

ВІДНОВИТИ ПРОХІДНІСТЬ СУДИНИ НЕДОСТАТНЬО: ЧИ Є ЦЕРЕБРОЛІЗИН РІШЕННЯМ ДЛЯ ПОЛІПШЕННЯ ДОВГОСТРОКОВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПІСЛЯ РЕКАНАЛІЗАЦІЇ? Вебінар EVER Pharma (19 листопада 2024 р.)

У поточній серії пілотних досліджень CERECAP (Cerebrolysin RECanalization And Perfusion) вивчається питання, чи може застосування на додаток до реканалізаційної терапії нейротрофічного агента, такого як Церебrolізін®, покращити віддалені результати в пацієнтів з інсультом і чи буде така терапія для певних груп пацієнтів більш корисною, ніж для інших. Комісія, що складається з провідних експертів з інсульту, поділилася власним клінічним досвідом використання Церебrolізіну як доповнення до стандартного лікування.

Dr. Jacek Staszewski (Military Institute of Medicine, Варшава, Польща)

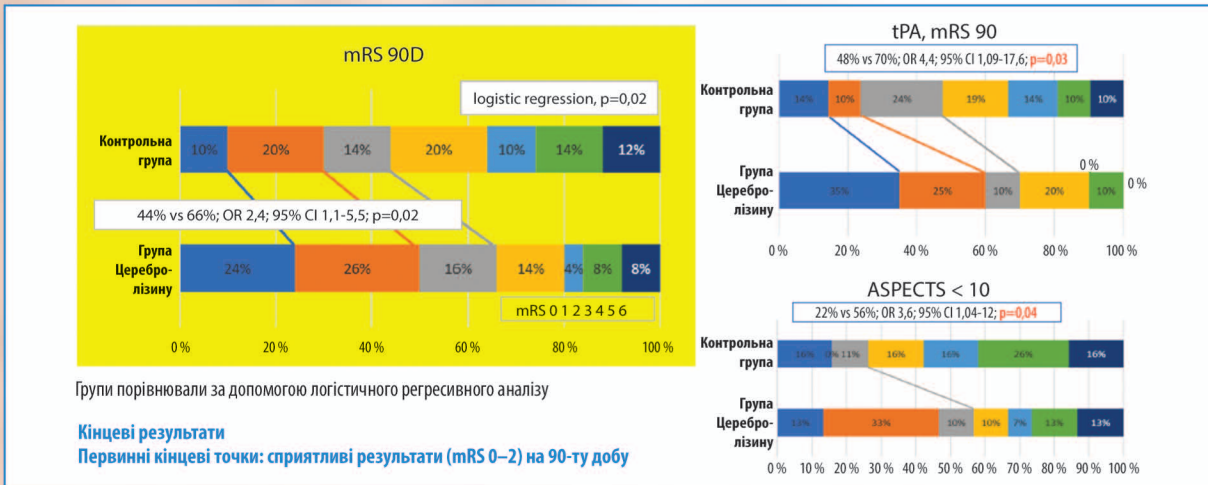
У доповіді доктора Jacek Staszewski було зосереджено увагу на важливості захисту гематоенцефалічного бар'єра при інсульті й підкреслено необхідність використання мультимодального підходу із застосуванням плейотропних агентів для забезпечення ефективного захисту головного мозку.

Jacek Staszewski подав дослідження CERECAP-WIM (Wojskowy Instytut Medyczny), у якому вивчали Церебrolізін® як додатковий засіб щодо ендovasкулярної терапії в пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

Результати дослідження показали, що в групі пацієнтів, яким призна- чався Церебrolізін®, показник сприятливих функціональних результатів

через 90 днів і 12 місяців був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою. Додатково Церебrolізін® знижував ризик симптомних та асимп- томних церебральних крововиливів більше ніж на 60 %.

