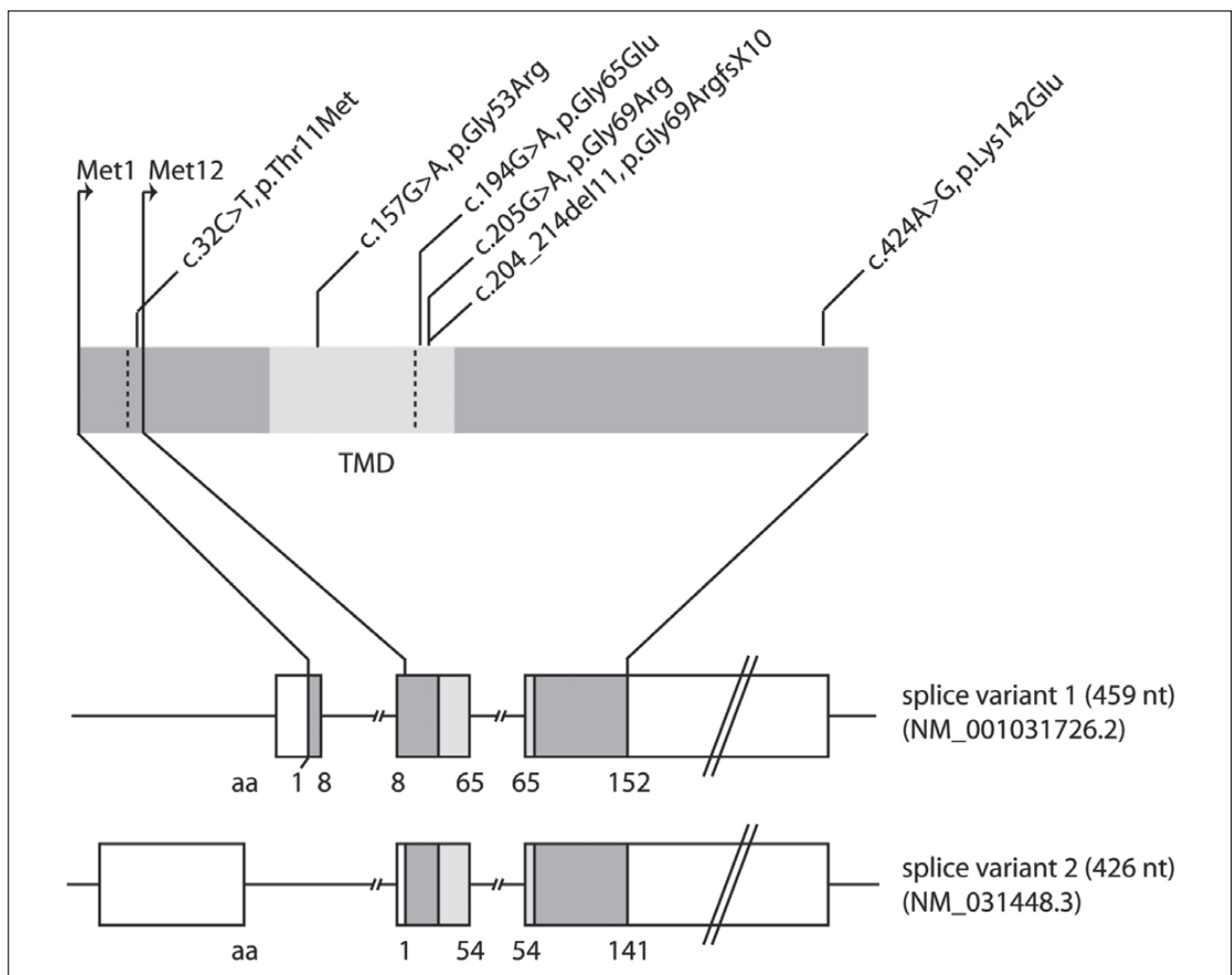


Рисунок 2. Структура гена двох ізоформ C19orf12 з ідентифікованими мутаціями. Прогнозований трансмембранний домен позначено світло-сірим кольором (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929711003971#fig2>) [29]

тії у виникненні паркінсонізму, хвороби Альцгеймера, атаксії Фрідрейха, дентато-рубро-палідо-люїсової дегенерації тощо, а також клінічна спорідненість за екстрапірамідними або атактичними проявами цих нейродегенеративних захворювань і ННЗМ вказують на подібність механізмів їх розвитку, що може сприяти розробці спільних терапевтичних підходів.

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

Внесок авторів. Довбонос Т.А. — концепція та дизайн, набір матеріалу, написання тексту; Свистільник В.О., Крилова В.Ю. — концепція та дизайн, редагування; Симоненко Г.Г. — набір матеріалу, написання тексту.

Список літератури

1. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Сілаєва Л.Ю., Берегела О.В., Мироняк Л.А. Пантотенаткіназа-асоційована нейродегенерація (хвороба Галлервордена-Шпатца): клінічні аспекти, діагностика, лікування (огляд літератури та власні дані). *Запорізький мед. журн.* 2021. 23. 5(128). 715-722. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.222677.
2. Marchuk M, Makukh H, Semeryak O, Sharhorodska Y. Sarcotubular myopathy due to novel TRIM32 mutation in Association with Multiple Sclerosis Brain Sciences. 2021;11(8):1020. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081020>.
3. Стеценко Т.І., Коноплянко Т.В. Хвороба Галлервордена-Шпатца. Сучасний погляд на етіологію, патогенез і клініку у дітей та дорослих. *Сучасна педіатрія*. 2013. 3. 147-150.
4. Трищинська М.А., Свистільник В.О. Клінічний випадок синдрому сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією гена PRRT2. *Запорізький медичний журнал*. 2019. 21. 6(117). 853-859. doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186722.
5. Dorosh OI, Bodak KhI, Kozak YaR, Dubey LYa, Dworniak OW, Tsybalyuk-Voloshyn IP, Dushar MI. Neurodegenerative disease with accumulation of iron in the brain in a child with hemophilia A complicated by inhibitory antibodies. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022;8(128): 68-79. doi: 10.15574/SP.2022.128.68.
6. Romano N, Baiardi G, Pinto VM, Quintino S, Ganesin B, Sasso R, et al. Long-Term Neuroradiological and Clinical Evaluation of NBIA Patients Treated with a Deferiprone Based Iron-Chelation Therapy. *J Clin Med*. 2022;3;11(15):4524. doi: 10.3390/jcm11154524.
7. Marupudi N, Xiong MP. Genetic Targets and Applications of Iron Chelators for Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *ACS Bio Med Chem Au*. 2024;11;4(3):119-130. doi: 10.1021/acsbiochemau.3c00066.
8. Chang X, Zhang J, Jiang Y, Wang J, Wu Y. Natural history and genotype-phenotype correlation of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2020;26(7):754-761. <https://doi.org/10.1111/cns.13294>.
9. Bokhari M, Zulfiqar H, Bokhari SR. Hallervorden-Spatz Disease. *StatPearls*. 2021. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/22494>.
10. Hinarejos I, Machuca-Arellano C, Sancho P, Espinós C. Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuroinflammation in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA). *Antioxidants*. 2020;9:1020. doi: 10.3390/antiox9101020.
11. Lehericy S, Roze E, Goizet C, Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Opin Neurol*. 2020;33:462-473. doi: 10.1097/WCO.0000000000000844.
12. Roa-Sanchez P, Bido P, Oviedo J, Huppertz HJ, Speckter H, Stoeter P. Changes in Cerebral Gray and White Matter in Patients with Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration: A Long-Term Magnetic Resonance Imaging Follow-Up Study. *J Mov. Disord*. 2021;14:148-152. <https://doi.org/10.14802/jmd.20102>.
13. Incecik F, Herguner O, Bisgin A. Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration: A Case Series of Six Children. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2020;23(6):802-804. doi: 10.4103/aian.aian_268_19.
14. Shao C, Zhu J, Ma X, Siedlak SL, Cohen ML, Lerner A, Wang W. C19orf12 ablation causes ferroptosis in mitochondrial membrane protein-associated with neurodegeneration. *Free Radical Biology and Medicine*. 2022;182:23-33. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.006>.
15. Hartig M, Prokisch H, Meitinger T, Klopstock T. Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN). *Int Rev Neurobiol*. 2013;110:73-84. doi: 10.1016/B978-0-12-410502-7.00004-1.
16. Ramesh R, Deenadayalu A, Bhattacharjee S, Paramanandam V. C19orf12 mutation causing mitochondrial membrane-protein Associated Neurodegeneration masquerading as spastic paraplegia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;89:146-7.
17. Kola S, Meka Sai SL, Fathima ST, Wahed A, Kandadai RM, Borgohain R. Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration (MPAN): Two Phenotypes-Dystonia and Spastic Paraparesis. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2022;25(6):1200-1202. doi: 10.4103/aian.aian_658_22.
18. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:293-305. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1.
19. Hogarth P, Gregory A, Kruer MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, et al. New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology*. 2013;80:268-75. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827e07be.
20. Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *J Mov Disord*. 2015;8:1-13. doi: 10.14802/jmd.14034.
21. Lee JH, Yun JY, Gregory A, Hogarth P, Hayflick SJ. Brain MRI pattern recognition in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Front Neurol*. 2020;11:1024. doi: 10.3389/fneur.2020.01024.
22. Lee JH, Lee MS. Brain iron accumulation in atypical parkinsonian syndromes: in vivo MRI evidences for distinctive patterns. *Front Neurol*. 2019;10:74. doi: 10.3389/fneur.2019.00074.
23. Hayflick SJ, Kruer MC, Gregory A, Haack TB, Kurian MA, Houlden HH, et al. β -Propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1708-17. doi: 10.1093/brain/awt095.
24. Bagwe-Parab S, Kaur G. Molecular targets and therapeutic interventions for iron induced neurodegeneration. *Brain Res. Bull*. 2020;156:1-9. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.12.011.
25. Iankova V, Karin I, Klopstock T, Schneider SA. Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. *Front Neurol*. 2021;15:12:629414. doi: 10.3389/fneur.2021.629414.

26. Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, Fradette C, et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2019;18:631-42. 10.1016/S1474-4422(19)30142-5.

27. Karin I, Büchner B, Gauzy F, Klucken A, Klopstock T. Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration (TIRCON)-An International Network on Care and Research for Patients With Neurodegeneration With Brain Iron Accumula-

tion (NBIA). *Front Neurol.* 2021;22;12:642228. doi: 10.3389/fneur.2021.642228.

28. Hartig M, Iuso A, Haack T, et al. Absence of an Orphan Mitochondrial Protein, C19orf12, Causes a Distinct Clinical Subtype of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation, *The American Journal of Human Genetics*, 2011;89(4):543-550. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.007>.

Отримано/Received 03.09.2024

Рецензовано/Revised 08.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2024 ■

Information about authors

Tetiana Dovbonos, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tetanatdovbonos@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1905-8662>

Victoria O. Svystilnyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Wrachsva@gmail.com; 0000-0001-8547-8182

Victoria Krylova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Viktoriya.Krylova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3029-3663>

Simonenko G., PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ggsimonenko35@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5791-440X>

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. Dovbonos T.A. — concept and design, collection of material, writing the text; Svystilnyk V.O., Krylova V.Yu. — concept and design, editing; Simonenko G.G. — collection of material, writing the text.

T.A. Dovbonos, V.O. Svystilnyk, V.Yu. Krylova, G.G. Simonenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Neurodegeneration with iron accumulation in the brain, peculiarities of course and approach to treatment

Abstract. Neurodegenerations with brain iron accumulation (NBIA) constitute a group of genetically determined and clinically heterogeneous forms of progressive neurological pathology associated with the accumulation of iron in the basal ganglia and other structures of the brain, which, in turn, causes their dysfunction. Both childhood and adulthood onset of the disease is possible. Objective: to draw the attention of doctors to the importance of timely diagnosis of neurodegenerative diseases, which are manifested by movement disorders and abnormal accumulation of iron in various structures of the brain. Movement disorders, mostly a combination of parkinsonism, dystonia, pyramidal insufficiency and ataxia, are dominant in the clinical picture of NBIA. Areas of iron deposition are detected on magnetic resonance imaging as bilateral hypodense zones, in the center of which hyperdense foci are determined in many cases, probably due to the gliosis, mainly in the area of the globus pallidus (eye-of-the-tiger sign). Typical neuroimaging signs help make a preliminary diagnosis of NBIA with a high probability, in the presence and sometimes even before the appearance of clinical manifestations of the disease, reducing costs and time for

additional research. The paper describes a clinical case of NBIA associated with the protein of the mitochondrial membrane, and also highlights the latest data on clinical manifestations, diagnosis and modern management of this pathology. The possibility and importance of modern diagnosis and therapy in childhood have been demonstrated. Genetic examination remains crucial for the verification of the hereditary degenerative disease and determination of its form. The analysis of literature data and the results of own observations confirm the importance of the given main directions of available symptomatic treatment, as well as approaches to pathogenetic therapy, which still require further clinical trials. The given clinical observation and the analysis of literature data on the problem of NBIA reflect the expediency of searching for characteristic neuroimaging patterns in patients with motor (extrapyramidal, pyramidal, coordination) disorders with further verification of the diagnosis by means of molecular genetic research.

Keywords: neurodegeneration; movement disorders; iron accumulation in brain; mitochondrial membrane protein; C19orf12 mutation

УДК 616.833:159.937:355.48-058.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1118>Матяш М.М.¹, Луньов В.Є.¹, Прудка Л.М.¹, Руденко Я.В.², Прінц В.А.²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Інститут психології імені Г.С. Костюка НАПН України, м. Київ, Україна

Нейропсихологія синдрому хронічної втоми в цивільного населення в умовах війни

Резюме. У цьому дослідженні вивчається вплив хронічної втоми на когнітивне, нейрокогнітивне і психічне функціонування в цивільних осіб, які живуть в Україні в умовах тривалого стресу, спричиненого теперішньою війною. У дослідженні взяли участь 487 осіб віком від 27 до 38 років, серед яких 63 % — жінки та 37 % — чоловіки. Для вимірювання рівня втоми використовувалась шкала оцінки втоми (FAS-10), водночас когнітивна активність, пасивна нейрокогнітивна активність і психічні здібності оцінювались за допомогою трьох валідованих шкал, які дають змогу проаналізувати критичні аспекти психічного функціонування. У нашому дослідженні кореляційний аналіз виявив важливі гендерні відмінності. У жінок найсильніший зв'язок спостерігався між втомою і психічними здібностями. Жінки з вищим рівнем втоми також демонстрували зниження когнітивних здібностей. Слабший, проте значущий зв'язок був виявлений між втомою і пасивною нейрокогнітивною активністю, що свідчить про те, що пасивні когнітивні процеси, зокрема самоаналіз, дещо менше піддаються впливу втоми. У чоловіків спостерігалась схожа картина, втім, з дещо іншими акцентами. Кореляція між втомою і когнітивною активністю була помірною, і це вказує на те, що когнітивні показники чоловіків знижуються зі зростанням втоми, але не так сильно, як у жінок. Зв'язок між втомою і пасивною нейрокогнітивною активністю був сильнішим, ніж у жінок. Ці результати узгоджуються з попередніми дослідженнями щодо різного впливу втоми і стресу на когнітивні та психічні функції, особливо у постраждалих від конфлікту людей. Теорії нейропсихологічної реакції на тривалу травму припускають, що мережа пасивного режиму (DMN), яка відповідає за пасивні когнітивні процеси, є дуже чутливою до стресу і втоми, особливо у чоловіків, тоді як жінки, як правило, відчувають більш значні порушення в лобно-тім'яній мережі (FPN), яка підтримує виконавчу діяльність й емоційну регуляцію. Ці висновки підкреслюють необхідність гендерно-чутливих терапевтичних втручань. Наші висновки свідчать про те, що заходи з подолання втоми повинні бути адаптовані до унікальних потреб чоловіків і жінок, з акцентом на поліпшенні психічної стійкості та когнітивних функцій. Для жінок будуть доречними втручання, спрямовані на емоційну регуляцію й управління стресом, тоді як чоловіки можуть потребувати допомоги у підтриманні пасивного когнітивного функціонування та рефлексивного мислення. Майбутні дослідження повинні вивчити нейробіологічні механізми, що лежать в основі цих гендерних особливостей, щоб розробити більш ефективні терапевтичні стратегії для груп населення, які відчувають хронічну втому в умовах високого рівня стресу.

Ключові слова: нейропсихологія; хронічна втома; когнітивна активність; пасивна нейрокогнітивна активність; психічні здібності; гендер; війна; стрес; травма

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

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

Для кореспонденції: Луньов Віталій Євгенійович, кандидат психологічних наук, доцент кафедри загальної і медичної психології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: lunyov_vitaliy@ukr.net; тел.: +380 (68) 865-06-13

For correspondence: Lunov Vitaliy, PhD in Psychology, Associate Professor of the Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: lunyov_vitaliy@ukr.net; tel.: +380 (68) 865-06-13

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

Вступ

Синдром хронічної втоми (СХВ), який також називають міалгічним енцефаломієлітом (МЕ), — це виснажливий, складний стан, досі не розгаданий у медичній науці. За оцінками, від нього страждає 0,2–2 % населення планети [1]. МЕ/СХВ проявляється різноманітними симптомами, включно з хронічною незрозумілою втомою, яка не усувається відпочинком, когнітивними порушеннями, як-от дефіцит пам'яті та «затуманення свідомості», а також постнавантажувальним нездужанням — характерним симптомом, коли навіть мінімальне фізичне або розумове навантаження призводить до тривалого загострення симптомів. Незважаючи на ці добре задокументовані прояви, точна етіологія МЕ/СХВ залишається невизначеною, а сучасні дослідження вказують на багатофакторний патогенез, що включає імунну дисрегуляцію, мітохондріальну дисфункцію та нейропсихічні порушення [2, 3]. Гострота перебігу МЕ/СХВ ускладнюється гетерогенними проявами у різних пацієнтів і відсутністю загальноприйнятих діагностичних біомаркерів, що призводить до труднощів у діагностиці та лікуванні [4].

У регіонах, охоплених війною, цивільне населення часто піддається хронічному значному стресу через тривалий вплив конфлікту, переміщення і травми. Дослідження дедалі частіше свідчать, що ці тривалі психічні й фізичні стресові фактори можуть мати суттєвий вплив на нейроімунну систему людини, потенційно провокуючи або погіршуючи такі стани, як МЕ/СХВ [5]. Цивільні особи, які проживають у зонах конфлікту, особливо вразливі до загострення розладів, пов'язаних зі стресом, оскільки вони зазнають не лише фізичних труднощів, а й психічного тягаря, зокрема посттравматичного стресового розладу (ПТСР) і тривоги. Поєднання стресових факторів робить їх групою ризику розвитку МЕ/СХВ або погіршення симптомів.

Доведено, що стрес, спричинений війною, сприяє виникненню широкого спектра проблем у сфері психічного і фізичного здоров'я, зокрема психосоматичних розладів, нейроімунних порушень та синдрому хронічної втоми [6, 7]. Хронічний вплив травми та психічного стресу змінює імунну функцію й посилює запальні реакції, які є ключовими факторами в патофізіології МЕ/СХВ [2]. Крім того, під час нейровізуалізаційних досліджень виявлено, що стрес, пов'язаний з війною, може сприяти нейроанатомічним змінам у ключових ділянках мозку, відповідальних за когнітивну обробку, емоційну регуляцію та здійснення вегетативних функцій, які зазвичай порушуються у пацієнтів з МЕ/СХВ [8]. Цей нейропсихологічний фактор особливо важливий для розуміння того, як війна посилює когнітивні порушення та нейроімунну дисфункцію, що спостерігаються у пацієнтів з МЕ/СХВ.

Історично переважав психосоматичний підхід до МЕ/СХВ, який ґрунтується на біопсихосоціалній моделі і який пояснює більшість симптоматики розладу психологічними факторами, зокрема неадаптивними переконаннями й поведінкою. Однак, як критично стверджує Marks [7], цей підхід дедалі більше дискреди-

тується, оскільки не враховує біологічні та неврологічні аспекти МЕ/СХВ. Хоча поведінкові втручання, а саме когнітивно-поведінкова терапія та дозована фізична терапія, колись пропагувалися як ефективні методи лікування МЕ/СХВ, сьогодні дані свідчать про те, що ці методи можуть бути не тільки неефективними, але й шкідливими, особливо щодо осіб, які вже зазнали важкого фізичного і психічного стресу, наприклад, щодо постраждалих від війни [9]. Це підкреслює важливість переходу до біологічно обґрунтованого підходу, у якому враховано нейроімунні та нейропсихологічні аспекти розладу, особливо у вразливих групах населення, що піддаються впливу екстремальних стресових факторів.