Також Jacek Staszewski поділився досвідом застосування Церебrolізіну в пацієн- тів з різними неврологічними патологіями, у тому числі з інсультом, травматичним ураженням головного мозку, судинною деменцією, хворобою Альцгеймера, інфарк- том сітківки, інфарктом спинного мозку. Він підкреслив потенційні переваги застосу- вання Церебrolізіну в разі цих уражень, а також відзначив необхідність подальших досліджень.



Dr. Marina Roje-Bedekovic (University of Zagreb, Department of Neurology, Хорватія)

Доктор Marina Roje-Bedekovic розпочала свою доповідь з презентації історії хво- роби 52-річного чоловіка з оклюзією базиллярної артерії (ОБА). Незважаючи на повтор- ну механічну тромбектомію та рятувальне внутрішньоартеріальне введення tPA, у пацієнта розвилася повторна оклюзія базиллярної артерії протягом 75 годин. Однак після ще одного внутрішньовенного введення tPA і механічної тромбектомії пацієнт повністю одужав і був виписаний на 18-й день з показниками 0 балів за шкалами NIHSS і Ренкіна.

Marina Roje-Bedekovic підкреслила, що це був щасливий виняток, оскільки біль- шість пацієнтів з ОБА мають значно гірші результати.

Потім вона подала власне проспективне відкрите одногрупове дослі- дження, яке ще триває. У ньому оцінюється ефективність і безпека Церебrolізіну у 20 пацієнтів з гострою оклюзією базиллярної артерії. На додаток до стандартної терапії хворі отримують 30 мл Церебrolізіну в/в щоденно протягом 14 днів. Основними кінцевими точками дослідження є частка па- цієнтів з показником 0–3 бали за шкалою Ренкіна через 90 днів і рівень смертності, порівняний з історичними контрольними групами. Початкові результати дуже обнадійливі.

Результати ОБА + Церебrolізін

Оцінка первинних результатів:

- ➔ відсоток учасників у групі Церебrolізіну з показником mRS 0–3 на 90-й день після інсульту/в контрольній групі
- ➔ рівень смертності в групі Церебrolізіну/контрольній групі

Оцінка вторинних результатів:

- ➔ будь-які зміни та симптомна внутрішньоцеребральна кровотеча в групі Церебrolізіну/контрольній групі
- ➔ зміни показника за NIHSS/у контрольній групі

Dr. Minwoo Lee (Hallym University Sacred Heart Hospital, Південна Корея)

Dr. Minwoo Lee звернув увагу на виклики, з якими доводиться стикатися при ліку- ванні пацієнтів з інсультом «пробудження», коли точний час появи симптомів невідомий, що ускладнює прийняття рішень щодо тромболізу і ендovasкулярної терапії.

Незважаючи на прогрес, результати для пацієнтів з інсультом після пробудження залишаються гіршими, ніж для пацієнтів, у яких момент початку інсульту відомий, головним чином через менш часте призначення невідкладної терапії.

Minwoo Lee також надав огляд корейського ретроспективного багаточентрового обсерваційного дослідження CERECAP, що оцінює ефективність і безпеку Церебrolізіну в пацієнтів з інсультом «пробудження», у яких використовується ендovasкуляр- на терапія. Він подав структуру дослідження, а також навів первинні та вто- ринні результати.



ВИСНОВКИ

На вебінарі було підкреслено недостатність використання тільки реканалізації для поліпшення віддалених результатів у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

Усі доповіді виділяли Церебrolізін® як багатообіцяючий препарат із плейотропним ефектом, що підтверджується кількома дослідженнями, які показують його потенціал для поліпшення одужання, зменшення ускладнень і поліпшення функціональних результатів при різних сценаріях інсульту. Дослідження, що постійно проводяться в рамках ініціативи CERECAP, спрямовані на подальше підтвердження ролі Церебrolізіну в лі- куванні інсульту.

Список літератури та повний текст на с. 67

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

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

Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁵

Втричі краще відновлює моторну функцію⁶

Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁷

Покращує когнітивні функції⁸ та зменшує депресію⁷

Високий рівень безпеки⁹

Церебrolізін® 20 мл

Церебrolізін® 10 мл

Церебrolізін® 5 мл

Розчин для ін'єкцій

Для внутрішньозового та внутрішньовенного введення

5 ампул по 5 мл

Австрійська якість.

Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебrolізін®

Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018. https://www.xn-gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Arm- parese nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <http://www.ebrs.com/evidence-re- view/10-upper-extremity-interventions>. 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CSTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 6. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 7. Mure- sanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARs) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 8. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 9. Thome J. et al. Drugs of Today 2012; 48(Supplement A): 63-69.

*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебrolізін® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТХ N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебrolізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показан- ня: органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматична 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 функції нирок. Побічні реакції. Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебrolізін® відмічаються рідко (> 1/10000 < 1/1000) або мають подвійний випадок (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопальозні висі- пання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. Фармакологічні властивості. Церебrolізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення. Безпосередньо впливає на нейроморфологію і синапсичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньозовово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, пато- логії, 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 доки спостерігається поліпшення стану паціє- нта наслідком терапії. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для фізлиць у галузі охорони здоров'я. Р. л. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дійсне від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 21, № 1, 2025



AKSİMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSIMED.UA

(044) 390-00-55

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОПІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

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 21, № 1, 2025

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

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

Том 21, № 1, 2025

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419



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

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

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.

Ресстрація: 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. 15,81.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2024-inj-150.

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

Свідцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128

від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор

Марина Анатоліївна ТРІЩИНСЬКА

(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Копчак О.О. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Міщенко Т.С. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрич Т.І. (Львів, Україна)

Орос М.М. (Ужгород, Україна)

Паєнок А.В. (Львів, Україна)

Пилипенко М.М. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Смоланка В.І. (Ужгород, Україна)

Стоянов О. М. (Одеса, Україна)

Ткаченко О.В. (Київ, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Шкробот С. І. (Тернопіль, Україна)

Curatolo Paolo (Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu (Cluj Napoca, Romania)

Cregg Roman (London, UK)

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

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2025
© Донецький національний медичний університет, 2025
© Заславський О.Ю., 2025



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 21, № 1, 2025

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419



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

Managing Editor *Kuprinenko N. V.*

**Advertising
and Drug Promotion Department:**
v_iliyna@ukr.net

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

*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 15,81.

Circulation 7 000. Order 2024-inj-150.

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, 2025
© Donetsk National Medical University, 2025
© Zaslavsky O. Yu., 2025

Зміст

Оригінальні дослідження

Масік Н.П., Килимчук В.В., Масік О.І., Матвійчук М.В., Мазур О.І., Тереховська О.І., Барабаш І.Л.
Дослідження частоти виникнення та ознак посттравматичного стресового розладу на етапі первинної медичної допомоги у військовослужбовців і вимушено переміщених осіб під час повномасштабного вторгнення 6

Кузнєцова М.О., Садовниченко Ю.О., Кузнєцова І.К., Бібіченко В.О., Шмуніч О.В., Краснікова Л.В., Кузнєцов К.А.
Вплив постійного користування мобільними пристроями під час війни на тривалість сну та стан здоров'я української молоді 14

Белявський С.К., Катеренчук І.П., Луценко В.І., Павловська М.О., Пашковський В.М., Трінус К.Ф., Тріщинська М.А., Павловський С.А.
Низхідне присінкове (вестибулярне) ядро формує артеріальну гіпертензію 19

Горошко В.І., Павлова Т.М., Марковська О.В., Самойлова Г.П., Черняєв М.С., Шапкін А.С.
Можливості реабілітації пацієнтів із когнітивною дисфункцією та порушенням критичного мислення при легких черепно-мозкових травмах..... 29