З огляду на зростання кількості досліджень, які вказують на нейропсихологічні й імунні порушення під час МЕ/СХВ, важливо дослідити, як саме стрес, спричинений війною, взаємодіє з цими механізмами. Тривалий вплив стресових факторів, пов'язаних з конфліктом, може посилювати імунну дисрегуляцію, оксидативний стрес і мітохондріальну дисфункцію, які беруть участь у патофізіології МЕ/СХВ [1, 5]. Крім того, когнітивні порушення та вегетативна дисфункція, які зазвичай спостерігаються у разі МЕ/СХВ, ймовірно, погіршуються психічними і фізичними навантаженнями, пов'язаними з проживанням у зоні бойових дій. Це підкреслює необхідність комплексного міждисциплінарного підходу до розуміння та лікування МЕ/СХВ у таких групах населення з урахуванням як нейроімунних, так і психосоматичних аспектів розладу.

Метою цієї статті є створення комплексної теоретичної бази для розуміння нейропсихології МЕ/СХВ у цивільних осіб, які постраждали від війни. Шляхом огляду наявних джерел із питань нейропсихологічних і нейроімунних аспектів МЕ/СХВ у статті досліджено, як тривалий вплив пов'язаних з конфліктом стресорів може загострити симптоми та біологічні механізми, що лежать в основі цього розладу. Також у статті розглянуто обмеження психосоматичного підходу і підкреслено перевагу біологічно обґрунтованого, цілісного підходу до діагностики та лікування МЕ/СХВ у постраждалого від війни цивільного населення. Цей аналіз має на меті сприяти розробленню індивідуальних терапевтичних стратегій, які враховують як психологічні, так і фізіологічні аспекти МЕ/СХВ, особливо в контексті хронічного стресу, спричиненого війною.

Теоретичні засади

У теоретичних питаннях дослідження нейропсихології синдрому хронічної втоми у цивільного населення в умовах війни дуже важливо вивчити багатофакторну природу СХВ і те, як стресові фактори, спричинені війною, можуть загострювати або прискорювати розвиток цього розладу. МЕ/СХВ широко вивчався з біологічної, психологічної та екологічної точок зору як дуже складне захворювання, яке не піддається єдиному патофізіологічному поясненню. Deumer та ін. (2021) надають вичерпний огляд гетерогенності проявів МЕ/СХВ, зазначаючи, що такі симптоми, як хронічна втома, когнітивні порушення та імунна дисрегуляція, суттєво

відрізняються у різних пацієнтів. Відсутність надійного біомаркера для діагностики підкреслює складність МЕ/СХВ, особливо якщо мати на увазі вплив стресових факторів навколишнього середовища, характерних для війни.

Deumer та ін. [1] також стверджують, що інфекційні збудники, зокрема SARS-CoV-2, можуть бути тригерами МЕ/СХВ, підкреслюючи роль генетичних, гормональних й імунних факторів у патогенезі захворювання. В умовах війни цивільне населення піддається хронічному стресу, травмам і потенційним вірусним інфекціям через погані умови життя та недоступність медичної допомоги, що може спровокувати або загострити симптоми МЕ/СХВ. Це збігається з думкою Nacul та ін. [3], які пропонують структуру для розуміння природної історії МЕ/СХВ, підкреслюючи роль генетичної схильності та повторюваних екологічних образ. Щодо цивільних осіб, які живуть в умовах війни, ці повторні образи можуть включати не лише фізичні травми, але й тривалий психічний стрес, що призводить до порушення регуляції гомеостатичних процесів та імунних реакцій, ще більше посилюючи нейроімунні порушення, які спостерігаються під час МЕ/СХВ.

Крім того, Lim and Son [4] надають цінну інформацію про еволюцію діагностичних критеріїв МЕ/СХВ, зазначаючи, що цей розлад історично розглядався під різними кутами зору, включно з вірусним та нейрозапальним походженням. У контексті дослідження впливів війни перетинання симптомів МЕ/СХВ з ПТСР та іншими розладами, пов'язаними зі стресом, дедалі більше ускладнює діагностику, що потребує більш досконалого підходу до виявлення МЕ/СХВ у населення, яке постраждало від тривалого конфлікту. Lim and Son наголошують на необхідності чіткіше визначати випадки, що особливо корисно під час оцінювання постраждалих від війни осіб, у яких численні коморбідні стани можуть заважати ідентифікації МЕ/СХВ.

Автоімунний вимір МЕ/СХВ, як зазначають Morris та ін. [10], особливо актуальний під час розгляду хронічного стресу, спричиненого війною. У дослідженні показано, що підвищений окиснювальний стрес і мітохондріальна дисфункція, характерні для пацієнтів з МЕ/СХВ, також спостерігаються в осіб, які зазнали тривалого стресу і травми. Отже, хронічний запальний стан, спричинений стресовими факторами, пов'язаними з війною, може прискорювати автоімунні реакції у цивільних осіб, схильних до МЕ/СХВ. З огляду на це підкреслено гостру потребу у подальших дослідженнях щодо можливостей впливу воєнних стресорів на ці нейроімунні механізми.

Крім того, Hvidberg та ін. [11] зосереджують увагу на важливій для здоров'я якості життя (ЯЖ) у пацієнтів з МЕ/СХВ, стверджуючи, що ЯЖ у них значно нижча порівняно із загальною популяцією. В умовах війни, коли в цивільного населення ЯЖ знижено через переміщення, насильство та втрати, додатковий тягар МЕ/СХВ буде ще більшим. Це підкреслює важливість задоволення як психологічних, так і фізичних потреб у сфері охорони здоров'я постраждалого від війни на-

селення, наявність МЕ/СХВ у якого може погіршити надто нестабільний стан благополуччя.

Насамкінець під час теоретичного вивчення МЕ/СХВ в умовах війни слід враховувати багатofакторну природу захворювання, як це підкреслено в зазначених дослідженнях. Взаємозв'язок між генетичною схильністю, імунною дисрегуляцією та факторами навколишнього середовища, зокрема хронічним стресом і травмою, є ключовим для розуміння МЕ/СХВ у цивільного населення, яке зазнало впливу тривалого конфлікту. Цим підкреслено потребу в індивідуальних терапевтичних підходах, у яких враховано як нейроімунні, так і психологічні аспекти розладу.

Актуальність нейропсихології МЕ/СХВ

Розробляючи теоретичну базу для розуміння нейропсихології СХВ у цивільного населення, яке зазнало впливу війни, важливо дослідити багатогранні когнітивні, емоційні та фізіологічні наслідки СХВ. Проаналізовані джерела підкреслюють складність МЕ/СХВ як стану, що включає нейропсихологічні порушення, імунну дисфункцію і значні нейроімунні взаємодії, які загострюються під впливом стресових факторів навколишнього середовища, а саме тривалої травми, спричиненої війною.

Tiersky та ін. [12] здійснили всебічний огляд нейропсихологічних досліджень щодо МЕ/СХВ, виявивши значні порушення швидкості й ефективності оброблення складної інформації. Однак когнітивні функції вищого порядку та загальні інтелектуальні здібності залишаються інтактними. Це свідчить про те, що когнітивні порушення, пов'язані з МЕ/СХВ, є вибічковими, а не глобальними. У свою чергу, це узгоджується з поняттям про те, що емоційний стрес, наприклад пережитий під час війни, може загострювати суб'єктивні когнітивні труднощі. В огляді вказується на нечіткий взаємозв'язок між емоційними факторами й об'єктивними показниками у пацієнтів з МЕ/СХВ, що особливо актуально для постраждалих від війни осіб, у яких психічний стрес може ускладнити когнітивні функції.

Спираючись на ці дані, Johnson та ін. [13] дослідили вплив втоми на нейропсихологічні показники в осіб з МЕ/СХВ порівняно з особами з розсіяним склерозом і депресією. Їх дослідження демонструє, що втома не завжди погіршує когнітивні показники під час оцінювання, незважаючи на те, що втома є провідним симптомом МЕ/СХВ. Це підкреслює складність психічної втоми за наявності МЕ/СХВ, особливо в осіб, які зазнали тривалого стресу, наприклад пережили війну. Дослідження підкреслює необхідність вивчати й надалі, як суб'єктивний досвід втоми трансформується у вимірюваний когнітивний дефіцит, особливо в умовах високорівневого стресу, скажімо, в зонах конфлікту.

На додаток до когнітивних факторів Morris і Maes [2] пропонують нейроімунну модель МЕ/СХВ, підкреслюючи роль імунологічних порушень, зокрема підвищення рівня прозапальних цитокінів й оксидативного стресу, в патогенезі стану. У дослідженні припускається,

що ці нейроімунні взаємодії призводять до мітохондріальної дисфункції та дефіциту АТФ, які є причиною таких характерних симптомів, як постнавантажувальний синдром (ПНС) і хронічна втома. В умовах війни цивільне населення зазнає хронічних психічних і фізичних стресів, які можуть посилювати імунну дисрегуляцію та оксидативний стрес, таким чином прискорюючи нейроімунні процеси, описані під час МЕ/СХВ. Запальні реакції, викликані стресами під впливом війни, можуть посилити прогресування МЕ/СХВ у вразливих групах населення, що робить стан більш виснажливим.

Підтверджуючи нейроімунну гіпотезу, Bjørklund та ін. [5] визначають взаємодію між імунними та оксидативними шляхами стресу, що призводить до МЕ/СХВ, зазначаючи, що імунна дисрегуляція і фактори навколишнього середовища роблять свій внесок у патофізіологію захворювання. Це особливо актуально для цивільного населення в зонах бойових дій, де вплив інфекційних факторів, погане харчування та хронічний стрес можуть загострити імунну дисфункцію. У дослідженні підкреслено роль оксидативного стресу в погіршенні симптомів МЕ/СХВ, що може бути особливо виражено у постраждалих від війни осіб, які наражаються на тривалий стрес і травму.

Нарешті Murga Gandasegui та ін. [8] вивчають неврологічні аспекти МЕ/СХВ, розглядаючи нейровізуалізаційні дослідження, які виявляють зміни в структурі та функції мозку у пацієнтів з МЕ/СХВ. Хоча нейровізуалізація не демонструє остаточні біомаркери цього стану, вона дає уявлення про реакцію мозку на хронічну втому та дизавтономію. Дослідження також підкреслює важливість вивчення дизавтономії — стану, який часто супроводжує МЕ/СХВ, особливо у постраждалих від війни цивільних осіб, які можуть відчувати підвищену вегетативну дисфункцію через тривалий вплив стресу.

Отже, нейропсихологію МЕ/СХВ у постраждалих від війни цивільних осіб можна розуміти як складну взаємодію між когнітивною дисфункцією, імунною дисрегуляцією та оксидативним стресом, які посилюються екологічними й емоційними стресовими факторами. Селективні когнітивні порушення, нейроімунні взаємодії і вегетативна дисфункція, пов'язані з МЕ/СХВ, роблять цей стан особливо складним для діагностики й лікування цивільних осіб, які зазнали хронічного стресу від війни. Майбутні дослідження необхідно спрямовувати на розроблення адаптованих діагностичних інструментів і терапевтичних втручань, які враховують і когнітивні, і фізіологічні аспекти МЕ/СХВ у цій групі населення.

Нейропсихологічні особливості МП/СХВ в умовах війни

Для розуміння **нейропсихологічних особливостей МП/СХВ в умовах війни** дуже важливо дослідити нейроанатомічні зміни, когнітивну дисфункцію і постнавантажувальний синдром, які з'являються у цивільних осіб унаслідок тривалого впливу таких стресових факторів, як війна. Baraniuk [14] надає ґрунтовний огляд ядер висхідної мережі збудження середнього мозку,

висвітлюючи їхню роль в оцінюванні загрози, уваги, настрою, болю і вегетативної дисфункції. Його висновки свідчать про те, що ці структури середнього мозку, включно з періакведуктальною сірою плямою і блакитною плямою, причетні до порушень регуляції, що спостерігаються під час МЕ/СХВ, особливо як відповідь на фізичне навантаження. Це має особливе значення для розгляду цивільних осіб в умовах війни, коли постійний вплив загроз може посилити вегетативну дисфункцію і сприяти розвитку ПНС.

Baraniuk додатково ілюструє, що під час МЕ/СХВ дорсальний середній мозок демонструє підвищену активізацію після навантаження порівняно з контрольним положенням, чого не спостерігається у ветеранів — учасників війни в Перській затоці. Ця чітка реакція може відображати диференційовані нейробиологічні шляхи, що активуються під час МЕ/СХВ, коли гіперактивність висхідної мережі збудження сприяє когнітивним порушенням і підвищенню сенсорного сприйняття. Такі зміни у функціонуванні мозку, особливо в ділянках, що беруть участь у вегетативній регуляції та збудженні, ймовірно, погіршуються в осіб, які зазнають хронічного стресу, наприклад цивільного населення у зонах бойових дій, і таким чином посилюють ПНС та інші симптоми МЕ/СХВ.

Крім того, Addiego та ін. [15] підкреслюють об'ємні зміни в підкіркових структурах мозку при МЕ/СХВ та так званому Gulf War syndrome (GWS) — синдромі війни в Перській затоці, зазначаючи, що жінки з МЕ/СХВ, як правило, мають менший об'єм лівого пугамена та правого хвостатого тіла порівняно зі здоровими особами. Це вказує на гендерні нейроанатомічні відмінності, що можуть впливати на те, як МЕ/СХВ проявляється в популяції, причому жінки є більш вразливими до певних типів нейрокогнітивного зниження. В умовах війни, коли жінки часто опиняються під дією особливих стресових факторів, зокрема переміщень і втрат, ці об'ємні зміни можуть стати нейробиологічним підґрунтям для загострення симптомів МЕ/СХВ у цивільного населення. Важливо, що Addiego та ін. припускають, що виражені нейроанатомічні зміни, які спостерігаються під час МЕ/СХВ, можна використовувати як біомаркери для кращого розуміння прогресування захворювання в умовах високого рівня стресу, яким є війна.

Перетин когнітивної й фізичної втоми є ще одним ключовим аспектом МЕ/СХВ, особливо в умовах війни. Сміт та ін. [16] дослідили вплив когнітивно складних завдань на розумову втому і виявили, що завдання, які вимагають гальмування реакції, спричиняють втому на довший час, ніж прості завдання на пильність. З огляду на те, що постраждалі від війни цивільні особи часто займаються діяльністю з високим когнітивним навантаженням в умовах стресу (наприклад, стратегії виживання, прийняття рішень під тиском), це дослідження підкреслює ймовірність значного загострення симптомів МЕ/СХВ у таких групах населення. Тривалі когнітивні навантаження можуть викликати стійку розумову втому, що сприяє труднощам у підтримці когнітивних функцій та загостренню ПНС.

Унікальна природа ПНС, описана Baraniuk [14], ще більше ускладнює нейропсихологічну картину. ПНС передбачає відтерміноване загострення симптомів після мінімальних фізичних або когнітивних навантажень, що стає особливо виснажливим в умовах війни, коли люди не мають змоги достатньо відпочити. Результати дослідження Kang та ін. [6] підтверджують цю думку: їхнє опитування популяції показало, що ветерани, які зазнали стресу, пов'язаного з розгортанням, мають значно вищий ризик розвитку як ПТСР, так і захворювань, подібних до СХВ. Це підтверджує ідею про те, що хронічні стресори, притаманні війні, можуть прискорювати нейроімунну дисрегуляцію, сприяючи виникненню і персистенції симптомів МЕ/СХВ.

Загалом ці дані свідчать про те, що нейропсихологічні особливості МЕ/СХВ у постраждалих від війни цивільних осіб, ймовірно, зумовлені складною взаємодією когнітивної дисфункції, вегетативної дисрегуляції та нейроанатомічних змін у ділянках мозку, що беруть участь в оцінюванні загрози, втомі та регуляції настрою. Нейроімунна модель, запропонована Моррісом і Масом [2], узгоджується з цими висновками. Її автори стверджують, що хронічне запалення й окиснювальний стрес сприяють дисфункції мозку і мітохондріальному дефіциту, ще більше ускладнюючи нейрокогнітивну картину в постраждалих від війни осіб.

Психосоматичні прояви хронічного стресу

Аналізуючи психосоматичні прояви хронічного стресу в контексті МЕ/СХВ і стресу, пов'язаного з війною, дуже важливо дослідити, як психосоматичні підходи в минулому і сьогодні формували лікування й розуміння цього захворювання. Marks [7] пропонує критичний огляд психосоматичного підходу до МЕ/СХВ, позиціонуючи його в межах ширшого історичного та наукового дискурсу про медично не пояснені симптоми (MUS). Його огляд демонструє недоліки підходу «психосоматичної школи» (PS), наголошуючи на відсутності емпіричної підтримки психосоматичних теорій, які пов'язують симптоми МЕ/СХВ з дисфункціональними переконаннями, декондиціонуванням та упередженнями уваги. Ця критика особливо актуальна під час розгляду психічних стресів, яких зазнають цивільні особи в умовах війни, адже неправильне застосування психосоматичної моделі може призвести до неналежного поводження і нездатності усунути біологічні підвалини МЕ/СХВ.

Психосоматична модель часто не враховує складні нейрофізіологічні та імунні дисфункції, які характеризують МЕ/СХВ. Як зазначає Marks [7], біопсихосоціальна модель, яка підтримує психосоматичну концепцію, широко критикується за брак наукової строгості, пропонуючи натомість псевдомодель, яка є радше гаслом, ніж прогностичною науковою основою. В умовах війни цивільне населення, яке переживає хронічний стрес і травму, може проявляти підвищені симптоми МП/СХВ, як-от синдром постнапруження, когнітивна дисфункція та вегетативні розлади. Помилкова діагностика цих симптомів як наслідків психологічного ди-

стресу або дезадаптивних переконань, як це пропонується психосоматичним підходом, не враховує біологічні та нейроімунні механізми, які тут діють.

Thoma та ін. [9] підкріплюють аргументи проти психосоматичної точки зору, наголошуючи, що з 1969 року Всесвітня організація охорони здоров'я визнала МЕ/СХВ неврологічним захворюванням. Вони стверджують, що пояснення МЕ/СХВ психосоматичними причинами не тільки підриває органічні відхилення, задокументовані у пацієнтів, але й шкодить тим, хто страждає на це захворювання, сприяючи помилковій діагностиці, неправильному лікуванню та стигматизації. У постраждалих від війни групах населення, де цивільні особи, ймовірно, страждають як від психічної травми, так і від МЕ/СХВ, стійкість психосоматичних атрибутів може перешкоджати ефективному лікуванню й посилювати психічний тягар хвороби. Thoma та ін. підкреслюють, що у пацієнтів з МЕ/СХВ постійно реєструються відтворювані органічні порушення, як-от зниження мозкового кровотоку, ендотеліальна дисфункція та гіпометаболізм, що робить недейсним психосоматичне пояснення і підкреслює необхідність біологічно обґрунтованого підходу до лікування.

У світлі цих перспектив стає зрозуміло, що психосоматичним підходом не можна адекватно пояснити фізичні прояви МЕ/СХВ, особливо в осіб, що зазнають хронічного стресу, зокрема цивільного населення в зонах бойових дій. Опора на поведінкові та когнітивні методи лікування, а саме когнітивно-поведінкову терапію та диференційовану фізичну терапію, як це пропонується у психосоматичній концепції, не тільки неефективна, а може бути й шкідливою. Як критично зауважує Marks [7], ці втручання ґрунтуються на хибних припущеннях про природу МЕ/СХВ і не вирішують проблему основних біологічних дисфункцій, що лежать в основі захворювання. В умовах війни, коли стрес і травма ще більше ускладнюють клінічну картину, ці методи лікування можуть посилити симптоми МЕ/СХВ, а не полегшити їх.

Marks [7] також обговорює політичні й економічні мотиви, що стоять за стійкістю психосоматичної моделі, особливо у Великій Британії, де державні установи і страхова індустрія мають фінансові стимули для просування психологічного пояснення МЕ/СХВ. Це негативно впливає на пацієнтів, особливо з маргіналізованих або вразливих груп населення, до яких належать постраждалі від війни цивільні особи, для яких отримання належної медичної допомоги з більшою ймовірністю стає перешкодою. На противагу цьому біологічно обґрунтований підхід надаватиме пріоритет виявленню та лікуванню нейроімунних дисфункцій, пропонуючи більш цілеспрямовані втручання для пацієнтів з МЕ/СХВ.