Лафаренко М.Я.
Оцінка депресії та тривоги у хворих на розсіяний склероз залежно від тяжкості захворювання за шкалою EDSS 35

Тріщинська М.А., Ханенко Н.В., Бігун І.Ю., Інгула Н.І., Антиук В.М., Барна І.Б., Борисова В.Л., Невгад Ю.В., Романенко І.П., Шеремет А.Є.
Оцінка клінічної ефективності та переносимості оригінального та генеричного еторикоксибу у пацієнтів з болем у нижній частині спини..... 41

Боженко Н.Л.
Оцінка нейромодуляторних ефектів при тривалому курсі лікування цитиколіном у пацієнтів з хворобою дрібних судин головного мозку 50

Практикуючому неврологу

Качмар О.О., Козьявкіна Н.В., Кушнір А.Д., Козьявкіна О.В.
Нейропластичність у реабілітації дітей із церебральним паралічем 59

Contents

Original Researches

N.P. Masik, V.V. Kylymchuk, O.I. Masik, M.V. Matviichuk, O.I. Mazur, O.I. Terekhovska, I.L. Barabash
Study of the incidence and signs of post-traumatic stress disorder at the stage of primary medical care in military personnel and forcibly displaced people during a full-scale invasion 6

M.O. Kuznetsova, Y.O. Sadovnychenko, I.K. Kuznetsova, V.O. Bibichenko, O.V. Shmulich, L.V. Krasnikova, K.A. Kuznetsov
The influence of constant mobile device use during wartime on sleep duration and health conditions of Ukrainian youths 14

S.K. Byelyavsky, I.P. Katerenchuk, V.I. Lutsenko, M.O. Pavlovska, V.M. Pashkovskiy, K.F. Trinus, M.A. Trishchynska, S.A. Pavlovskiy
Descending vestibular nucleus forms arterial hypertension 19

V.I. Horoshko, T.M. Pavlova, O.V. Markovska, H.P. Samoilova, M.S. Cherniaiev, A.S. Shapkin
Possibility of rehabilitation of patients with cognitive dysfunction and impairment of critical thinking in mild traumatic brain injuries 29

M.Ya. Lafarenko
Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS 35

M.A. Trishchynska, N.V. Khanenko, I.Yu. Bihun, N.I. Inhula, V.M. Antiuk, I.B. Barna, V.L. Borysova, Yu.V. Nevgad, I.P. Romanenko, A.Ye. Sheremet
Evaluation of clinical efficacy and tolerability of original and generic etoricoxib in patients with low back pain..... 41

N.L. Bozhenko
Evaluation of neuromodulatory effects of long-term treatment with citicoline in patients with cerebral small vessel disease 50

To Practicing Neurologist

O.O. Kachmar, N.V. Kozyavkina, A.D. Kushnir, O.V. Kozyavkina
Neuroplasticity in rehabilitation of children with cerebral palsy 59

**Відновити прохідність судини недостатньо:
чи є Церебролізін рішенням для поліпшення
довгострокових результатів після
реканалізації? Вебінар EVER Pharma
(19 листопада 2024 р.)** 67

Dr. Epifania Collantes (Філіппіни)	67
Dr. Manuel Martinez (Мексика)	67
Dr. Jacek Staszewski (Польща)	69
Dr. Marina Roje-Bedekovic (Хорватія)	70
Dr. Minwoo Lee (Південна Корея)	70

*Dipak Chaulagain, Смоланка В., Смоланка А.,
Гаврилів Т.*

Дослідження впливу субтотальної резекції на виживаність при гліобластомі: клінічний випадок	72
---	----

Михайлова М.Б., Прокопів М.М., Ілляш Т.І.

Спінальна м'язова атрофія з початком у дорослому віці в пацієнта з мутацією <i>SOD1</i> : клінічний випадок	76
---	----

Ткачишин В.С., Думка І.В., Алексійчук О.Ю.