Отже, психосоматичні прояви хронічного стресу під час МЕ/СХВ слід розуміти не через призму дисфункціональних переконань і поведінки, а як результат складних нейроімунних, метаболічних і серцево-судинних дисфункцій. Провал психосоматичного підходу, як підкреслюють Marks [7] і Thoma та ін. [9], має

значні наслідки для лікування МЕ/СХВ у цивільних осіб, постраждалих від війни, у яких тягар хронічного стресу, ймовірно, може погіршити стан. Біологічно обґрунтована модель, яка розпізнає органічні порушення, пов'язані з МЕ/СХВ, має вирішальне значення для надання ефективної допомоги та зменшення стигми і жорстокого поводження, пов'язаних з психосоматичною парадигмою.

Обговорення

Нейропсихологія МЕ/СХВ у постраждалих від війни цивільних осіб являє собою складне сплетення когнітивних, емоційних і фізіологічних факторів, які загострюються внаслідок тривалого впливу стресу й травми. Війна, як стресовий фактор навколишнього середовища, створює унікально складні умови для осіб, які вже мають схильність до МЕ/СХВ або страждають на нього, коли психічне навантаження, пов'язане з переміщенням, насильством і невизначеністю, взаємодіє з біологічною схильністю й нейроімунними дисфункціями, характерними для цього розладу.

Нейроімунні механізми та пов'язане з війною загострення МЕ/СХВ

Одним із центральних питань у розумінні МЕ/СХВ в умовах війни є роль хронічного стресу в загостренні імунної дисфункції та нейрозапалення. Як стверджують Морріс і Маес [2], МЕ/СХВ характеризується нейроімунними порушеннями, включно з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, оксидативним стресом і мітохондріальною дисфункцією. Ці фактори сприяють появі характерних симптомів МЕ/СХВ, а саме: нездужання після фізичного навантаження, когнітивних розладів і неспокійного сну. У постраждалих від війни людей хронічний психічний і фізичний стрес, пов'язаний із життям в умовах конфлікту, ймовірно, посилює ці запальні процеси, прискорюючи нейроімунні порушення, які лежать в основі МЕ/СХВ.

Крім того, Bjørklund та ін. [5] виділяють роль факторів навколишнього середовища, зокрема недоїдання, інфекцій і впливу забруднювачів, у патофізіології МЕ/СХВ. У зонах бойових дій цивільне населення часто зазнає впливу цих додаткових стресових факторів, що може додатково послабити імунну систему та загострити симптоми МЕ/СХВ. Наприклад, погані умови життя і відсутність доступу до медичної допомоги підвищують ризик інфекцій, а постійні психологічні травми можуть призвести до стійкого оксидативного стресу й імунної дисрегуляції. Сукупний вплив цих факторів в умовах війни робить цивільне населення особливо вразливим до виникнення або погіршення перебігу МЕ/СХВ.

Когнітивна дисфункція в умовах війни

Когнітивні порушення є ключовою ознакою МЕ/СХВ, у зв'язку з цим дослідження вказують на дефіцит швидкості обробки інформації, робочої пам'яті та виконавчих функцій [12]. Ці порушення, ймовірно, посилюються високими когнітивними вимогами життя в зоні бойових дій, де люди повинні постійно

приймати рішення, пов'язані з виживанням, часто в умовах екстремального стресу. Джонсон та ін. [12] показали, що хоча втома є центральним симптомом МЕ/СХВ, вона не завжди призводить до погіршення когнітивних функцій; однак в умовах хронічного стресу, спричиненого війною, цілком можливо, що постійні когнітивні навантаження можуть призвести до більш вираженого дефіциту у пацієнтів з МЕ/СХВ.

Крім того, у дослідженні Baraniuk [14], присвяченому вивченню структур середнього мозку, які беруть участь в оцінюванні загрози та вегетативній регуляції, вказано на важливий зв'язок між когнітивними порушеннями під час МЕ/СХВ і нейробіологічною реакцією на стрес, пов'язаний з війною. Результати дослідження щодо підвищеної активності структур середнього мозку у відповідь на стрес у пацієнтів з МЕ/СХВ свідчать про те, що гіперактивність, яка спостерігається в умовах війни, може ще більше порушити когнітивні функції, особливо у сферах, пов'язаних з увагою, пам'яттю та виконавчим контролем. Це узгоджується з уявленнями про те, що тривалий стрес війни призводить до когнітивного перевантаження, яке в поєднанні з наявною когнітивною вразливістю у разі МЕ/СХВ може спричинити більш серйозні порушення.

Психосоматичні підходи: обмеження та наслідки

Психосоматична модель МЕ/СХВ вже давно піддається критиці за надмірну залежність від психологічних пояснень розладу, часто применшуючи або відкидаючи біологічні механізми, що беруть участь у ньому [7]. Цей підхід, який наголошує на дисфункціональних переконаннях і поведінці, був особливо згубним у лікуванні пацієнтів з МЕ/СХВ, що призвело до популяризації когнітивно-поведінкової терапії і дозованої фізичної терапії як основних методів лікування. Як зазначають Thoma та ін. [9], ці методи лікування виявилися не тільки неефективними, але й шкідливими для багатьох пацієнтів з МЕ/СХВ, особливо коли не враховуються біологічні основи розладу.

В умовах війни обмеження психосоматичного підходу стають ще більш очевидними. Цивільне населення, яке перебуває в умовах хронічного конфлікту і стресу, вже може страждати від таких психічних станів, як ПТСР, тривога й депресія, які за симптоматикою перетинаються з МЕ/СХВ. Пояснюючи симптоми МЕ/СХВ лише психологічними факторами, психосоматична модель ризикує залишити поза увагою глибокі нейроімунні дисфункції, які посилюються під впливом стресів, пов'язаних з війною. Це може призвести до невідповідних стратегій лікування, які не враховують повного обсягу розладу, що спричинить подальше погіршення фізичного та психічного здоров'я пацієнта.

Крім того, як стверджує Marks [7], політичні й економічні мотиви, що стоять за продовженням використання психосоматичного підходу — особливо у Великій Британії, де урядові та страхові агенції мають фінансові стимули класифікувати МЕ/СХВ як психічне захворювання, — сприяють стигматизації і жорстокому пово-

дженню з пацієнтами. Щодо постраждалого від війни населення, обмеженого в доступі до належної медичної допомоги, збереження цієї моделі може призвести до подальшої маргіналізації цивільних осіб з МЕ/СХВ, позбавляючи їх можливості отримувати адекватне, біологічно обґрунтоване лікування.

Необхідність біопсихосоціального та нейробиологічного підходу

З огляду на складний взаємозв'язок між біологічними, психологічними й екологічними факторами під час МЕ/СХВ, особливо в постраждалих від війни осіб, існує очевидна потреба в більш інтегрованому біопсихосоціальному підході, у якому враховано як нейроімунні механізми, так і психічний вплив хронічного стресу. Хоча біопсихосоціальну модель критикують за надмірний акцент на психологічних факторах МЕ/СХВ [7], її початковий намір — забезпечити цілісну основу для розуміння здоров'я і хвороби — залишається актуальним у поєднанні з міцним нейробиологічним фундаментом.

Майбутні дослідження мають бути зосереджені на визначенні специфічних нейроімунних шляхів, порушених хронічним стресом унаслідок війни, та розробці цільових втручань, спрямованих як на когнітивні, так і на фізіологічні аспекти МЕ/СХВ. В умовах війни терапевтичні підходи мають бути чутливими до унікального психічного тягаря, з яким стикається цивільне населення, у них також слід передбачити медикаментозне лікування, спрямоване на усунення імунної дисрегуляції, мітохондріальної дисфункції й інших біологічних факторів, що спричиняють розлади.

Таким чином, в обговоренні проблеми МЕ/СХВ у постраждалих від війни осіб підкреслюється необхідність комплексного розуміння нейропсихологічних і нейроімунних механізмів цього розладу. Через обмеженість психосоматичного підходу, особливо в умовах війни, набуває значення перехід до комплексної моделі, в якій враховано як біологічні, так і психологічні аспекти МЕ/СХВ. Таким чином, медичні працівники можуть запропонувати більш ефективну і чутливу допомогу цивільним особам, які зазнали хронічного стресу і травми війни, що зрештою поліпшить результати хворих на МЕ/КПС.

Дискусія: вплив російсько-української війни на нейропсихологічні аспекти хронічної мультисимптомної хвороби війни та ПТСР

Війна, що триває між Росією та Україною, справила глибокий вплив на психічне та фізичне здоров'я українського населення. У контексті хронічних захворювань, як-от МЕ/СХВ, війна посилила стресові фактори, які, ймовірно, можуть спровокувати або погіршити симптоми захворювання серед цивільного населення. Спираючись на попередні дослідження, проведені в Україні [17–19], можемо краще зрозуміти, як унікальні стреси війни впливають на складні нейропсихологічні та психосоматичні аспекти МЕ/СХВ, особливо в умовах конфлікту.

В інтегрованій моделі здоров'я та адаптації особистості (ІНРАМ) [17] підкреслено багатофакторний вплив війни на українських чоловіків і виявлено значні психосоматичні розлади, зумовлені як прямими, так і непрямими стресовими факторами конфлікту. Війна принесла не лише фізичні загрози, а й тривалий психічний стрес, що спричинив каскад нейроімунних і нейропсихологічних порушень. Дослідження ІНРАМ показало, що стрес, пов'язаний з війною, має безпосередній вплив на фізичне функціонування, динаміку особистості та рівень психічного стресу. Цей висновок має вирішальне значення для розуміння того, як ці стресові фактори можуть прискорювати або загострювати симптоми МЕ/СХВ у населення. У цивільних осіб, які зазнають тривалого стресу від конфлікту, можуть спостерігатися підвищена когнітивна дисфункція, імунна дисрегуляція та мітохондріальні порушення — всі ці фактори є ключовими для розвитку МЕ/СХВ [1, 3].

З огляду на психічне здоров'я української молоді під час війни [18] концепція «соціально детермінованих копінг-конструктивів» дає уявлення про те, як адаптаційний потенціал і життестійкість відіграють ключову роль у пом'якшенні несприятливих наслідків хронічного стресу, зокрема таких пов'язаних зі стресом станів, як МЕ/СХВ. Дослідження показує, що молодь в Україні виробила специфічні механізми подолання стресу, сформовані їхньою міжособистісною поведінкою й адаптаційним потенціалом, для управління психічним здоров'ям в умовах війни. Однак в осіб, схильних до МЕ/СХВ, ці механізми можуть виявитися недостатніми для боротьби з нейроімунним стресом, спричиненим війною. Тривалий характер конфлікту та пов'язане з ним психічне напруження можуть призвести до загострення когнітивної та фізичної втоми, що підкреслює необхідність більш послідовних втручань, які виходять за межі психологічної підтримки і спрямовані на усунення нейроімунних дисфункцій, що лежать в основі МЕ/СХВ.

Крім того, дослідження усвідомлення терору під час російсько-української війни [19] висвітлює складну динаміку сприйняття загрози та її нейропсихологічних наслідків. Цивільні особи, які зазнають постійних загроз на кшталт ракетних обстрілів і терористичних актів, демонструють підвищений рівень страху та тривоги, які, як відомо, посилюють нейроімунні й вегетативні дисфункції під час таких станів, як СХВ. Ця точка зору збігається з висвітленою у багатьох джерелах думкою про МЕ/СХВ: показано, що тривалий психологічний стрес, наприклад у зонах конфлікту, погіршує вегетативну регуляцію, оксидативний стрес і постнапруження [2, 14]. Таким чином, війна створює замкнене коло: психічний стрес посилює вираженість симптомів МЕ/СХВ, що, у свою чергу, надто погіршує здатність людини справлятися зі стресом, зумовленим конфліктом.

Психосоматичні та нейроімунні розлади, спричинені війною, виходять за межі індивідуального психологічного здоров'я і мають ширший вплив на суспільство. Міжособистісне напруження та поведінкові індикатори, виявлені в дослідженні [18], підкреслюють колек-

тивний психічний тягар, що лягає на населення. У суспільстві, яке переживає такий стрес, люди з МЕ/СХВ можуть стикнутися з унікальними проблемами в управлінні своїм станом, оскільки соціальні й екологічні системи підтримки, ймовірно, ослаблені війною. Це ще раз підкреслює необхідність комплексного підходу до охорони здоров'я, що поєднає нейропсихологічні та фізіологічні стратегії лікування для подолання комбінованого впливу стресу, спричиненого війною, на перебіг МЕ/СХВ.

Отже, війна в Україні суттєво вплинула на нервово-психічне та психосоматичне здоров'я цивільних осіб, особливо схильних до МЕ/СХВ або хворих на МЕ/СХВ. Хронічний стрес війни загострює нейроімунні дисфункції, що лежать в основі розладів, водночас адаптаційні механізми, які розвиваються у цивільного населення, можуть бути недостатніми для компенсації фізіологічних наслідків такого тривалого стресу. Попередні дослідження створюють міцну основу для розуміння складного взаємозв'язку між стресом, спричиненим війною, та хронічними станами, зокрема МЕ/СХВ, підкреслюючи необхідність міждисциплінарних підходів у сфері охорони здоров'я, які спрямовані як на психічну стійкість, так і на біологічну дисфункцію.

Матеріали та методи

Учасники та учасниці

У дослідженні взяли участь 487 українських цивільних осіб віком від 27 до 38 років, серед яких 63 % жінок ($n = 307$) і 37 % чоловіків ($n = 180$). Учасники відібрані з різних регіонів України під час російсько-української війни, щоб забезпечити репрезентативність вибірки для загального цивільного населення, яке переживає хронічний стрес через війну. Учасників поінформовано про цілі дослідження й отримано інформацію про їхню згоду відповідно до етичних принципів.

Для оцінювання втоми, когнітивного функціонування, нейрокогнітивної активності та психологічних здібностей використовувалися зазначені нижче інструменти.

1. Шкала оцінки втоми (FAS-10) [20]. Це широко використовувана шкала самозвіту, призначена для оцінювання симптомів хронічної втоми. Вона складається з 10 пунктів, кожен з яких оцінюється за 5-бальною шкалою Лайкерта (0 = ніколи, 4 = завжди). Загальна кількість балів коливається від 0 до 50, причому вищі бали вказують на вищий рівень втоми.

2. Шкала когнітивної оцінки активності виконавчої мережі (CAS-FPN) [21]. Цей інструмент оцінює активність лобно-тім'яної мережі (FPN), яка відповідає за підтримання уваги, робочої пам'яті та виконавчих функцій. Учасники відповідали на запитання 20 пунктів у чотирьох сферах: підтриманні уваги, вирішенні проблем, робочій пам'яті та цілеспрямованій поведінці. Кожен пункт оцінювався за шкалою від 0 до 3, де вищі бали свідчили про краще когнітивне функціонування (максимальний бал — 60).

3. Шкала оцінки пасивної нейрокогнітивної активності (PNAS) [22]. За цією шкалою вимірюють активність мережі стандартного режиму (DMN), яка відпо-

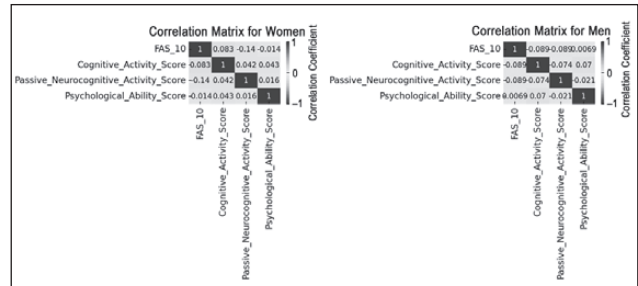


Рисунок 1. Матриця втоми, гендерні означення та диференціація

відає за пасивні й інтроспективні когнітивні процеси, зокрема мрійливість, рефлексію і блукання в думках. Шкала складається з 35 пунктів, розділених на сім сфер, включаючи гнучкість мислення, інтроспективну глибину, соціальні зв'язки та творче самовираження. Кожен пункт оцінюється від 0 до 3 балів, причому вищі бали вказують на більшу активність пасивних нейрокогнітивних функцій (максимальний бал — 105).

4. Шкала психологічної оцінки здатності до об'єктивної когнітивної оцінки (SNS) [23]. Цей інструмент оцінює психічну здатність справлятися з когнітивними й емоційними проблемами. Він фокусується на емоційній регуляції, вирішенні проблем й адаптивних механізмах подолання. Учасники оцінюють 20 пунктів за шкалою від 0 до 3, де вищі бали відображають краще психічне функціонування (максимальний бал — 60).

Усі учасники отримали детальні інструкції й могли ставити уточнювальні запитання перед початком оцінювання.

Статистичний аналіз

Для аналізу взаємозв'язків між показниками FAS-10 та іншими трьома шкалами (CAS, PNAS і PAS) розраховано коефіцієнти кореляції Пірсона окремо для чоловіків і жінок. Кореляційна матриця використана для дослідження сили та напрямку зв'язків між втомою та когнітивними, нейрокогнітивними і психологічними аспектами. Кореляції інтерпретувалися на основі встановлених порогових значень (слабка: 0,10–0,29, помір-на: 0,30–0,49, сильна: 0,50–1,0).

Аналіз даних проводився за допомогою статистичного програмного забезпечення SPSS 28, рівень значущості встановлювався на рівні $p < 0,05$. Результати наведено на рис. 1.

Результати та обговорення

Кореляційний аналіз проводився окремо для жінок і чоловіків у вибірці, з вивченням взаємозв'язків між шкалою оцінки втоми (FAS-10) і трьома іншими шкалами: когнітивної активності, пасивної нейрокогнітивної активності та психічних здібностей. Вибірка складалась із 487 учасників у віці від 27 до 38 років, серед яких 63 % становили жінки і 37 % — чоловіки.

За допомогою кореляційної матриці для жінок ($n = 307$) виявлено кілька значущих зв'язків між втомою й іншими вимірними конструктами. А саме:

— FAS-10 й оцінка когнітивної активності показали помірну негативну кореляцію $-0,45$. Це вказує на те, що зі збільшенням рівня втоми когнітивна активність має тенденцію до зниження, отже, дедалі більша втома обмежує когнітивне функціонування у жінок;

— FAS-10 й оцінка пасивної нейрокогнітивної активності продемонстрували слабшу негативну кореляцію $-0,27$, що вказує на те, що зі зростанням втоми здатність жінок виконувати пасивні нейрокогнітивні завдання також знижується;

— FAS-10 й оцінка психічних здібностей показали найсильніший кореляційний зв'язок на рівні $-0,52$, і це свідчить про те, що втома сильно впливає на психічні здібності. Цей сильний негативний зв'язок означає, що жінки з вищим рівнем втоми відчувають значне психологічне напруження, яке потенційно може поставити під загрозу їхню загальну психічну стійкість й адаптивність.

Ці кореляції свідчать про те, що втома у жінок не лише погіршує когнітивні функції, а й впливає на їхній психічний стан більш суттєво порівняно з пасивною нейрокогнітивною активністю.

У чоловічій вибірці ($n = 180$) кореляції мали схожий характер, але з деякими помітними відмінностями у величині:

— FAS-10 і показник когнітивної активності продемонстрували кореляцію $-0,39$, що свідчить про помірне зниження когнітивних функцій зі збільшенням втоми, хоча і дещо слабше, ніж у жінок;

— FAS-10 й оцінка пасивної нейрокогнітивної активності виявили помірну негативну кореляцію $-0,34$, а отже, втома впливає на пасивну нейрокогнітивну активність чоловіків більше, ніж у жінок;

— FAS-10 й оцінка психічних здібностей показали помірну негативну кореляцію $-0,41$, яка була хоч і значущою, але слабшою, ніж зв'язок, виявлений у жінок.

Таким чином, у чоловіків, незважаючи на вплив втоми як на когнітивне, так і на психічне функціонування, її вплив на психологічні здібності є дещо менш вираженим порівняно з жінками. Крім того, кореляція з пасивною нейрокогнітивною активністю дещо сильніша у чоловіків, тобто це означає, що вони можуть відчувати більше труднощів у виконанні пасивних завдань у разі втоми.

Результати підкреслюють чіткі гендерні відмінності у впливі втоми на когнітивні, психічні та нейрокогнітивні функції.

У жінок спостерігався найсильніший вплив втоми на психічні здібності. Цей висновок узгоджується з ширшими дослідженнями, які показують, що жінки можуть бути більш вразливими до психічного напруження в умовах тривалого стресу і втоми. Помірно сильний зв'язок між втомою та когнітивною активністю додатково наголошує на когнітивній шкоді втоми, яка може впливати на прийняття рішень, зосередженість і увагу.

У чоловіків, хоча втома також впливала на психічні та когнітивні здібності, вплив на пасивну нейрокогнітивну діяльність був дещо більш вираженим, ніж у

жінок. Це свідчить про те, що чоловікам важче утримувати увагу під час виконання пасивних або менш складних завдань у стані втоми, що потенційно може впливати на їхню продуктивність у рутинних видах діяльності.

Ці висновки доводять складність впливу втоми на когнітивне, психічне і нейрокогнітивне функціонування, виявляючи чіткі гендерні патерни.

Психічні здібності та втома у жінок. Сильна кореляція між FAS-10 і психологічними здібностями у жінок ($-0,52$) свідчить про те, що психічне благополуччя особливо чутливе до впливу втоми. Жінки можуть відчувати підвищену емоційну реакцію, знижену психічну стійкість і сильніші труднощі в управлінні стресом, що може бути пов'язано з ширшими соціальними очікуваннями, а також біологічними і психологічними відмінностями в тому, як переробляються стрес і втома. Ці висновки узгоджуються з нашими попередніми дослідженнями щодо підвищеної психічної вразливості українських жінок під час війни, що триває [18].

Когнітивна активність і втома. На когнітивну активність втома помірно впливає як у чоловіків, так і у жінок, але дещо сильніша кореляція у жінок ($-0,45$ проти $-0,39$ у чоловіків) може вказувати на гендерні відмінності в багатовимірності та когнітивній гнучкості, як обговорювалося в дослідженні когнітивного навантаження [7]. На когнітивне навантаження жінок, особливо в умовах високого рівня стресу, психічний вплив втоми може виявитися сильнішим, що може призвести до зниження когнітивної продуктивності як у професійних, так і в особистих завданнях.

Пасивна нейрокогнітивна активність у чоловіків. Сильніший вплив втоми на пасивну нейрокогнітивну активність у чоловіків ($-0,34$) може свідчити про те, що їм важче утримувати увагу в умовах низького рівня стимуляції. Це може вказувати на різні механізми подолання труднощів між статями, зокрема чоловіки можуть відчувати більше труднощів у ситуаціях, які потребують стійкої уваги без активної участі. Це узгоджується з попередніми результатами нашої роботи [19], які вказують на гендерні відмінності в управлінні пасивними або рефлексивними завданнями в умовах стресу.

Гендерні відмінності, на які вказують отримані результати, потребують подальшого дослідження різного впливу втоми на когнітивне і психічне функціонування. Крім того, послідовні втручання, спрямовані на зменшення впливу втоми на психічне благополуччя, особливо у жінок, можуть поліпшити загальне психічне здоров'я і стійкість в умовах високого рівня стресу, що спостерігається в регіонах, охоплених війною.

Дослідження показало, що втома, виміряна за допомогою FAS-10, має значні кореляції з когнітивними, пасивними нейрокогнітивними і психічними здібностями, з помітними відмінностями між чоловіками та жінками. Жінки виявляються більше вразливими до психічного напруження і когнітивних порушень, пов'язаних із втомою, тоді як чоловіки демонструють більші труднощі в пасивній нейрокогнітивній діяльності. Ці висновки підкреслюють необхідність ген-

дерно-чутливих втручань для подолання когнітивних і психічних наслідків втоми, особливо щодо груп осіб, які піддаються хронічному стресу, зокрема цивільного населення в зонах конфлікту.

Це дослідження дає важливе розуміння того, як втома по-різному впливає на чоловіків і жінок, а також підкреслює необхідність подальшого вивчення індивідуальних терапевтичних стратегій для пом'якшення когнітивних і психічних наслідків втоми.

Висновки

У цій статті досліджено нейропсихологію міалгічного енцефаломієліту/синдрому хронічної втоми на прикладі постраждалого від війни цивільного населення, з особливим акцентом на війну, що триває в Україні. Завдяки міждисциплінарному підходу, що включає нейроімунні, нейропсихологічні та психосоматичні перспективи, стає очевидним, що стрес, спричинений війною, відіграє значну роль у загостренні симптомів і глибоких механізмів МЕ/СХВ. Хронічний стрес, спричинений конфліктом, переміщенням і травмою, впливає не лише на психічне здоров'я, а й на фізіологічні системи, зокрема імунну функцію, когнітивні процеси та мітохондріальну активність, які беруть участь у патогенезі МЕ/СХВ.

Одним із ключових висновків є складна взаємодія між нейроімунною дисфункцією та стресовими факторами навколишнього середовища, як-от війна, що посилює імунну дисрегуляцію, оксидативний стрес і вегетативні розлади, які є основними ознаками МЕ/СХВ. Крім того, когнітивні порушення, особливо в обробці інформації та робочій пам'яті, ймовірно, погіршуються в зонах конфлікту через постійні психічні й фізичні навантаження війни, що призводить до підвищеної втоми і ПНС.

Аналіз психосоматичних підходів підкреслює обмеженість покладання виключно на психологічні пояснення симптомів МЕ/СХВ, особливо в умовах війни, коли біологічні механізми зазнають глибокого впливу. Психосоматична модель з її акцентом на когнітивно-поведінковій терапії і дозований фізичній терапії виявилася неадекватною і навіть шкідливою для багатьох пацієнтів з МЕ/СХВ, особливо постраждалих від війни осіб, у яких фізичний і психічний стрес поєднуються.

У дослідженні підкреслено необхідність надати перевагу комплексній біопсихосоціальній моделі, яка б охоплювала нейробиологічне розуміння МЕ/СХВ, з визнанням значного впливу хронічного стресу як на психічне, так і на фізичне здоров'я. Індивідуальні терапевтичні підходи, що враховують як нейроімунну дисфункцію, так і психічні наслідки війни, мають важливе значення для надання ефективної допомоги цивільним особам з МЕ/СХВ у зонах конфлікту.

Результати цього дослідження виявили значні гендерні відмінності у взаємозв'язках між втомою, когнітивною активністю, пасивним нейрокогнітивним функціонуванням і психічними здібностями в українських цивільних осіб, які зазнають хронічного стресу через війну, що триває.

У жінок найсильніший кореляційний зв'язок спостерігався між FAS-10 (втома) та психічними здібностями ($r = -0,52$), що свідчить про те, що підвищена втома тісно пов'язана зі зниженням психічної стійкості та здатності до подолання труднощів. Отже, жінки в умовах тривалого стресу і втоми відчують більш суттєвий вплив на своє психічне благополуччя, що, ймовірно, впливає на їхню здатність керувати емоціями й підтримувати адаптивні механізми подолання. Помірна негативна кореляція між FAS-10 і когнітивною активністю ($r = -0,45$) ще раз доводить, що втома впливає на когнітивні функції, особливо під час виконання завдань, які потребують тривалої уваги й вирішення проблем. Слабший, але все ж помітний кореляційний зв'язок між FAS-10 і пасивною нейрокогнітивною активністю ($r = -0,27$) свідчить про те, що здатність жінок до самоаналізу й пасивних когнітивних процесів також може бути порушена в умовах значної втоми, але меншою мірою, ніж активні когнітивні та психічні функції.

Для чоловіків кореляція між FAS-10 та психічними здібностями була помірною ($r = -0,41$), і це вказує на те, що втома впливає на психічну стійкість чоловіків, проте меншою мірою, ніж у жінок. Помірна негативна кореляція також спостерігалася між FAS-10 і когнітивною активністю ($r = -0,39$), і це доказ того, що втома впливає на когнітивні функції так само, як і в жінок, але з дещо меншою силою. Цікаво, що кореляція між FAS-10 і пасивною нейрокогнітивною активністю була сильнішою в чоловіків ($r = -0,34$), що свідчить про те, що чоловіки можуть відчувати більше труднощів під час виконання пасивних когнітивних завдань, а саме самоаналізу або утримання уваги в умовах низької стимуляції, коли вони втомлені.

Ці висновки підкреслюють важливість розгляду гендерно-специфічних втручань для управління когнітивними і психічними наслідками втоми, особливо в умовах високого рівня стресу, притаманного зонам конфлікту. Жінки можуть отримати більше користі від психологічної підтримки, спрямованої на підвищення життєстійкості та здатності долати труднощі, тоді як чоловіки можуть потребувати стратегій, спрямованих на поліпшення пасивного когнітивного функціонування в умовах хронічної втоми.

Отже, війна, що триває в Україні, глибоко вплинула на нервово-психічне та психосоматичне здоров'я цивільного населення, особливо тих, хто страждає на МЕ/СХВ. Загострення симптомів, пов'язаних зі стресом та нейроімунною дисрегуляцією, потребує комплексного підходу до охорони здоров'я, у якому враховано багатогранну природу МЕ/СХВ у постраждалих від війни людей. Майбутні дослідження і втручання мають бути спрямовані на розробку біологічно обґрунтованих, цілісних стратегій лікування, які братимуть до уваги як нейропсихологічні, так і фізіологічні аспекти МЕ/СХВ, що зрештою поліпшить якість життя людей, які страждають на цей складний стан в умовах воєнних викликів.

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

Внесок авторів. Матяш М.М., Руденко Я.В., Прудка Л.М., Принц В.А. — збирання й обробка матеріалів; Луньов В.Є. — концепція і дизайн дослідження, збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Deumer U.S., Varesi A., Floris V., Savioli G., Mantovani E., López-Carrasco P., Ricevuti G. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): an overview. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10. No. 20. Article ID: 4786. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10204786>.
2. Morris G., Maes M. A neuro-immune model of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Metabolic Brain Disease*. 2013. Vol. 28. No. 4. P. 523-540. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9364-8>.
3. Nacul L., O'Boyle S., Palla L., Nacul F.E., Mudie K., Kingdon C.C., Lacerda E.M. How myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) progresses: the natural history of ME/CFS. *Frontiers in Neurology*. 2020. Vol. 11. Article ID: 826. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00826>.
4. Lim E.J., Son C.G. Review of case definitions for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*. 2020. Vol. 18. P. 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02302-1>.
5. Björklund G., Dadar M., Pivina L., Doşa M.D., Semenova Y., Maes M. Environmental, neuro-immune, and neuro-oxidative stress interactions in chronic fatigue syndrome. *Molecular Neurobiology*. 2020. Vol. 57. P. 4598-4607. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01954-0>.
6. Kang H.K., Natelson B.H., Mahan C.M., Lee K.Y., Murphy F.M. Post-traumatic stress disorder and chronic fatigue syndrome-like illness among Gulf War veterans: A population-based survey of 30,000 veterans. *American Journal of Epidemiology*. 2003. Vol. 157. No. 2. P. 141-148. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwf187>.
7. Marks D.F. The rise and fall of the psychosomatic approach to medically unexplained symptoms, myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Public Health Research*. 2022. Vol. 1. P. 97-144. DOI: <https://doi.org/10.1108/PHR.2022.0001>.
8. Murga Gandasegui I., Aranburu Laka L., Gargiulo P.Á., Gómez-Esteban J.C., Lafuente Sanchez J.V. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A neurological entity? *Medicina*. 2021. Vol. 57. No. 10. Article ID: 1030. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57101030>.
9. Thoma M., Froehlich L., Hattessoil D.B., Quante S., Jason L.A., Scheibenbogen C. Why the psychosomatic view on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is inconsistent with current evidence and harmful to patients. *Medicina*. 2023. Vol. 60. No. 1. Article ID: 83. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina60010083>.
10. Morris G., Berk M., Galecki P., Maes M. The emerging role of autoimmunity in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Molecular Neurobiology*. 2014. Vol. 49. No. 2. P. 741-756. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8553-0>.
11. Hvidberg M.F., Brinth L.S., Olesen A.V., Petersen K.D., Ehlers L. The health-related quality of life for patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10. No. 7. Article ID: e0132421. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132421>.
12. Tiersky L.A., Johnson S.K., Lange G., Natelson B.H., Deluca J. Neuropsychology of chronic fatigue syndrome: A critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1997. Vol. 19. No. 4. P. 560-586. DOI: <https://doi.org/10.1080/01688639708403745>.
13. Johnson S.K., Lange G., DeLuca J., Korn L.R., Natelson B.H. The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Applied Neuropsychology*. 1997. Vol. 4. No. 3. P. 145-153. DOI: https://doi.org/10.1207/s15324826an0403_1.
14. Baraniuk J.N. Review of the midbrain ascending arousal network nuclei and implications for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS), Gulf War Illness (GWI), and Postexertional Malaise (PEM). *Brain Sciences*. 2022. Vol. 12. No. 2. Article ID: 132. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci12020132>.
15. Addiego F.M., Zajur K., Knack S., Jamieson J., Rayhan R.U., Baraniuk J.N. Subcortical brain segment volumes in Gulf War illness and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Life Sciences*. 2021. Vol. 282. Article ID: 119749. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119749>.
16. Smith M.R., Chai R., Nguyen H.T., Marcora S.M., Coutts A.J. Comparing the effects of three cognitive tasks on indicators of mental fatigue. *The Journal of Psychology*. 2019. Vol. 153. No. 8. P. 759-783. DOI: <https://doi.org/10.1080/00223980.2019.1611530>.
17. Lunov V., Matiash M., Abdriakhimova T., Pavlov A., Dzeruzhynska N. Integrated Health and Personality Adaptation Model (IH-PAM) for men amidst Russia-Ukraine conflict: Navigating Psychosomatic Health. *Health of Man*. 2024. No. 1. P. 49-57. DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-7323.1.2024.303827>.
18. Lunov V., Lytvynenko O., Maltsev O., Zlatova L. The impact of Russian military aggression on the psychological health of Ukrainian youth. *American Behavioral Scientist*. 2022. Vol. 67. No. 3. P. 426-448. DOI: <https://doi.org/10.1177/00027642221144846>.
19. Lunov V., Maltsev O., Matiash M., Mosiichuk V., Tkach B. Psychological underpinnings of terror awareness: A comprehensive dive into Ukrainians' perception of terrorist threats amidst war tensions. *American Behavioral Scientist*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1177/00027642231214083>.
20. Шкала оцінки втоми (FAS) [Електронний ресурс]. Ez-Tests.xyz. URL: https://www.eztests.xyz/tests/fatigue_fas/.
21. Sereda S., Lunov V. Scale of Cognitive Assessment of Executive Network Activity. In: Matyash M., Maksymenko S., Lunov V., Pavlov A., Tkach B., Sereda S. *Integrative Foundations of Medical Psychology: Normogenesis, Neuroscience, and Health Behavior: Textbook*. Kyiv: Ludmila Publishing, Bogomolets National Medical University, 2024. P. 69-70.
22. Sereda S., Lunov V. Scale of Assessment of Passive Neurocognitive Activity. In: Matyash M., Maksymenko S., Lunov V., Pavlov A., Tkach B., Sereda S. *Integrative Foundations of Medical Psychology: Normogenesis, Neuroscience, and Health Behavior: Textbook*. Kyiv: Ludmila Publishing, Bogomolets National Medical University, 2024. P. 70.
23. Sereda S., Lunov V. Scale of Psychological Assessment of Ability for Objective Cognitive Evaluation. In: Matyash M., Maksymenko S., Lunov V., Pavlov A., Tkach B., Sereda S. *Integrative Foundations of Medical Psychology: Normogenesis, Neuroscience, and Health Behavior: Textbook*. Kyiv: Ludmila Publishing, Bogomolets National Medical University, 2024. P. 71.

Отримано/Received 30.08.2024

Рецензовано/Revised 02.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2024

Information about authors

Mykhailo Matiash, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: drmatiash@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4248-060X>

Vitalii Lunov, PhD, Cl.Prof., Associate professor of the Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lunyov_vitaliy@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7085-8454>

Lilia Prudka, PhD, lecture of the Department of General and Medical Psychology at Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: prudka1986@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2545-4290>

Yaroslava Rudenko, PhD, scientific correspondent of laboratory of studying of G.S. Kostiuk Institute of Psychology of the National Academy of Educational Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: d_paustovskiy@proton.me; <https://orcid.org/0000-0002-0043-9131>

Volodymyr Prints, scientific correspondent of laboratory of studying of G.S. Kostiuk Institute of Psychology of the National Academy of Educational Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; tel.: +380 (44) 288-33-20, e-mail: batz.law@proton.me

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. M.M. Matiash, L.M. Prudka, Ya.V. Rudenko, V.A. Prints — collection and processing of materials; V.E. Lunov — concept and design of research, collection and processing of materials, analysis of the data obtained, writing the text.

M.M. Matiash¹, V.E. Lunov¹, L.M. Prudka¹, Ya.V. Rudenko², V.A. Prints²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²G.S. Kostiuk Institute of Psychology of the National Academy of Educational Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Neuropsychology of chronic fatigue syndrome in civilian population in war conditions

Abstract. This study examines the impact of chronic fatigue on cognitive, neurocognitive, and mental functioning in civilians living in Ukraine under the prolonged stress of the current war. The study involved 487 people aged 27 to 38 years, 63 % women and 37 % men. The Fatigue Assessment Scale was used to measure fatigue, while cognitive activity, passive neurocognitive activity, and mental abilities were evaluated using three validated scales that allow for the analysis of critical aspects of mental functioning. In our study, correlation analysis revealed important gender differences. In women, the strongest relationship was observed between fatigue and mental capacity. Women with higher levels of fatigue also demonstrated a decrease in cognitive abilities. A weaker but still significant correlation was found between fatigue and passive neurocognitive activity, suggesting that passive cognitive processes, such as introspection, are somewhat less affected by fatigue. Men showed a similar pattern, but with slightly different emphases. The correlation between fatigue and cognitive performance was moderate, indicating that men's cognitive function declines with increasing fatigue, but not as much as women's. The relationship between fatigue and passive neurocognitive activity was stronger in men than in women. These findings are consistent with previous research on

the differential impact of fatigue and stress on cognitive and mental functions, especially in conflict-affected people. Theories of the neuropsychological response to prolonged trauma suggest that the default mode network, which is responsible for passive cognitive processes, is highly sensitive to stress and fatigue, especially in men, while women tend to experience more significant impairments in the frontoparietal network, which supports executive functioning and emotional regulation. These findings emphasize the need for gender-sensitive therapeutic interventions. Our findings suggest that fatigue interventions should be tailored to the unique needs of men and women, with a focus on improving mental resilience and cognitive function. For women, interventions aimed at emotional regulation and stress management may be appropriate, while men may need help maintaining passive cognitive functioning and reflective thinking. Future research should examine the neurobiological mechanisms underlying these gender differences in order to develop more effective therapeutic strategies for populations experiencing chronic fatigue under high stress conditions.

Keywords: neuropsychology; chronic fatigue; cognitive activity; passive neurocognitive activity; mental abilities; gender; war; stress; trauma

UDC 616.831-005-036.22:616-036.22(477-25)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1119>M.M. Prokopiv¹, S.-M.S. Okuneva², Yu.L. Heletiuk¹, O.Y. Fartushna³, G.G. Symonenko¹¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²CNE "Saint Michael Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine³Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

The influence of the war events on the epidemiology of cerebrovascular diseases and strokes among residents of Kyiv, Ukraine

Abstract. Background. In Ukraine, mortality rates from cerebrovascular diseases (CVD) are 10–17 % higher than in Europe. The number of registered cases of strokes is increasing in the world and this tendency is expected to continue in the coming years. One of the factors affecting epidemiological indicators is military conflicts. This mostly applies to low- and middle-income countries due to the complexity of providing medical care. Large studies testify to the negative impact of military actions on the morbidity and mortality from CVD, a change in the structure of strokes due to an increase in the proportion of intracerebral hemorrhages, and an increase in the number of young and middle-aged patients. People who live in war zones have a higher risk of heart disease and stroke, even years after the war ends. This is due to an increase in the share of both medical and non-medical risk factors. Considering world tendency, the study of epidemiological indicators regarding the prevalence, morbidity, and mortality of both cardiovascular disease in general and cerebral strokes in particular and the comparison of these data in the pre-war and war periods is relevant not only for Ukraine. The purpose was to provide an epidemiology of CVD and cerebral stroke among the adult population of Kyiv in the prewar and wartime periods. **Materials and methods.** The data from the statistical reports of CVD and stroke in Kyiv from 2007 to 2023 were analyzed using statistical methods and the systematic approach. **Results.** There was a decrease in the prevalence and morbidity of cerebrovascular diseases and cerebral stroke among adult residents of Kyiv in the pre-war period. These epidemiological findings were comparable to the general level in Ukraine but remained higher than in Western Europe. The most common risk factors were hypertension (28 % of the population), coronary heart disease (18.1 %), diabetes (1.3 %) as well as a high percentage of bad habits. In the first year of the war, the incidence rate of CVD and stroke in Ukraine decreased, and in the second year, it increased by 15 and 22 %, respectively. The incidence of cerebral strokes was the lowest in 2022 and amounted to 82.1 per 100,000 adult population, increasing in 2023 by 22.4 % to 100.5 per 100,000 population. The number of stroke patients in the city during 2022–2023 increased by 26.6 % compared to 2016. An increase in stroke hospitalizations was due to repeated strokes. The ratio of stroke types had also changed: in prewar times, it was 8.4 cases of ischemic strokes to 1 case of hemorrhagic stroke, during the war — 12.7 : 1. In 2022–2023, the mortality from CVD and all forms of cerebral strokes increased in Kyiv. **Conclusions.** The results of the study prove the negative impact of war on the epidemiology of CVD and stroke. An increase in the number of patients with CVD and cerebral strokes as well as a change in the ratio of stroke types and an increase in hospital mortality were noted.