Професійні неврози	81
--------------------------	----

Бурчинський С.Г.

Фармакотерапія астеничного синдрому: за межами традицій	86
--	----

Огляд

*Сухоносорова О.Ю., Літовченко Т.А., Танцуро Л.М.,
Коренев С.М., Тондій О.Л., Кунта О.В.*

Перспективи використання новітніх класифікацій епілепсії для підвищення якості надання медичної допомоги	95
--	----

Чистик Т.

Деменція з тільцями Леві: огляд останніх протоколів та рекомендацій	105
--	-----

*Фломін Ю., Циганій А., Михайлова М.,
Ханенко Н., Сулік Р.*

Підтримання професіоналізму та засад етики в неврології: міркування щодо клінічної практики і медичної освіти у світі, що швидко змінюється	112
---	-----

Головенко М.Я.

Піввіковий ювілей лікарського засобу феназепам, започатківця нового наукового напрямку у вітчизняній медицині «Військова психофармакологія»	119
--	-----

*Сергієнко В.О., Чемерис О.М., Паньків В.І.,
Сергієнко О.О.*

Посттравматичний стресовий розлад, метаболический синдром, діабетичний дистрес і вітамін B ₁ /бенфотіамін	125
--	-----

**Opening the vessel is not enough:
is Cerebrolysin the answer
for improved long-term outcomes after
recanalization therapy? Webinar EVER Pharma
(November 19, 2024)**..... 67

Dr. Epifania Collantes (Philippines)	67
Dr. Manuel Martinez (Mexico)	67
Dr. Jacek Staszewski (Poland)	69
Dr. Marina Roje-Bedekovic (Croatia)	70
Dr. Minwoo Lee (South Korea)	70

*Dipak Chaulagain, V. Smolanka, A. Smolanka,
T. Havryliv*

Exploring the effect of subtotal resection on survival outcome in glioblastoma: a case study	72
--	----

M.B. Mykhailova, M.M. Prokopiv, T.I. Ilyash

Adult-onset spinal muscular atrophy in a patient with <i>SOD1</i> mutation: case report	76
---	----

V.S. Tkachyshyn, I.V. Dumka, O.Yu. Aleksiichuk

Professional neuroses	81
-----------------------------	----

S.H. Burchinsky

Pharmacotherapy of asthenic syndrome: beyond traditions	86
--	----

Review

*O.Yu. Sukhonosova, T.A. Litovchenko, L.M. Tantsura,
S.M. Korenev, O.L. Tondiy, O.V. Kunta*

Prospects for the use of new epilepsy classifications to improve the quality of medical care	95
--	----

T. Chistyuk

Dementia with Lewy bodies: a review of recent protocols and guidelines	105
---	-----

*Y. Flomin, A. Tsyhanii, M. Mykhailova,
N. Khanenko, R. Sulik*

Maintaining professionalism and ethical principles in neurology: considerations for clinical practice and medical education in a rapidly changing world	112
---	-----

M.Ya. Golovenko

The half-century anniversary of phenazepam, the pioneer of a new scientific direction in national medicine "Military psychopharmacology"	119
---	-----

*V.A. Serhiyenko, O.M. Chemerys, V.I. Pankiv,
A.A. Serhiyenko*

Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, diabetic distress, and vitamin B ₁ /benfotiamine	125
---	-----

УДК 159.923:614.88:355/359

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1144>

Масік Н.П., Килимчук В.В., Масік О.І., Матвійчук М.В., Мазур О.І., Тереховська О.І., Барабаш І.А.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Дослідження частоти виникнення та ознак посттравматичного стресового розладу на етапі первинної медичної допомоги у військовослужбовців і вимушено переміщених осіб під час повномасштабного вторгнення