Keywords: war; Kyiv; cerebrovascular diseases; stroke; morbidity; mortality; adults

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

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

Для кореспонденції: Прокопів Марія Мирославівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології, НМУ імені О.О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна, телефон: +38 (044) 234-92-76; e-mail: prokopivmm@gmail.com; контактний тел.: +38 (066) 268-35-27

For correspondence: Maria Prokopiv, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Neurology Department, Bogomolets National Medical University, Ukraine, 13, T. Shevchenko boulevard, Kyiv, Ukraine, telefax: +38 (044) 234-92-76; e-mail: prokopivmm@gmail.com; phone: +38 (066) 268-35-27

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

Introduction

Worldwide, stroke is the leading cause of disability and the second leading cause of death [1]. Globally, the lifetime risk of stroke, its incidence, prevalence, disability, and mortality has increased by 50, 70, 143, 102, and 42 %, respectively, for the last ten years [2]. The number of strokes is disproportionately increasing in lower- and lower-middle-income countries (86 % of deaths due to stroke and 89 % of disability) compared to the high-income countries and this trend is expected to continue in the coming years, posing an unprecedented problem to families with less resources [3]. According to the World Health Organization, cardiovascular diseases take an estimated 17 million lives annually in the world, which is 30 % of all deaths [4, 5]. The lifetime risk of stroke and rates of mortality from cerebrovascular diseases (CVD) are 10–17 % higher in Ukraine compared to Western European countries [6–8]. The most important factor, contributing to the higher rates of CVD and stroke in Ukraine, is the war. Not only does war cause direct damage to people's health, safety, and property, but it also increases stress levels dramatically, causing severe social and economic insecurity.

The negative impact of military operations on morbidity and mortality from cerebrovascular diseases is proven scientifically [9, 10]. The increased number of intracranial hemorrhages, especially in young and middle-aged patients, is typical of the war. People who live in war zones have a higher risk of heart disease and stroke even years after the war ends. This is due to an increase in the share of both medical and non-medical risk factors.

War contributes to speedy aging, increased health issues, and mortality rates among people with cardiovascular disease and cerebrovascular pathology [11]. In early studies of the Lebanon war's impact on CVD, Sibai (1989) noted that there is a connection between the influx of acute and chronic stress factors along the rise of CVD among civilians during the war conflict [12]. During and after the war in Iraq, a significant increase (from 1.19/1,000 in 2003 up to 2.42/1,000 in 2014) in the incidence of stroke was reported [13].

A systematic analysis of the global war burden was carried out in 195 countries over ten years (2007–2017), showing that the mortality rate due to violent conflicts and terrorism increased by 118.0 % [14]. The impact of war on CVD morbidity and mortality was also confirmed by the analysis of 6,255 types of cerebral strokes in Sarajevo (Bosnia and Herzegovina), which revealed a 48 % increase in stroke mortality during the war compared to the pre-war period. The structure of strokes changed, and the incidence of intracerebral hemorrhage has increased in patients with atherothrombotic cerebral infarction; the number of patients aged 51–60 years increased significantly [15]. The results of current studies proved that people living near combat zones are at greater risk for CVD and stroke compared to those living further away. A systematic review by Mahase (2019) revealed that these conditions are associated with an increased risk of developing heart attack, stroke, high blood pressure, and high cholesterol as well as increased consumption of alcohol and recreational drugs [16].

As with every war, the military campaign in Ukraine can't help but affect the prevalence, morbidity, and morta-

lity of CVD and cerebral stroke. However, there is a lack of scientific reports on the epidemiology of CVD and stroke in Ukraine during the war [17]. According to statistical data from the Ministry of Health of Ukraine, the number of strokes in the country increased by 16 %.

The purpose is to provide an epidemiology of CVD and cerebral stroke among the adult population of Kyiv in the pre-war and wartime periods.

Materials and methods

The data from the statistical reports of CVD and stroke in Kyiv from 2007 to 2023 were analyzed using statistical methods and the systematic approach. To exclude the influence of the COVID-19 pandemic and therefore analyze the impact of the war solely on the epidemiology of CVD and stroke in Ukraine, 2019–2021 were not considered in this study.

Results and discussion

The prevalence of CVD in Ukraine increased starting from 2009, stabilized in 2012, decreased in 2014 and 2015 (from 8,220 to 7,260 per 100 thousand), and remained stable in 2016–2021 [18]. The prevalence of risk factors among the Ukrainians was as follows: hypertension (28 % of the population), ischemic heart disease (18.1 %), cardiovascular diabetes (1.3 %), poor eating habits, smoking, and increased intake of alcohol [19, 20].

The rate of CVD in Ukraine reached 868.1 in 2009, subsequently increased to 937.7 in 2013, and then began to gradually decrease, reaching 682.5 in 2018 ($p < 0.05$). We also note that the number of patients who seek medical care due to various neurological conditions has changed significantly. The number of patients with CVD was traditionally the highest, but never exceeded 74 %, except for 2022–2023 when it rose to 75.5 %.

In the pre-war period, there was a positive trend in the rate of CVD with a tendency to decrease. However, due to the rise in the war-related death toll and migration (of the population to the Kyiv from the active war zone as well as out of the Kyiv and country for safety), the number of Kyiv residents has changed significantly. Immigrants temporarily resettled in Kyiv were not registered in the medical system and sought medical help only in emergencies.

War events reduced the number of visits to doctors and sometimes made it impossible to record all cases of illness. However, practically all stroke patients turned to the emergency department and were hospitalized in neurological departments and received free examination and treatment.

The fact that the number of CVD is growing in hypertensive patients registered in the city is important: for example, in 2023, the percentage of such patients was 93 %, while in 2016, it reached 78 %. This is confirmed by the observations in other countries where military operations took place.

Stroke incidence among the urban adult population has a positive trend in 2009–2018. In 2009, it was 251.3 per 100,000, gradually decreasing by 1.7 times to 143.9 in 2018 ($p \leq 0.05$). Stroke incidence in Kyiv was almost half as much as in Ukraine.

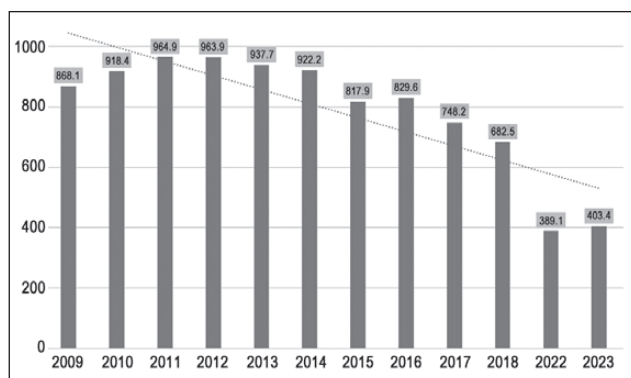


Figure 1. Dynamics of the rate of cerebrovascular diseases in adults of Kyiv during 2009–2018 and 2022–2023

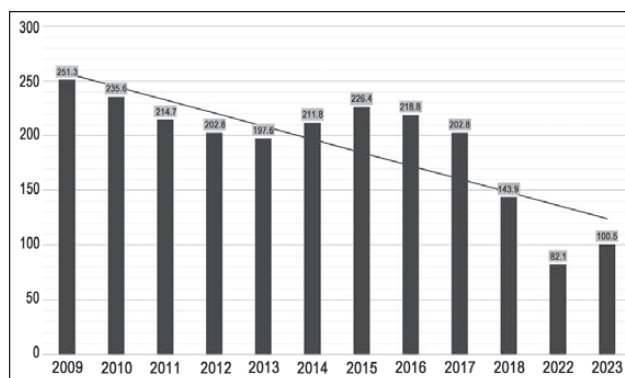


Figure 2. Dynamics of the cerebral stroke incidence in the adult population of Kyiv in 2009–2018 and 2022–2023

At the beginning of the war, the stroke incidence was the lowest and amounted to 82.1 per 100,000 adult population. During the second year of the war, it increased by 22.4 % and was 100.5 per 100,000 population. If we translate this indicator into the number of registered new stroke cases, the data will be as follows: in 2018, 3,373 new cases were registered; in 2019 — 2,613; in 2020 — 2,246.

At the same time, the total number of patients treated in the city's hospitals for stroke did not decrease during the war years and remained at the level of 6–6.5 thousand (data refer to public hospitals and do not include private hospitals). Consistently, the number of stroke cases remained high due to the occurrence of repeated strokes.

However, the situation in the city changed during the war. In 2022, the total number of stroke patients treated in the hospitals was 7,744. Compared to 2016, this number has increased by 26.6 %. In 2016, the ratio of primary to recurrent strokes was 48.7 to 51.3 %, while in 2022, it was 25.0 to 75.0 %.

In 2023, more stroke patients were treated in hospitals of Kyiv — 9,666. This number is the highest in all years of our observation (the second highest was 7,559 in 2018). In 2023, the ratio of primary strokes to recurrent ones was 1 : 4. The number of stroke hospitalizations in Kyiv during the first two years of the war increased significantly due to repeated

stroke. This is caused by patients' non-adherence to measures preventing the recurrences. The growth of risk factors like hypertension, cardiovascular diseases, and diabetes is associated with increased stress levels due to the war. Such a phenomenon as wartime hypertension is observed during the war and is a variant of stress-induced hypertension.

The ratio of ischemic and hemorrhagic strokes in the pre-war period was 8.4 : 1, in 2022 — 12.6 : 1, and in 2023 — 12.7 : 1. Consequently, the number of ischemic strokes during the military operations increased significantly.

The in-hospital mortality from CVD during the pre-war period was relatively low and amounted to 6.85 % (2015), 7.32 % (2016), 6.72 % (2017), and 6.78 % (2018). In 2022, it increased sharply to 12.77 %, and then decreased to 10.92 % in the following year. Mortality varied based on the stroke type and was as follows: in all pre-war years (2014–2018), it fluctuated from 14.73 to 15.99 % in case of ischemic stroke, and from 37.93 to 41.83 % in intracerebral hemorrhage. During the first year of the war, these indicators increased sharply and amounted to 19.31 and 44.13 % (2022), respectively, and slightly decreased (16.79 and 41.13 %) in 2023. This dynamics might be explained by the stabilization of the war situation in Kyiv and the improvement of health care care availability.

In-hospital mortality from CVD was the lowest in 2011 amounting to 113.68 cases per 100 thousand population

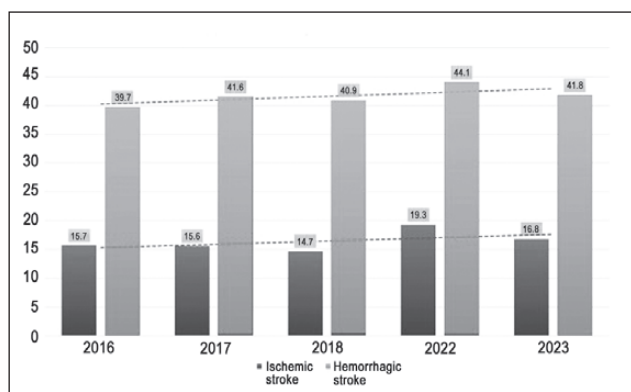


Figure 3. Dynamics of in-hospital mortality of stroke patients in Kyiv in 2016–2018 and 2022–2023

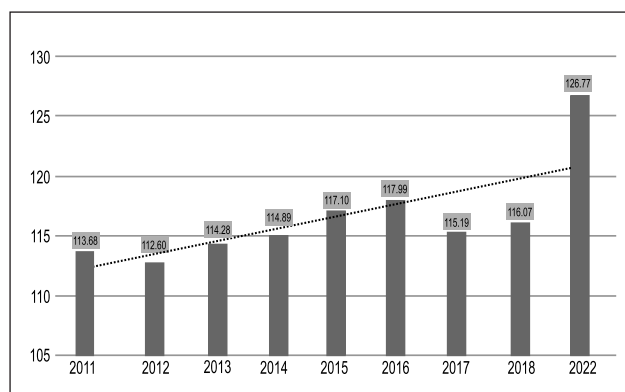


Figure 4. Dynamics of CVD mortality of the adult population of Kyiv in 2011–2018 and 2022

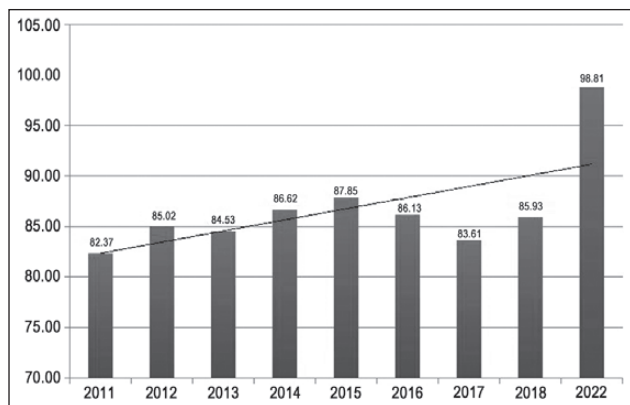


Figure 5. Dynamics of mortality due to cerebral stroke among the adult population of Kyiv (2011–2018 and 2022)

compared to the pre-war years. It was the highest in 2016 — 117.99 cases per 100 thousand population, while in 2018 — 116.07 cases per 100 thousand population. However, these differences were statistically insignificant ($p \geq 0.06$). During the first year of the war, CVD mortality increased sharply: by 10.7 cases per 100 thousand population and amounted to 126.77 or increased by 1.09 times ($p < 0.05$). Even though the incidence of CVD decreased in Kyiv during the war, the mortality from this pathology has increased.

Stroke mortality did not undergo significant fluctuations in the pre-war years. Its lowest rate was in 2011 (82.37 cases per 100 thousand population), and the highest — in 2015 (87.85 cases per 100 thousand population) (Fig. 5). If we compare the indicator of 2022 (98.81 cases per 100 thousand population) with that in 2018 (85.93 cases per 100 thousand population), then its growth by 1.15 times is noted ($p < 0.05$).

Consequently, we have found an increase in mortality among the adult population of the city both from CVD in general and from cerebral strokes. At the same time, the rate of increase in mortality from strokes was higher, which gives reason to think that strokes were the main cause of death among all forms of CVD.

Conclusions

1. The incidence of CVD and cerebral strokes in the adult population of Kyiv in the pre-war period (2018) decreased by 1.3 times ($p < 0.05$) compared to 2009 with reliability criteria of 26.89. It decreased further during the first year of the war in 2022 to 389.1 cases per 100 thousand population, but in 2023, it slightly increased to 403.4 cases per 100 thousand population.

2. In the pre-war period, the number of patients with cerebral strokes receiving treatment in communal hospitals of Kyiv was 7.2–7.5 thousand annually; in the first year of the war, it increased by 2.4 % and in the following year — by 27.9 %.

3. An increase in the number of patients with stroke during the war occurred due to an increase in the number of ischemic strokes: in the pre-war period, the ratio between ischemic and hemorrhagic strokes was 7.9–8.4 : 1, and during the war, it became 12.6–12.7 : 1.

4. Retrospective analysis revealed a change in the ratio of primary to recurrent strokes: before the war, primary strokes predominated by a ratio of 1.9 : 1, and during the war, by a ratio of 3 : 1.

5. During the first year of the war, 2022, there was a rather sharp increase in the hospital mortality rate: up to 19.3 % in cases of ischemic stroke and 44.1 % in hemorrhagic strokes. The next year, in 2023, these numbers decreased to 16.8 and 41.8 %, respectively.

6. In 2022–2023, an increase in mortality among the adult population of Kyiv was noted both from CVD in general and from the cerebral strokes by 1.15 times ($p < 0.05$).

References

1. World Stroke Day 2022. Available from: <https://www.who.int/srilanka/news/detail/29-10-2022-world-stroke-day-2022#:~:text=Stroke%20is%20the%20leading%20cause,Adjusted%20Life%20Years%20%28DALY%29>.
2. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022 Jan;17(1):18–29. doi: 10.1177/17474930211065917.
3. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
4. Bilovol OM, Gridnev OE, Isayeva GS, et al. Prevention of non-infectious diseases. Library “Health of Ukraine”. 2016. 352 p. (in Ukrainian).
5. Cardiovascular diseases (CVDs). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
6. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161–76. doi: 10.1159/000441085.
7. Prokopiv MM, Slabkiy GO, Fartushna OY. Prospective analysis of the epidemiology of cerebrovascular disease and stroke among the adult population of Kyiv city, Ukraine. *Wiad Lek*. 2021;74(10 cz 2):2599–2604.
8. Vinychuk S, Fartushna O. Epidemiology of transient ischemic attacks in the structure of acute cerebrovascular disorders in Ukraine and in other countries. *International Neurological Journal*. 2022;5(91):105–111. doi: 10.22141/2224-0713.5.91.2017.110863.
9. Johnson SA. The cost of war on public health: an exploratory method for understanding the impact of conflict on public health in Sri Lanka. *PLoS One*. 2017 Jan 12;12(1):e0166674. doi: 10.1371/journal.pone.0166674.
10. Jawad M, Vamos EP, Najim M, Roberts B, Millett C. Impact of armed conflict on cardiovascular disease risk: a systematic review. *Heart*. 2019 Sep;105(18):1388–94. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314459.
11. Korinek K, Young Y, Teerawichitchainan B, Kim Chuc NT, Kovnick M, Zimmer Z. Is war hard on the heart? Gender, wartime stress and late-life cardiovascular conditions in a population of Vietnamese older adults. *Soc Sci Med*. 2020 Nov;265:113380. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113380.
12. Sibai AM, Armenian HK, Alam S. Wartime determinants of arteriographically confirmed coronary artery disease in Beirut. *Am J*

Epidemiol. 1989 Oct;130(4):623-31. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115384.

13. Hussain AM, Lafta RK. The burden of non-communicable diseases in Iraq after the 2003 war. *Saudi Med J.* 2019 Jan;40(1):72-78. doi: 10.15537/smj.2019.1.23463.

14. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):1736-88. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.

15. Dimitrijević J, Dzirlo K, Bratić M, Hrnjica M, Hebib L, et al. 10-year analysis of cerebrovascular accidents at the Neurology Clinic in Sarajevo (before, during and after the war). *Med Arh.* 2002;56(3):151-3 (in Croatian).

16. Mahase E. Living in a war zone increases heart disease and stroke risk years after conflict ends, study finds. *BMJ.* 2019 May 29;365:l2367. doi: 10.1136/bmj.l2367.

17. Okunieva S-MS, Prokopiv MM. Analysis of the impact of war events on stroke and the risk factors of their development (review). *Ukrainian Neurological Journal.* 2023;1(4):10-16. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-10 (in Ukrainian).

18. Mishchenko TS. Epidemiology of cerebrovascular diseases and organization of care for patients with cerebral stroke in Ukraine. *Ukrainian Newsletter of Psychoneurology.* 2017;1(9):22-24 (in Ukrainian).

19. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017 Sep 16;390(10100):1345-1422. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8.

20. Lashkul ZV, Odryns'kyj VA, Kurochka VL, Posnyj VF. Social-hygienic study of the presence of risk factors for cardiovascular diseases in urban population of working age with hypertension. In: Current issues of medical science and practice: a collection of scientific papers of State Institution "Zaporizhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine". 2011;78(1):192-195. Scientific and Practical Conference "Current issues of medical science and practice". 2011, Nov 23. Zaporizhzhya, Ukraine (in Ukrainian).

Received 01.10.2024

Revised 04.11.2024

Accepted 12.11.2024

Information about authors

Prokopiv M.M., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Neurology Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: prokopivmm@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5467-3946

Okuneva S.-M.S., Postgraduate Student at Neurology Department, Bogomolets National Medical University, MD, CNE "Saint Michael Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: sms.okuneva@gmail.com; https://orcid.org/0009-0007-7481-9835

Heletiuk Yu.L., PhD in Medicine, Associate Professor of Neurology Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: yh.neurology@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7260-6496

Fartushna O.Y., PhD in Medicine, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: olena.y.fartushna@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4641-0836

Symonenko G.G., PhD in Medicine, Associate Professor of Neurology Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ggsimonenko35@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5791-440X

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. The study was performed in accordance with the scientific research work of the Neurology Department of the Bogomolets National Medical University. The scientific research work topic is "To investigate the pathomorphosis of vascular and autoimmune diseases of the nervous system against the background of coronavirus diseases" (state registration number 0122U000487).

Authors' contribution. Prokopiv M.M. — research concept and design, data analysis, writing manuscript, supervision throughout the research, final editing; Okuneva S.-M.S. — collection of the data, data analysis, writing manuscript; Heletiuk Yu.L. — data analysis, writing manuscript, technical editing; Fartushna O.Y. — design, data analysis, writing manuscript; Symonenko G.G. — data analysis, writing manuscript, technical editing.

Прокопів М.М.¹, Окунева С.-М.С.², Гелетюк Ю.Л.¹, Фартушна О.Є.³, Симоненко Г.Г.¹

¹НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва», м. Київ, Україна

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

Вплив воєнних подій на епідеміологію цереброваскулярних хвороб та мозкових інсультів серед жителів м. Києва (Україна)

Резюме. Актуальність. В Україні показники смертності від цереброваскулярних хвороб (ЦВХ) на 10–17 % вищі, ніж у Європі. У світі зростає кількість зареєстрованих випадків інсультів, і в найближчі роки, за прогнозами, ця тенденція буде утримуватися. Одним із факторів, що впливає на епідеміологічні показники, є воєнні події. Найбільше це стосується країн із низьким та середнім рівнем доходу через ускладнення надання медичної допомоги. Великі дослідження засвідчують негативний вплив воєнних дій на захворюваність і смертність від ЦВХ, зміну структури інсультів через зростання частки внутрішньомозкових крововиливів та збільшення кількості хворих молодого й середнього віку. Люди, які живуть у зонах бойових дій, мають

вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань та інсульту навіть через роки після їх закінчення. Це зумовлено збільшенням частки факторів ризику як медичного, так і немедичного характеру. Зважаючи на світові тенденції, вивчення епідеміологічних показників поширеності, захворюваності, смертності від ЦВХ загалом та мозкових інсультів зокрема й порівняння цих даних у довоєнний і воєнний періоди є актуальними не лише для України. **Мета:** дослідити епідеміологію цереброваскулярних хвороб і мозкових інсультів серед дорослого населення м. Києва у довоєнний та воєнний періоди. **Матеріали та методи.** При проведенні цієї роботи використано статистичний метод і системний підхід. Матеріалами дослідження слугували

дані галузевої статистичної звітності по м. Києву упродовж 2007–2023 рр. **Результати.** Встановлено тенденцію до зниження захворюваності й поширеності ЦВХ та мозкових інсультів серед дорослих жителів Києва у довоєнний період. Рівень вказаних показників був порівнянний із загальним по Україні, але вищий за такий у країнах Західної Європи. Найбільш поширеними факторами ризику є артеріальна гіпертензія (28 % населення), ішемічна хвороба серця (18,1 %), цукровий діабет (1,3 %), а також шкідливі звички. У перший рік війни частота ЦВХ і мозкових інсультів в Україні знизилася, а на другий рік зросла відповідно на 15 та 22 %. Захворюваність на мозкові інсульти була найнижчою у 2022 році (82,1 на 100 тис. дорослого населення), у 2023-му зросла на 22,4 %, дорівнюючи 100,5 на 100 тис. населення. Кількість пацієнтів з усіма формами інсультів у місті впродовж

2022–2023 рр. підвищилася на 26,6 % порівняно з 2016 р. Збільшення кількості госпіталізованих хворих зумовлено виникненням повторних інсультів. Співвідношення типів інсультів також змінилось: у довоєнний час воно становило 8,4 випадку ішемічних інсультів до 1 випадку геморагічного інсульту, під час війни — 12,7 : 1. У 2022–2023 рр. у Києві зросла лікарняна летальність від ЦВХ та всіх форм мозкових інсультів. **Висновки.** Результати дослідження підтверджують негативний вплив воєнних подій на епідеміологічні показники цереброваскулярних хвороб та мозкових інсультів. Відмічено збільшення кількості пацієнтів із ЦВХ і мозковими інсультами, а також зміну співвідношення типів інсультів та підвищення госпітальної смертності.

Ключові слова: війна; Київ; цереброваскулярні хвороби; інсульт; захворюваність; смертність; доросле населення

УДК 616-035.1:[616.831-005]

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1120>Онопрієнко О.П.¹, Тімановська В.В.², Троян В.М.³, Тищенко В.Б.⁴, Троян Ж.М.⁵¹КНП «Броварська багатoproфільна клінічна лікарня», м. Бровари, Київська область, Україна²Згурівська ЦРЛ, м. Згурівка, Київська область, Україна³Баришівська ЦРЛ, м. Баришівка, Київська область, Україна⁴Яготинська ЦРЛ, м. Яготин, Київська область, Україна⁵Березанська МЛ, м. Березань, Київська область, Україна

Реалії сучасної практики та перспективи впровадження стандартів допомоги хворим з гострим інсультом на вторинному рівні в Лівобережному регіоні Київщини за даними госпітального реєстру (огляд літератури і власні дослідження)

Резюме. Метою нашої роботи є дослідження основних показників якості допомоги хворим з гострим інсультом в окремих ЛПЗ Лівобережного регіону Київської області України. **Матеріали та методи.** Дослідження виконувалось на кафедрі нервових хвороб НУОЗ України імені П.Л. Шупика, на базі: КНП «Броварська багатoproфільна клінічна лікарня», ангioneврологічне відділення на 85 ліжок (далі — ББКЛ), і 4 ЛПЗ вторинного рівня, децентралізованої локалізації в Київській області (далі — ЦРЛКОЛРУ). Названі відділення знаходяться на відстані 80–100 км, а ББКЛ — за 15 км від обласного центру, усі працюють за затвердженим локальним протоколом, що відповідає галузевим стандартам ведення хворих з гострим мозковим інсультом та існуючим клінічним настановам. Усього в проспективному когортному дослідженні «випадок — контроль» взяли участь 10 608 госпіталізованих хворих з гострим мозковим інсультом (5818 хворих в ББКЛ і 4790 — в ЦРЛКОЛРУ). На кожний окремий випадок заповнювалась форма звіту RES-Q (версія 1.2) — бланк звіту в міжнародній програмі, розроблений ініціативою ESO-EAST Європейського товариства інсульту (ESO). **Результати.** Дослідження показало, що на якість надання допомоги хворим з інсультом можуть впливати як матеріально-технічна база закладу, так і оснащення діагностичною апаратурою, потужність ліжкового фонду, а також логістичне розташування, віддаленість від обласного центру. Усі показники якості вказують на лідерство ББКЛ порівняно з ЦРЛКОЛРУ, і цьому є пояснення. **Висновки.** Виявлені у дослідженні як позитивні, так і негативні сторони в лікувально-діагностичній роботі ЛПЗ, а також фактори, що впливають на успішність результату лікування хворих з гострим інсультом, вірогідно підтвердили адекватність вивчення індикаторів якості допомоги та доцільність подальшого впровадження методу «госпітальний реєстр» (на принципах реєстру RES-Q) в інших регіонах Київської області та України для оцінки і контролю якості медичної допомоги, включно з аналізом ефективності нових технологій. За час дослідження в ББКЛ придбали новий СКТ, МРТ 1,5 Тесла фірми Philips INTERA, Нідерланди, ангиограф фірми Siemens в 2021 році, що поліпшило діагностику мозкових інсультів і застосування тромболітичної терапії (ТЛТ),

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

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

Для кореспонденції: Онопрієнко Олександр Павлович, кандидат медичних наук, завідувач ангioneврологічного відділення, КНП «Броварська багатoproфільна клінічна лікарня», вул. Тараса Шевченка, 14, м. Бровари, Київська область, 07401, Україна; e-mail: aponeurology@ukr.netFor correspondence: Oleksiy Onopriyenko, PhD in Medicine, Head of the Neurovascular Department, Communal non-commercial enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Taras Shevchenko st., 14, Brovary, Kyiv region, 07401, Ukraine; e-mail: aponeurology@ukr.net

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

тромбоекстракції в межах Лівобережного регіону Київської області України. Сусідні ЛПЗ придбали СКТ та розширили застосування ТЛТ у лікуванні ішемічного інсульту. Звісно, проведене дослідження є позитивним, адже стає доступним виявлення певних недоліків у роботі та формування рекомендацій з планування заходів щодо вдосконалення медичної допомоги хворим з інсультом, а також порівняння результатів діяльності на міжнародному та національному рівнях.

Ключові слова: госпітальний реєстр; гострий мозковий інсульт; захворюваність; основні критерії оцінки якості надання допомоги; фактори ризику; скринінг

Вступ

Доцільним і вчасним наразі є дослідження сучасних факторів ризику інсульту, засноване на міжнародно прийнятих засадах доказової медицини, з оцінкою якості надання допомоги й порівнянням сучасних клініко-епідеміологічних показників мозкового інсульту.

Мета дослідження: аналіз основних індикаторів надання якості допомоги хворим з інсультом в окремих ЛПЗ охорони здоров'я у Київській області Лівобережного регіону України з урахуванням клініко-епідеміологічних характеристик та відмінностей у логістиці та організації лікувального процесу.

Матеріали та методи

Госпітальний реєстр мозкового інсульту (МІ) протягом 10 років у два періоди по п'ять років, стан показників на 2007 рік, далі на 2011 рік і на кінець 2016 року. Предметом дослідження були епідеміологічні, клініко-неврологічні, лікувально-діагностичні характеристики та їх кореляційні співвідношення при гострих порушеннях мозкового кровообігу у чоловіків і жінок — міських і сільських жителів, а також учасників ліквідації аварії (УЛНА) на ЧАЕС Придеснянського Лівобережного регіону Броварського району Київської області України. Використовувалися метод госпітального реєстру — для

отримання об'єктивних і репрезентативних даних про структуру, фактори ризику, клінічні особливості, функціональні результати, рівень організації медичної допомоги хворим з інсультом на госпітальному етапі; статистичного аналізу — для обґрунтування об'єктивності отриманих результатів.

Примітка: Березанська МЛ — спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) з 2016 р., Яготинська ЦРЛ — СКТ з 2022 р.

Результати та обговорення

Віковий та статевий розподіл госпіталізованих пацієнтів у досліджуваних ЛПЗ демонструє певні закономірності ураження інсультом в популяції, а також відображає певні відмінності в організації надання допомоги згідно з територіальним устроєм та зонами відповідальності. У табл. 1 показаний кількісний розподіл госпіталізованих хворих, чоловіків та жінок, в ББКЛ та ЦРЛКОЛРУ, по роках спостереження та по основних нозологіях.

Середній вік пацієнтів з МІ у ББКЛ становив: чоловіків — $62,40 \pm 0,59$ у 2007 р., $60,85 \pm 0,59$ у 2011 р. і $61,24 \pm 0,57$ у 2016 р.; жінок — $66,48 \pm 0,79$ у 2007 р., $65,54 \pm 0,65$ у 2011 р. і $64,41 \pm 0,84$ у 2016 р. Середній вік пацієнтів у ЦРЛКОЛРУ становив: чоловіків —

Таблиця 1. Кількісний розподіл за гендерною ознакою пацієнтів з мозковим інсультом у ББКЛ та 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	2617	1256	1360	2155	1054	1101
	2012–2016	3201	1536	1664	2635	1265	1370
Ішемічний інсульт 4994/4191; 85,8/87,4 %**	2007–2011	2245	1077	1168	1883	946	1026
	2012–2016	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	233	108	125	250	125	125
	2012–2016	260	173	187	350	163	187
ГІ = 1193	Усього	593	281	312	600	288	312

Примітки: * — загальна кількість госпіталізованих хворих з МІ у ББКЛ та ЦРЛКОЛРУ; ** — загальна кількість госпіталізованих хворих з ішемічним інсультом (II) у досліджуваних ЛПЗ; *** — загальна кількість госпіталізованих хворих з геморагічним інсультом (ГІ).

Таблиця 2. Характеристика пацієнтів з МІ за віком і статтю (M ± SD) у ББКЛ та ЦРЛКОЛРУ

Вік хворих	Медіана (M ± SD)		Стать			
	ББКЛ	ЦРЛКОЛРУ	Чоловіки		Жінки	
			ББКЛ	ЦРЛКОЛРУ	ББКЛ	ЦРЛКОЛРУ
Молодий	34,2 ± 3,8	34,1 ± 3,8	164	145	107	137
Середній	53,2 ± 7,3	53,2 ± 7,3	765	612	555	600
Похилий	67,4 ± 2,6	67,5 ± 2,6	1290	1301	1363	1363
Старечий	79,6 ± 8,9	79,4 ± 8,8	594	97	126	528
Довгожителі	92,5 ± 2,9	93,5 ± 2,7	4	0	7	7
Усього — 5818/4790	65,2 ± 5,1	67,2 ± 0,60	2817	2155	3001	2635

67,2 ± 0,60 у 2007 р., 67,10 ± 0,64 у 2011 р. і 67,66 ± 0,78 у 2016 р.; жінок — 72,53 ± 0,54 у 2007 р., 72,01 ± 0,59 у 2011 р. і 72,67 ± 0,82 у 2016 р. При порівнянні даних госпітального реєстру інсульту в лікарнях м. Бровари з окремими ЛПЗ у 2007–2016 рр. встановлено, що в досліджуваних закладах збільшилась відсоткова частка хворих працездатного віку, особливо чоловіків: у ББКЛ — на 5,4 %; у ЦРЛКОЛРУ — на 1,4 %. У віці до 60 років відсоток госпіталізованих розподілився приблизно однаково між статями. У ББКЛ у віці 61–70 років значно більша частка госпіталізованих чоловіків (40,1 проти 28,2 %, $p = 0,0057$). Натомість у віці 71–80 років ситуація кардинально змінюється на користь жінок (31,6 проти 19,5 %, $p = 0,0018$), що у поєднанні з даними для 80+ свідчить про зміщення ризику інсульту для жінок старшого віку. ІІ в ББКЛ діагностований (2007 р.) у 87,6 % випадків у чоловіків та 88 % випадків у жінок, а в ЦРЛКОЛРУ — у 87,7 % чоловіків та 88,4 %

жінок. Приблизно така ж картина спостерігалась і щодо діагностики ГІ: 12,1 та 12,0 % у ББКЛ і 10,8 та 8,7 % — у ЦРЛКОЛРУ (табл. 2).

Серед довгожителів картина схожа щодо жінок: по 7 пацієток в ББКЛ (92,5 ± 2,9) та ЦРЛКОЛРУ (93,5 ± 2,7), та відсутні чоловіки-довгожителі у ЦРЛКОЛРУ.

За 2007–2016 рр. (10-річний період) в присеснянських селах 4-ї радіоактивно забрудненої зони Броварського району Київської області стався МІ у 284 хворих УЛНА, а саме в с. Літки та Літочки — 66 випадків, у середньому 36,5 на 10 тис. нас., у с. Рожни — 62 випадки МІ, відповідно 60,4 на 10 тис. нас., у с. Пухівка — 81 хворий, у середньому 33,5 на 10 тис. нас., у с. Погреби — 75 хворих на МІ, у середньому 48,8 на 10 тис. нас.

З табл. 3 видно, що захворюваність на інсульт серед населення контрольованої радіаційно забрудненої зони та УЛНА зросла по окремих населених пунктах 2007 року з 30,6 на 10 тис. нас. до 65,5, тобто в 2,1 раза, це

Таблиця 3. Динаміка інсультів за 10 років в 4-й контрольованій зоні Придеснянщини Броварського району (ББКЛ)

Село	Роки	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Погреби	МІ, абс.	5	6	9	12	9	3	6	7	9	9
	На 10 тис.	30,6*	34,6	51,0	48,8	61,5	39,7	46,7	46,8	65,5	65,5 ± 2,1*
Пухівка	МІ, абс.	6	9	20	5	7	4	6	8	7	8
	На 10 тис.	26,6**	39,7	46,5	24,7	38,1	25,7	26,8	30,8	38,3	37,7 ± 1,4**
Рожни	МІ, абс.	6	6	5	4	5	7	5	8	9	7
	На 10 тис.	71,1	62,7	49,6	39,2	49,6	61,5	49,6	62,1	63,0	61,4 ± 0,8
Літочки, Літки	МІ, абс.	9	6	9	7	6	8	5	7	5	4
	На 10 тис.	37,9	34,6	51,0	37,3	34,5	32,3	30,0	32,8	35,2	32,7

Примітка: вірогідна різниця показників: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

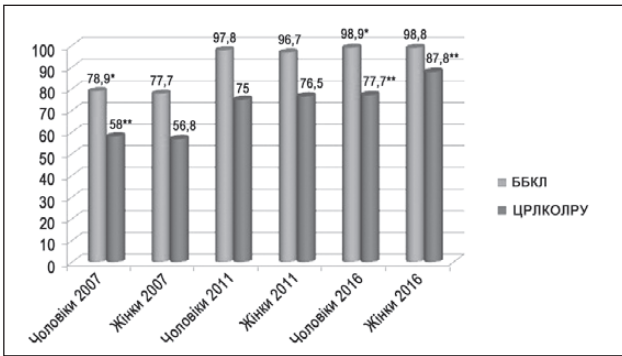


Рисунок 1. Частка чоловіків і жінок, що надійшли до інсультного блоку БСКЛ або ЦРЛКОЛРУ за 2007–2016 роки (%)

Примітка: вірогідна різниця показників: * — $p < 0,005$; ** — $p < 0,001$.

в 1,6 раза вище, ніж в цілому по Україні і з різницею в 20,5 з хворими на МІ з чистих територій Броварського району. Звичайно, це різкий контраст між адміністративними локаціями в ЦРЛКОЛРУ, вони не мають радіаційно забруднених територій (РЗТ), і не зафіксовані випадки інсульту серед УЛНА на ЧАЕС. Таким чином, між двома ЛПЗ та в динаміці часу встановлено вірогідні відмінності серед різного за віком, статтю, типом інсульту контингенту пацієнтів (не мають УЛНА на ЧАЕС з МІ). Описані модифіковані чинники ризику, які на сьогодні є найважливішою медико-соціальною проблемою. Встановлені основні недоліки у зборі анамнестичних даних, визначенні точного часу початку симптомів інсульту, недостатність процедур пренотифікації, особливо у ЦРЛКОЛРУ, та недоліки у невідкладній госпіталізації.