Резюме. Актуальність. Війна та її наслідки не лише виходять на перший план колективної й національної свідомості кожного громадянина, але й, як стресовий фактор, призводять до емоційного напруження та виснаження і є основним чинником стрес-асоційованих розладів, зокрема посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Діагностика ПТСР ґрунтується на наявності хоча б одного з симптомів: інтрузії, уникання, негативного настрою та когнітивних порушень, гіперреактивності. **Мета:** дослідити частоту і тяжкість імовірного ПТСР серед пацієнтів, які відвідують лікарні первинної медичної допомоги (ПМД), військовослужбовців і вимушено переміщених осіб із застосуванням різних опитувальників. **Матеріали та методи.** Обстежено 90 осіб (46 чоловіків і 44 жінки середнього віку $39,65 \pm 13,93$ року). Пацієнтів розподілили (по 30 осіб) на три групи: I — військовослужбовці ЗСУ, які лікувались у КНП «ВМКЛ ШМД», II — внутрішньо переміщені особи, які вимушено проживають у м. Вінниці (ВПО), та III — контрольна: цивільні мешканці м. Вінниці, які відвідували лікаря ПМД. Усім респондентам проводили анкетування за шкалою тривоги Спілбергера — Ханіна, визначали ймовірність виникнення ПТСР, використовуючи опитувальник для скринінгу ПТСР, затверджений МОЗ України 23.02.2024 р. № 1265, застосовували шкалу для оцінки ПТСР згідно з класифікацією DSM-5 (PCL-5). **Результати.** Ймовірний ПТСР частіше виявлявся у ВПО (83,33 % за шкалою скринінгу ПТСР і 56,67 % за шкалою PCL-5) порівняно з військовослужбовцями (53,33 і 40,0 % відповідно) та цивільними особами (10,0 і 3,33 % відповідно). Причому у ВПО переважали симптоми уникання (76,67 %), негативного пізнання (76,67 %) та гіперзбудження (88,33 %), що підкреслює вагому роль емоційних реакцій і можливий вплив на інші симптоми ПТСР. Встановлені кореляційні зв'язки ($p < 0,05$) між віком, статтю і кількістю балів за шкалою PCL-5. **Висновки.** Ймовірний ПТСР можна успішно встановити за допомогою будь-якого інструменту (скринінгу ПТСР, PCL-5) з практично однаковою частотою, що дозволяє виявити контингент осіб, які повинні бути направлені на додаткове обстеження щодо підтвердження ПТСР із подальшим лікуванням цього стану.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад; скринінг; військовий стан; військовослужбовці; вимушено переміщені особи; первинна медична допомога

Вступ

Порушення адаптації, що лежить в основі стрес-асоційованих розладів, має три підґрунтя: біологічна основа, психологічні особливості особистості та вплив соціуму, загального контексту і конкретних обставин життя [1]. За час повномасштабного вторгнення кожен громадянин України зіткнувся з проблемами й не завжди прогнозованими наслідками, як-от: елементарний страх за життя, певне душевне занепокоєння, неконтрольовані підсвідомі внутрішні переживання і навіть можливі міжособистісні конфлікти [2]. Неприятливі психогенні впливи спричиняють стрес як неспецифічну реакцію людини на фізіологічному, психологічному, поведінковому рівнях [1]. Так звані стрес-асоційовані розлади, у розвитку яких стресовий вплив — основний етіологічний чинник, в умовах сьогодення є однією з найбільш поширених категорій психічних захворювань [3]. Військовослужбовці, а також цивільні особи, які постраждали від війни, піддаються підвищеному ризику зазнати проблем із психічним здоров'ям, як-от посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), тривожні та депресивні розлади [4].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 16,2 % населення світу страждає через наслідки війни, а 12,5 % має травмованих війною родичів [5]. За даними низки досліджень, психосоматичний вплив війни пов'язаний із виявами ПТСР різного ступеня, які є встановленими чинниками ризику розвитку серцево-судинних захворювань [6], можуть призвести до хронізації патологічних процесів [7]. Поширеність розладів психічного здоров'я серед населення в умовах війни зростає до 22 % [8]. Інформація щодо поширеності та захворюваності на ПТСР в Україні за офіційними даними МОЗ України на даний момент відсутня. Відповідно до останніх опублікованих досліджень в Україні поширеність ПТСР коливалася від 11,1 до 50,8 % залежно від методології та часу проведення дослідження [9]. National Center for PTSD зазначає, що відсоток військовослужбовців, які страждають на ПТСР незалежно від інтенсивності бойових дій, становить 11–20 % [10]. Натомість серед військових, які брали участь в Антитерористичній операції, ПТСР було діагностовано у 27,7 % [2].