Використання шкали NIHSS при огляді пацієнта вважається стандартним засобом оцінки тяжкості неврологічного дефіциту та тяжкості інсульту. Оцінка за NIHSS показує, що до ЦРЛКОЛРУ були госпіталізовані менш тяжкі хворі: у 2007 р. в БСКЛ середній бал у чоловіків був $8,753 \pm 0,320$, а в ЦРЛКОЛРУ — $7,629 \pm 0,321$ ($p = 0,0135$). У жінок, відповідно, $9,677 \pm 0,460$ та $8,487 \pm 0,376$ бала ($p = 0,0438$). У 2011 р. ця тенденція стала більш вираженою: чоловіки в БСКЛ мали середній бал за NIHSS $9,277 \pm 0,322$, а в ЦРЛКОЛРУ — $6,950 \pm 0,299$ ($p = 0,0000$). Жінки в БСКЛ — $10,62 \pm 0,45$ бала, в ЦРЛКОЛРУ — $8,395 \pm 0,354$ ($p = 0,0001$). У 2007 р. чоловіки з легким інсультом (1–4 бали за NIHSS) становили в БСКЛ 25,1 %, а в ЦРЛКОЛРУ — 31,6 % ($p = 0,0660$). Частка хворих чоловіків із середньою тяжкістю дефіциту (5–15 балів) становила в БСКЛ 57,3 %, а в ЦРЛКОЛРУ — 48,1 % ($p = 0,0187$). Тяжкий інсульт (16–20 балів) у БСКЛ становив 12,4 %, а в ЦРЛКОЛРУ — 8,3 % ($p = 0,0836$). Надзвичайно тяжкий інсульт (21–42 бали) у чоловіків зафіксовано в БСКЛ у 2,6 %, а в ЦРЛКОЛРУ — 2,8 % ($p = 0,8747$). Жінки мали подібну структуру розподілу за тяжкістю (23,4/29,3; 52,2/43,8; 11,5/10,4 %), але частка надзвичайно тяжкого інсульту

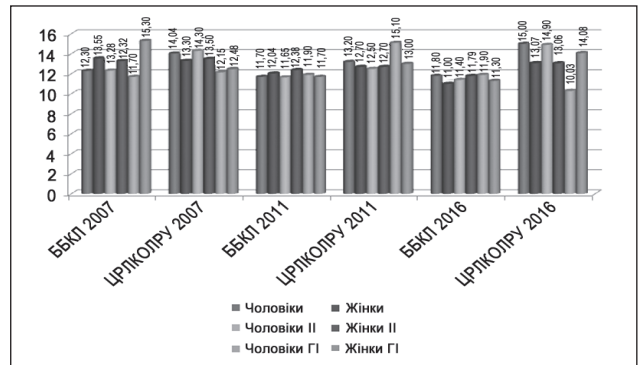


Рисунок 2. Величина середнього часу від початку симптомів (чи коли пацієнт був без ознак інсульту) до госпіталізації в ангіоневрологічне відділення чи ВАІТ БСКЛ та ЦРЛКОЛРУ за 2007–2016 роки ($M \pm m$, години)

в БСКЛ була вірогідно вищою, ніж в ЦРЛКОЛРУ, — 8,6/4,2 % ($p = 0,0345$). В наступні роки тенденція до більшої тяжкості хворих у БСКЛ зберігалась.

Одним із загальних показників діяльності системи надання допомоги при інсульті, її догоспітального етапу, є терміни госпіталізації від моменту виникнення симптомів (чи від моменту, коли свідки бачили пацієнта без ознак інсульту). Середній час до госпіталізації в БСКЛ становив у 2007 р. $12,25 \pm 0,34$ години для чоловіків та $13,65 \pm 0,37$ години для жінок. Водночас в ЦРЛКОЛРУ час госпіталізації був більший для чоловіків — $14,03 \pm 0,38$ ($p = 0,0005$), а для жінок не відрізнявся — $13,30 \pm 0,40$ ($p = 0,5177$). Час до госпіталізації у чоловіків був вірогідно меншим як загалом ($p = 0,0062$), так і для II ($p = 0,0457$) та ГІ ($11,69 \pm 0,80$ проти $15,25 \pm 0,94$ години, $p = 0,0060$). У ЦРЛКОЛРУ час госпіталізації був значно більш рівномірним щодо підтипів інсульту. У 2011 та 2016 рр. в БСКЛ час до госпіталізації скорочувався ($11,67 \pm 0,32$ години в 2011 р. та $11,52 \pm 0,32$ години у 2016 р.). Але у ЦРЛКОЛРУ час від виявлення симптомів до госпіталізації, навпаки, зростає (до $15,01 \pm 0,64$ години у чоловіків та $13,08 \pm 0,73$ години у жінок). Наявність дієвої системи пренотифікації у БСКЛ перевершує систему пасивного очікування в ЦРЛКОЛРУ (рис. 2).

У 2007 р. в БСКЛ частка госпіталізованих в межах 24 годин становила 87,5 % для чоловіків та 78,7 % для жінок. У ЦРЛКОЛРУ ця частка була вірогідно нижчою: 78,7 % для чоловіків ($p = 0,001$) і 75,2 % для жінок ($p = 0,0086$). У 2011–2016 рр. в БСКЛ частка госпіталізованих у 1-шу добу вірогідно зросла до 97,1 %, в ЦРЛКОЛРУ — лише до 86,1 %. У 2011 та 2016 рр. в БСКЛ час від виявлення симптомів до госпіталізації скорочувався ($11,67 \pm 0,32$ години в 2011 р. та $11,52 \pm 0,32$ години у 2016 р.). Але у ЦРЛКОЛРУ час, навпаки, зростає (до $15,01 \pm 0,64$ години у чоловіків та $13,08 \pm 0,73$ години у жінок). Це свідчить про суттєву різницю в організації та контролі процесів у догоспітальному періоді — відсутність процедури пренотифікації в ЦРЛКОЛРУ, що знижує шанси пацієнтів на своєчасну допомогу. Але наявність дієвої системи пренотифікації

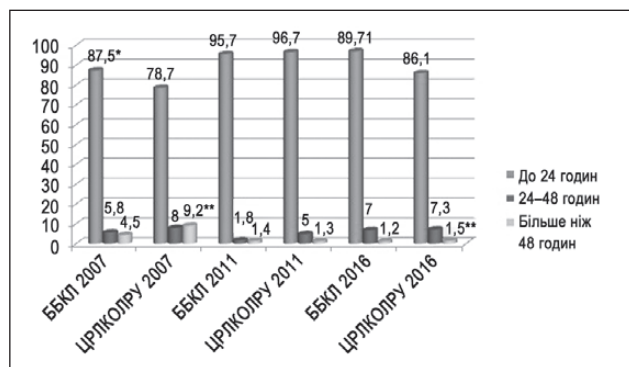


Рисунок 3. Відсоткова частка госпіталізації в 1-шу, 2-гу добу та пізніше 2 діб від початку симптомів інсульту

Примітка: вірогідна різниця показників: * — $p < 0,005$; ** — $p < 0,001$.

у ББКЛ, як ми зазначили вище, перевершує систему пасивного очікування в ЦРЛКОЛРУ. Останній наказ МОЗ України з питань організації догоспітального етапу допомоги при підозрі на інсульт (№ 2203 від 25.09.2020 р.) робить акценти не тільки на екстериторіальності госпіталізації випадку (до найближчої лікарні, готової для допомоги при інсульті), але й на процедурі пренотифікації, що прискорює доправлення пацієнта до закладу й активізує його персонал у потрібні терміни. До тієї ж категорії якісних показників організації процесу допомоги в цілому належить відсоткова частка госпіталізації в 1-шу, 2-гу добу та пізніше 2 діб від початку симптомів інсульту (рис. 3). У 2007 р. в ББКЛ частка госпіталізованих у межах 24 годин становила 87,6 % для чоловіків та 84,7 % для жінок. У ЦРЛКОЛРУ ця частка була вірогідно нижчою: 78,7 % для чоловіків ($p = 0,001$) і 75,2 % для жінок ($p = 0,0086$). У 2011 році в ББКЛ така частка зросла до 96,7 % ($p = 0,0001$) для чоловіків і 92,5 % для жінок ($p = 0,0160$). У 2016 р. частка госпіталізованих в першу добу становила 97,1 % ($p = 0,0022$ порівняно з 2007 р.) для чоловіків і 78,7 % для жінок ($p = 0,0003$ порівняно з 2007 р.). У ЦРЛКОЛРУ теж відбувалось поступове зростання частки госпіталізованих у першу добу, але значно меншою мірою: в 2011 р. — 96,7 % для чоловіків та 81,4 % для жінок; в 2016 р. — 83,0 % для чоловіків та 87,7 % для жінок ($p = 0,0013$ порівняно з 2007 р.). Водночас відсоток госпіталізованих після 2 діб у 2007 р. суттєво відрізняється в обох ЛПЗ: 4,5 % чоловіків у ББКЛ проти 9,2 % — в ЦРЛКОЛРУ; 8 % жінок у ББКЛ проти 9,2 % — в ЦРЛКОЛРУ ($p = 0,0011$ та $p = 0,0086$ відповідно). У 2016 р. ця частка зменшилась у ББКЛ до 1,2 % (чоловіки) і 1,5 % (жінки), що залишається меншим показником порівняно з ЦРЛКОЛРУ — 3,3 % (чоловіки) та 1,2 % (жінки). Логістика таких пізніх госпіталізацій не визначається, як правило, станом пацієнта і можливостями повноцінної допомоги, а найчастіше — людським фактором: наполяганням родичів, знайомих тощо. Значно рідше причинами є пізні виявлення постраждалих — одиноких людей похилого віку чи безпритульних асоціальних осіб (рис. 3).

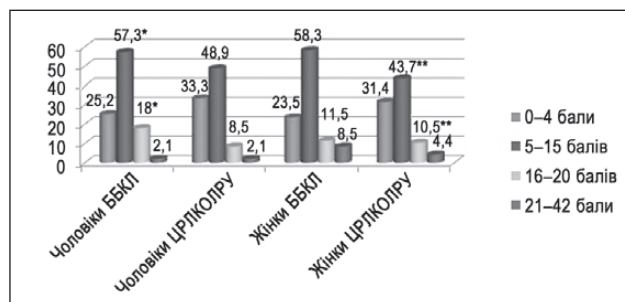


Рисунок 4. Частка чоловіків і жінок, що надійшли за період 2007–2016 рр. в ББКЛ або в ЦРЛКОЛРУ та оцінювалися за бальною шкалою NIHSS (%)

Примітка: вірогідна різниця показників: * — $p < 0,005$; ** — $p < 0,001$.

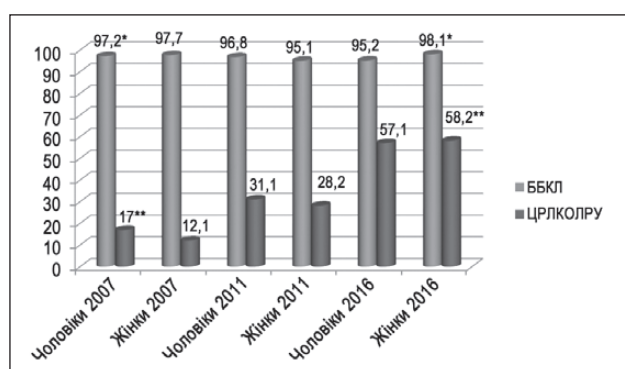


Рисунок 5. Частка чоловіків і жінок у ББКЛ або ЦРЛКОЛРУ за період 2007–2016 рр., яким проводилася нейровізуалізація впродовж першої години після надходження до стаціонару (%)

Примітка: вірогідна різниця показників: * — $p < 0,005$; ** — $p < 0,001$.

У ББКЛ у 2007 р. оцінка за шкалою NIHSS виконувалася у 99,9 % чоловіків та 98,5 % жінок. У ЦРЛКОЛРУ натомість оцінкою охоплено 89,2 % чоловіків та 85,7 % жінок ($p = 0,0000$). Протягом 2011–2016 рр. у ББКЛ охоплення діагностичною процедурою 99,4–100 % хворих, а у ЦРЛКОЛРУ саме 2011 року — 91,9 % чоловіків і 88,6 % жінок (відмінність з ББКЛ на рівні $p = 0,0198–0,0000$). Ключовим моментом діагностики інсульту є нейровізуалізація. Хоча сам гострий мозковий інсульт — діагноз клінічний, встановлення його патогенетичного підтипу (ішемічний чи геморагічний) практично неможливо без сучасних інструментальних методів — КТ та/або МРТ (рис. 5). І не менш важливим є час виконання обстеження: всі лікувальні заходи найбільш ефективні у найгострішому, ранньому періоді мозкової катастрофи. Не маючи чіткого уявлення про мозковий процес, годі й сподіватись на успішне втручання або навіть мінімізацію наслідків.

Ключовим показником є виконання нейровізуалізації в першу годину від надходження до лікарні. Для інсульту є критичним час виконання обстеження. Згаяні години і навіть хвилини можуть радикально змінити тактику лікування та вплинути

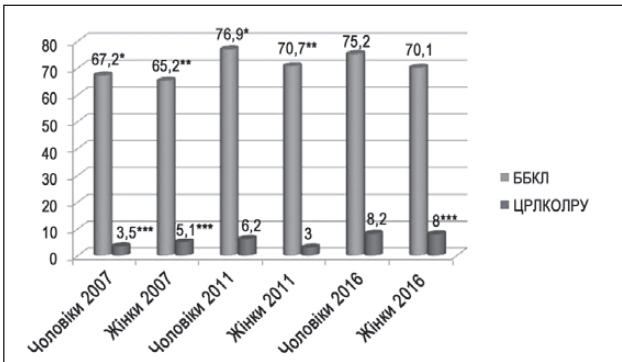


Рисунок 6. Частка чоловіків і жінок, що надійшли до інсультного блоку ББКЛ та ЦРЛКОЛРУ за 2007–2016 рр., яким проводилося УЗД судин шиї (%)

Примітка: вірогідна різниця показників: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$; *** — $p < 0,001$.

на прогноз і наслідки. За існуючими стандартами, нейровізуалізація має бути виконана в межах 1 години (60 хвилин) від моменту надходження до лікарні, найкраще — до надходження, першим етапом надання допомоги та діагностики. У ББКЛ в 2007 р. обстеження за допомогою СКТ пройшли 97,2 % госпіталізованих чоловіків і 97,7 % жінок. У 2011 р. цей показник знизився до 96,8 % (чоловіки) та 95,1 % (жінки). За 2016 р. частка обстежених досягла 95,2 % у чоловіків і 98,1 % у жінок. На відміну від цього у ЦРЛКОЛРУ в 2007 р. охоплення обстеженням становило 17,9 % чоловіків і 12,1 % жінок (в обох випадках $p = 0,0000$). Ситуація почала вирівнюватись у 2011 р. — 31,1 % чоловіків і 28,0 % жінок, а в 2016 р. охоплення становило 57,1 % чоловіків та 58,2 % жінок (відмінність у порівнянні по роках на рівні $p = 0,0000$). Тобто суттєва частка пацієнтів лікувалась без встановлення типу інсульту (ІІ чи ІІІ). Перше питання, яке виникає при оцінці організації діагностичних та лікувальних заходів після доставки хворого до лікарні, це охоплення загальної пацієнтів невідкладним обстеженням. Госпіталізація пацієнта в найгострішому періоді інсульту до спеціально обладнаного блоку нагляду (stroke unit) вважається одним з найважливіших факторів, що забезпечують шанси на кращі наслідки лікування. До визнаних індикаторів якості надання допомоги належать використання стандартних шкал оцінки стану, дослідження магістральних судин шиї, скринінг на дисфагію, скринінг на фібриляцію передсердь, огляд фізичного терапевта та логопеда, але щодо останнього, на той час у штатних розкладах другого рівня в Україні його не було. За цими показниками ББКЛ знаходиться ближче до прийнятих стандартів, ніж ЦРЛКОЛРУ.

Ультразвукове обстеження судин шиї в межах перших 72 годин у ББКЛ виконано у 67,2 % чоловіків та 65,2 % жінок у 2007 р., 76,9 та 70,7 % відповідно у 2011 р. та 75,2 і 70,1 % — у 2016 р. На відміну від цього в ЦРЛКОЛРУ такі показники виявились значно нижчими — 3,5 і 5,1 % (2007 р.), 6,2 і 3,0 % (2011 р.) та 8,2 і 8,0 % (2016 р.).

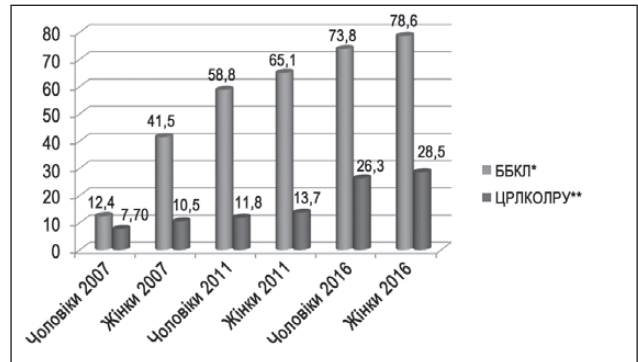


Рисунок 7. Частка чоловіків і жінок, яким проведено скринінг на фібриляцію передсердь у ББКЛ та ЦРЛКОЛРУ за період 2007–2016 рр. (%)

Примітка: вірогідна різниця показників: * — $p < 0,005$; ** — $p < 0,001$.

Скринінг на фібриляцію передсердь. При надходженні у ББКЛ виявлено фібриляцію передсердь у 12,4 % чоловіків та 11,5 % жінок (2007 р.). У 2011 р. частота виявлення вірогідно зросла (58,8 % чоловіків та 65,1 % жінок, $p = 0,0265$). У 2016 р. цей показник зріс ще більше: 73,8 % чоловіків та 78,6 % жінок ($p = 0,0007$ порівняно з 2007 р.). У ЦРЛКОЛРУ частота виявлення фібриляції була нижчою: у 2007 р. — 7,7 % чоловіків та 10,5 % жінок. У 2011 р., за даними реєстраційних форм, частота виявлених порушень ритму при надходженні зросла до 11,8 % у чоловіків та 13,7 % у жінок. За 2016 р. ріст у чоловіків — 26,3 % та у жінок — 28,5 % ($p = 0,0007$ порівняно з 2007 р.). Навряд чи такі цифри реально відображають стан речей. Але клінічно значущі порушення ритму серця можуть мати і пароксизмальний, нестійкий характер, і тому стандартною рекомендацією є проведення скринінгу на аритмію протягом щонайменше 72 годин (до 7 діб за наявності підстав та підозри). Пояснення може лежати в технічній площині (брак відповідного обладнання, зокрема пристрою для холтеровського моніторування), але показник вказує на суттєве зниження ймовірності встановлення причин інсульту та обґрунтованого вибору засобів вторинної профілактики.

Скринінг на дисфагію (має бути виконаний у перші 24 години) в ББКЛ виконаний у 67,2 % чоловіків та 65,7 % жінок (2007 р.) (рис. 8). У ЦРЛКОЛРУ — 13,5 % чоловіків ($p = 0,0272$) і 5,1 % жінок ($p = 0,0353$). У динаміці в ББКЛ охоплення процедурою зростає помітно — 76,5 та 85,1 % в 2016 р. (вірогідність на рівні $p = 0,0000$). Зростання охоплення скринінгом дисфагії в ЦРЛКОЛРУ теж відбулось помітно (53,5 % чоловіків і 74,25 % жінок у 2011 р. та 78,7 і 80,5 % відповідно у 2016 р.; вірогідність порівняно з 2007 р. на рівні $p = 0,0000$). Але залишалось ще 21,5/19,5 % пацієнтів, яким скринінг не проводився (порівняно з 0/0,6 % в ББКЛ, $p = 0,0047–0,0000$). Простий за технікою виконання тест може бути ключовим моментом у прогнозі ризику госпітальних ускладнень, і рівень його виконання справедливо вважається одним з важливих критеріїв якості надання допомоги — гарантій, що надаються пацієнтам системою.

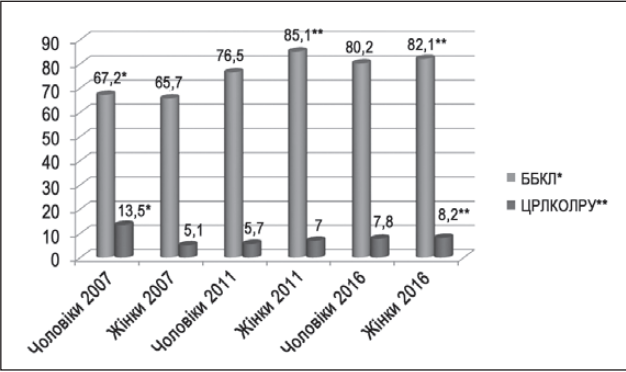


Рисунок 8. Частка чоловіків і жінок, що надійшли до інсультного блоку ББКЛ або ЦРЛКОЛРУ

за 2007–2016 рр., яким проводився скринінг на дисфагію (%)

Примітка: вірогідна різниця показників: * – $p < 0,005$; ** – $p < 0,001$.

У контексті аналізу госпітальної смертності розглядаються тільки дані за 2007–2016 р. по ББКЛ.

Антиагреганти при виписці хворих були рекомендовані 68,7 % чоловіків та 66,5 % жінок у ББКЛ у 2007 р. Значно частіше вони були рекомендовані в ЦРЛКОЛРУ – 78,6 % чоловіків ($p = 0,0040$) та 77,0 % жінок ($p = 0,0075$). Це відбулося за рахунок більшої частки призначень дабігатрану в ББКЛ (8,8 % у чоловіків порівняно з 0,9 % в ЦРЛКОЛРУ, $p = 0,0000$; та 5,7 % у жінок у ББКЛ порівняно з 0,6 % в ЦРЛКОЛРУ, $p = 0,0003$), а також ривароксабану (2,9 % в ББКЛ і 1,4 % в ЦРЛКОЛРУ у чоловіків та 5,3 % в ББКЛ і 1,5 % в ЦРЛКОЛРУ у жінок, $p = 0,0112$). При цьому призначення антагоністів вітаміну К (варфарин) було приблизно на однаковому рівні (3,3 % у чоловіків і 4,3 % у жінок в ББКЛ та 4,6 % у чоловіків і 2,1 % у жінок в ЦРЛКОЛРУ).

Тромболітична терапія у ББКЛ була виконана за дослідний період 262 хворим (85 у 2007 р., 99 – у

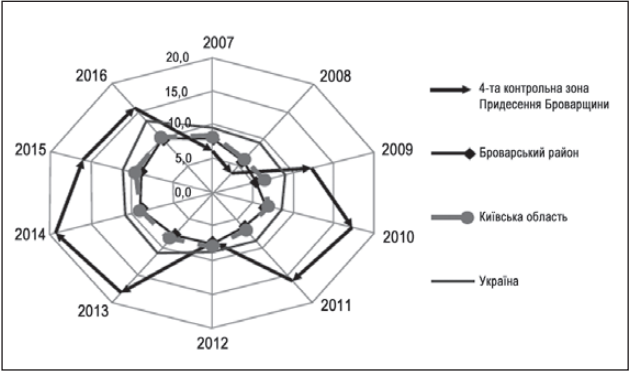


Рисунок 9. Динаміка смертності від мозкового інсульту за 10 років (на 10 тис. дорослого населення), %

Примітка: отримати дані про смертність з 4 ЛПЗ було складніше, і цей показник не порівнювався. Для ЦРЛКОЛРУ вірогідні дані щодо смертності від МІ відсутні.

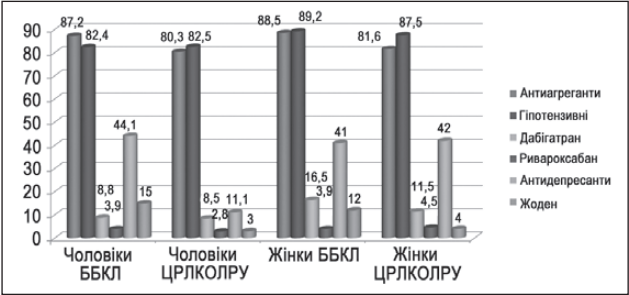


Рисунок 10. Частка чоловіків і жінок, що надійшли до ВАІТ ББКЛ або ЦРЛКОЛРУ за 2007–2016 рр., які приймали відповідні лікарські засоби (%)

2011 р. і 78 – у 2016 р.). У ЦРЛКОЛРУ жодної процедури не виконано, причина – відсутність СКТ у ЛПЗ, лише в 2016 році обладнання встановлено в Березанській міській лікарні, де і почали робити ТЛТ,

Таблиця 4. Динаміка смертності від мозкового інсульту за 10 років (на 10 тис. дорослого населення), %

Роки	4-та контрольна 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

Примітка: вірогідна різниця показників.

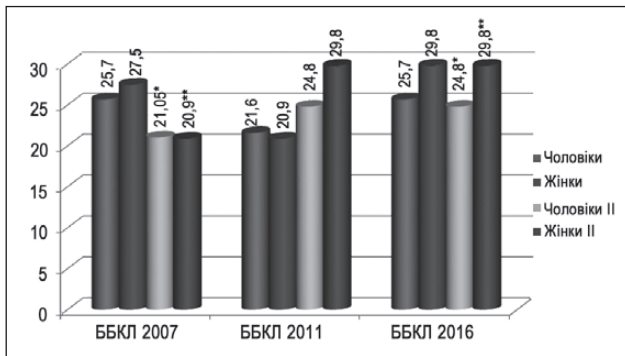


Рисунок 11. Середній час «від дверей до голки» у чоловіків і жінок, що надійшли до ВАІТ БСКЛ за 2007–2016 рр. (M ± t, хвилини)

Примітка: вірогідна різниця показників: * — $p < 0,005$; ** — $p < 0,001$.

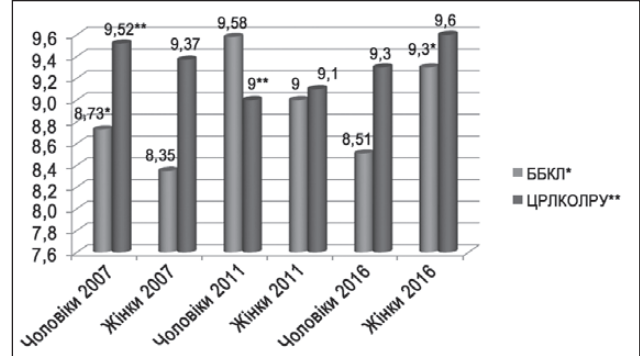


Рисунок 12. Тривалість лікування чоловіків і жінок, що надійшли до ВАІТ БСКЛ або ЦРЛКОЛРУ за 2007–2016 рр. (M ± t, дів)

Примітка: вірогідна різниця показників: * — $p < 0,005$; ** — $p < 0,001$.

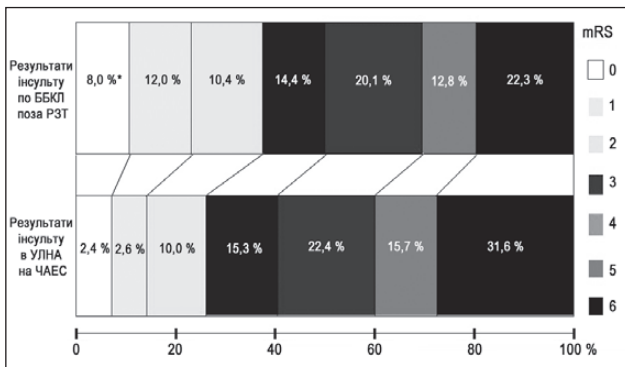


Рисунок 13. Варіанти результатів інсульту серед УЛНА на ЧАЕС, що проживають на 4-й РЗТ (нижній рядок), та по БСКЛ поза РЗТ (верхній рядок) в період 2007–2016 рр.

Примітка: * — досягли 0–1 бала за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) через 10 років (відсутність інвалідності!).

сусіднім ЛПЗ ця логістика — до півсотні кілометрів. Правда, у Яготинській ЦРЛ СКТ з'явився в 2022 році. В сенсі порівняння це безглуздо, але дані є важливим свідченням різниці в організації процесу надання допомоги і маркером спроможності у досягненні найвищих сучасних стандартів.

Вивчено можливість мінімізації проявів тривожно-депресивного синдрому у хворих з постінсультною депресією — УЛНА на ЧАЕС за допомогою поєднання гіпотензивних препаратів (снлаприл, леркамен 10, 20 мг, ІАФП) і антидепресантів нового покоління (есциталопрам 10, 20 мг, агнесі 25 мг при тяжких депресіях). Застосування цих препаратів дає можливість уникнути повторних інсультів.

Час «від дверей до голки», який встановлювали лише в БСКЛ (рис. 11), у середньому за 10 років для чоловіків становив 25,7 хв, для жінок — 27,5 хв, що вдвічі швидше за максимально рекомендований час згідно з Рекомендаціями з ведення пацієнтів з інсультом в гострий період (NINDS, EUSI).

Тривалість лікування у гострому періоді інсульту в БСКЛ у 2007 р. у середньому становила для чолові-

ків $8,738 \pm 0,229$ доби та для жінок — $8,350 \pm 0,226$ доби (рис. 12). У ЦРЛКОЛРУ цей показник був вірогідно вищий: для чоловіків — $9,521 \pm 0,162$ ($p = 0,0049$) та для жінок — $9,371 \pm 0,225$ ($p = 0,0022$). У 2011 р. ситуація змінилась на протилежну: у БСКЛ тривалість лікування зросла для чоловіків до $9,563 \pm 0,257$ доби, а для жінок — до $9,012 \pm 0,314$ доби (порівняно з 2007 р. $p = 0,0168$ та $p = 0,0455$ відповідно). Натомість у ЦРЛКОЛРУ середній ліжко-день скоротився: для чоловіків він становив $8,493 \pm 0,179$ (порівняно з БСКЛ — $9,563 \pm 0,257$, $p = 0,007$) та для жінок — $8,446 \pm 0,159$ доби (порівняно з БСКЛ — $9,012 \pm 0,314$, $p = 0,0748$). Практично такі ж цифри залишились і у 2016 р., що відбиває сталу тенденцію у поглядах на технології ведення хворих, запобігання ускладненням та можливості пацієнтів перебувати за межами відділення, в місцях, куди їх направлено. У 2007 р. з відділення в БСКЛ додому були виписані 68,7 % чоловіків і 73,2 % жінок, із ЦРЛКОЛРУ — 75,0 % чоловіків та 78,5 % жінок. В інші лікарні переведено з БСКЛ 8,8 % чоловіків та 3,3 % жінок; з ЦРЛКОЛРУ — 10,5 % чоловіків та 11,0 % жінок ($p = 0,0014$ для жінок). Найбільш значуща різниця виявляється у частці скерованих безпосередньо до реабілітаційних закладів: із БСКЛ — 20,2 % чоловіків та 18,7 % жінок, що порівняно з ЦРЛКОЛРУ (6,3 % чоловіків та 2,7 % жінок) дає очевидну перевагу ($p = 0,0000$).

На жаль, у період 2007–2016 рр. за формою звітності не було передбачено оцінки функціонального стану на момент виписки за шкалою mRS [16], тому не усі показники можна відстежити ретроспективно, зокрема ця інформація відсутня по ЛПЗ ЦРЛКОЛРУ, а по БСКЛ разочим контрастом є дані щодо результатів інсульту за шкалою mRS для УЛНА на ЧАЕС та пацієнтів з не-підконтрольної зони [9, 10].

Висновки

Проведені нами дослідження встановили вірогідні відмінності показників ефективності організації медичної допомоги при інсульті на догоспітальному та госпітальному етапі між двома ЛПЗ м. Бровари та

4 ЛПЗ Лівобережжя Київщини, а також в динаміці часу спостереження. Виявлені позитивні та негативні сторони лікувально-діагностичної роботи цих стаціонарів, а також низка факторів, що впливають на успішність результату лікування та комплексної реабілітації пацієнтів, які перенесли інсульт. Підтверджено адекватність вивчених індикаторів якості і доцільність подальшого впровадження методу «госпітальний реєстр» (на принципах реєстру RES-Q) в інші регіони Київської області й України для оцінки і контролю якості медичної допомоги, включно з аналізом ефективності нових технологій. За час дослідження в ББКЛ придбали новий СКТ, МРТ 1,5 Тесла фірми Philips INTERA, Нідерланди, ангиограф фірми Siemens в 2021 році, що поліпшило діагностику МІ і лікування із застосуванням ТЛТ, тромбоекстракції в межах Лівобережного регіону Київської області України. Сусідні ЛПЗ придбали СКТ та розширили застосування ТЛТ в лікуванні ішемічного інсульту. Звісно, проведене дослідження є позитивним, адже стає доступним виявлення певних недоліків у роботі та формування рекомендацій з планування заходів із вдосконалення медичної допомоги хворим з інсультом, а також порівняння результатів діяльності на міжнародному та національному рівнях.

Список літератури

1. Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., ... & Estep K. (2016). Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Neurology*, 15(9), 913–924.
2. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., Bhatnagar P., Leal J., Luengo-Fernandez R., & Townsend N. (2017). *European cardiovascular disease statistics 2017*. University of BATH.
3. Wafa H.A. et al. (2020). 2020 Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*.
4. Віничук С.М., Фартушина О.Є. (2017). Епідеміологія транзиторних ішемічних атак у структурі гострих порушень мозкового кровообігу в Україні та інших країнах. *Міжнародний неврологічний журнал*, 5(91), 106–111.
5. Feigin V., Norrving B., Sudlow C.L., & Sacco R.L. (2018). Updated criteria for population-based stroke and transient ischemic attack incidence studies for the 21st century. *Stroke*, 49(9), 2248–2255.
6. Fiks D.O. (2020). Analysis of risk factors and stroke structure according to the hospital register of clinics in Vinnytsia for 2017–2019. *Reports of Morphology*, 26(1), 24–31.
7. Moskovko S.P., Fiks D.O., Shayuk A.V., Datsenko G.V., Babych L.V. (2020). The role of the hospital registry to assess the quality of stroke diagnosis. *World of Medicine and Biology*, 4 (74), 103–106.
8. Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Зозуля А.І., Онопрієнко О.П., Волосовець А.О. (2015). Основні принципи діагностики, формування діагнозу, лікування та профілактики мозкового інсульту. *Український медичний часопис*, (5), 34–38.
9. Зозуля І.С., Зозуля А.І., Волосовець А.О. (2017). Деякі напрямки поліпшення надання медичної допомоги при мозковому інсульті. *Український вісник психоневрології*, 25 (вип. 1), 84–85.
10. Мищенко Т.С. (2017). Епідеміологія цереброваскулярних захворювань і організація допомоги больним с мозковим інсультом в Україні. *Український вісник психоневрології*, 25 (вип. 1), 22–24.
11. Онопрієнко О.П. (2021). Сучасні ангioneврологічні тренди медичної допомоги у випадку мозкового інсульту серед населення, у тому числі що проживає на тимчасово забруднених територіях України, та УЛНА на ЧАЕС: сучасний погляд на проблему й власні дослідження (до 35-ї річниці техногенної аварії на ЧАЕС). *Міжнародний неврологічний журнал*, 17(1), 50–60. <https://doi.org/10.22141/2224-07.13.17.12021.226916>.
12. Karabıyık L. (2010). Intensive care scoring systems. *Turkish Journal of Intensive Care Medicine*, 9(3), 129–143.
13. Khanal K., Bhandari S.S., Shrestha N., Acharya S.P. & Marhatta M.N. (2016). Comparison of outcome predictions by the Glasgow coma scale and the Full Outline of UnResponsiveness score in the neurological and neurosurgical patients in the Intensive Care Unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 20(8), 473–476.
14. Gao J., Parsons M.W., Kawano H., Levi C.R., Evans T.J., Lin L. & Bivard A. (2017). Visibility of CT early ischemic change is significantly associated with time from stroke onset to baseline scan beyond the first 3 hours of stroke onset. *Journal of Stroke*, 19(3), 340–346.
15. Kritikou P., Spengos K., Zakopoulos N., Tountas Y., Yfantopoulos J., & Vemmos K. (2016). Resource utilization and costs for treatment of stroke patients in an acute stroke unit in Greece. *Clinical neurology and neurosurgery*, 142, 8–14.
16. World Stroke Organisation (2018). *Global Stroke Bill of Rights*. www.worldstrokecampaign.org/images/global_stroke_bill_of_rights/English_GlobalBORights_web.pdf (accessed 11 October 2018)/
17. Tabachnick B.G. & Fidell L.S. (2014). *Using multivariate statistics* (6th ed.). Edinburgh: Pearson Education Limited.

Отримано/Received 12.08.2024

Рецензовано/Revised 17.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 04.10.2024

Information about authors

O. Onopriyenko, PhD in Medicine, Head of the Neurovascular Department, Communal non-commercial enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Brovary, Kyiv region, Ukraine; e-mail: aponeurology@ukr.net

V. Timanovska, Zghurivka Central District Hospital, Zghurivka, Kyiv Region, Ukraine

V. Troyan, Baryshivka Central District Hospital, Baryshivka, Kyiv Region, Ukraine

V. Tyshchenko, Yahotyn Central District Hospital, Yahotyn, Kyiv Region, Ukraine

Zh. Troyan, Berezan City Hospital, Berezan, Kyiv Region, 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.

O.P. Onoprienko¹, V.V. Timanovska², V.M. Troyan³, V.B. Tyshchenko⁴, Zh.M. Troyan⁵

¹Communal Non-Commercial Enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Brovary, Kyiv Region, Ukraine

²Zghurivka Central District Hospital, Zghurivka, Kyiv Region, Ukraine

³Baryshivka Central District Hospital, Baryshivka, Kyiv Region, Ukraine

⁴Yahotyn Central District Hospital, Yahotyn, Kyiv Region, Ukraine

⁵Berezan City Hospital, Berezan, Kyiv Region, Ukraine

The realities of modern practice and prospects for the implementation of standards of secondary care for patients with acute stroke in the Left Bank of Kyiv Region according to the data of the hospital register (literature review and own research)

Abstract. Background. The purpose of our work is to study the main indicators of the quality of care for patients with an acute stroke in individual hospitals of the Left Bank of the Kyiv Region of Ukraine. **Materials and methods.** The research was carried out at the Department of Nervous Diseases of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, on the basis of CNCE "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", angioneurological department with 85 beds (hereinafter — BMCH), and 4 secondary care centers with decentralized localization in the Kyiv Region (hereinafter — CDHKRLBU). The named departments are located 80–100 km, and BMCH is 15 km away from the regional center. They work according to an approved local protocol that meets industry standards for the management of patients with acute cerebral stroke and existing clinical guidelines. A total of 10,608 hospitalized patients with acute cerebral stroke were included in the prospective, cohort study (5,818 patients in BMCH and 4,790 patients in CDHKRLBU). For each case, the RES-Q (version 1.2) was filled out — a report form in an international program developed by the ESO-EAST initiative. **Results.** The study showed that the quality of care for stroke patients can be influenced by the material and technical base of the institution, as well as availability of diagnostic equipment, bed capacity and, of course, the logistical location, distance from the regional center. All quality indicators point to the leadership of BMCH

compared to CDHKRLBU, and this has explanations. **Conclusions.** The study identified both positive and negative aspects of the therapeutic and diagnostic work in healthcare facilities, as well as factors influencing the success of treatment outcomes for patients with acute stroke. These findings have convincingly confirmed the relevance of studying quality care indicators and support the further implementation of the hospital registry method (based on RES-Q registry principles) in other areas of Kyiv Region and across Ukraine to evaluate and monitor the quality of medical care, including the analysis of the effectiveness of new technologies. During the study, BMCH purchased a new SCT, Philips Intera 1.5T MRI scanner (Netherlands), and Siemens angiograph in 2021, which improved the diagnosis of cerebral strokes and the use of treatment of thrombolytic therapy, thrombus extraction within the Left Bank of the Kyiv Region of Ukraine. Neighboring hospitals acquired SCT and expanded thrombolytic therapy for ischemic stroke. Of course, the research conducted is positive, because it becomes possible to identify certain shortcomings in the work and formulate recommendations for planning measures to improve medical care for stroke patients, as well as to compare the results of activities at the international and national levels.

Keywords: hospital register; acute cerebral stroke; morbidity; main criteria for assessing the quality of care; risk factors; screening

Для нотаток

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА “АКСІМЕД”



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSIMED.UA
(044) 390-00-55

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОПІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Симптоматичне лікування гострого болю

1, 2, 3, *

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА³⁻⁵ та ЕФЕКТИВНА^{1, 6-10}
знеболювальна дія



Інформація про рецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ. Склад: 1 ампула містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Ампули для ін'єкцій/інфузій. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея, зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Дозова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалого терміну лікування, триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншими засобами знеболювання лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/01/01. **Виробник.** Laboratorios Menarini S. A. Альфонс XII, 587, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Поліглас сінд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піне, 67100 І'Аква (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій/інфузій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула з 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій/інфузій. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли короточасне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Дозова доза не повинна перевищувати 75 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ** призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, РП № UA/3764/01/01. **Виробник.** Альфасіма С.П.А., вул. Енріко Фермі, 1 - 65020 Аланно (Пескара), Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамолу 1 однократний пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 пакетика, вкриті плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 пакетик, вкриті плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Дозова доза не повинна перевищувати 75 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® САШЕ** призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/02/01. **Виробник.** Laboratorios Menarini S. A. Альфонс XII, 587, Барселона, 08918 Іспанія.

¹Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/01/01. ²Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/02/01. ³Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, РП № UA/3764/01/01. ⁴Sanchez-Carpes J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139-152. ⁵Barbano MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262. ⁶Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247-256. ⁷Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortsch Med Orig 2000, 118:147-151. ⁸Uemura P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511-513. ⁹Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8. ¹⁰Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-50.

*Показання: симптоматичне лікування гострого болю від легкого до помірного (Дексалгін® ін'єкт) / від помірного до сильного (Дексалгін® саше) болю. Пацієнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функцій нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів Дексалгін® від 03.03.2023 р. № 428, Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. Дексалгін® ін'єкт призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне. Дексалгін® ін'єкт призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Дексалгін® саше призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.