Вагомим фактором ризику для виникнення проявів психологічного дистресу є ситуація, у якій людина виступає в ролі біженця [11, 12]. За даними ретроспективного дослідження 2016 року, повідомляється про частішу реєстрацію випадків ПТСР саме серед переселенців порівняно з часткою загального населення [13]. За даними ВООЗ, поширеність депресії, ПТСР або інших тривожних розладів була значно вищою серед переселенців і цивільних осіб, які постраждали від війни, ніж у загальній популяції, — 10,8, 15,3 та 21,7 % відповідно [14]. За іншими даними, поширеність ПТСР серед біженців становить 31,5 % [15].

ПТСР (МКХ-11: 6B40) визначається як відстрочена або затяжна реакція на стресогенну подію чи ситуацію винятково загрозливого або катастрофічного характеру, які можуть зумовити дистрес майже у будь-кого [2, 9, 16, 17]. Його симптоми — вторгнення (інтрузія),

уникнення, негативне пізнання й емоції, а також надмірна реактивність — спричинені впливом серйозної психологічної травми та зберігаються через внутрішні та зовнішні нагадування про цю травматичну подію [16, 18]. Грунтовні дослідження доводять, що ПТСР — це не лише специфічний психіатричний розлад із високим рівнем функціональних порушень, низькою якістю життя і проблемами фізичного здоров'я [19], але й складний механізм, пов'язаний із системним запаленням і нейрозапаленням [20, 21]. Універсальним нейрофізіологічним механізмом патогенезу ПТСР є порушення ієрархічної підпорядкованості інтеграційних церебральних систем, перш за все лімбіко-ретикулярного комплексу, з подальшим їх виснаженням [22]. Також мають місце порушення регуляції норадренергічної сигналізації, яка спричиняє симптоми розладів сну та повторного переживання стресової ситуації [23]. Існує так звана гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь, яка в цілому регулює індивідуальну реакцію організму на певний стресовий фактор через контроль синтезу і виділення кортизолу. Так, при ПТСР відзначається підвищення вироблення кортизолу, що відбивається на зниженні реактивності до стресових чинників та надмірному страху [22, 24, 25]. Ці факти підтверджуються структурними змінами в гіпокампі та передній поясній корі при МРТ-дослідженні ветеранів війни з ПТСР, що вказує на вдвічі вищий ризик когнітивних розладів [26, 27].

ПТСР часто поєднується з хронічним болем, вони переважно виникають одночасно як у цивільних осіб, так і у військових ветеранів та, як вважають, мають двонаправлений і взаємопідсилювальний зв'язок [28]. Показано, що коморбідність хронічного болю і ПТСР має спільні основні механізми, як-от чутливість до тривоги, упередженість уваги, вегетативне збудження та психобіологічна дисрегуляція. Формується порочне коло взаємної підтримки, коли ПТСР і хронічний біль можуть загострювати та підсилювати один одного [29]. Цей двонаправлений вплив може призвести до відчуття пов'язаного з болем загострення симптомів ПТСР шляхом повторного запуску спогадів про болючі травми, отримані під час травматичної події, та навпаки [28].

Отже, опрацьовані джерела літератури свідчать, що у період військового стану існують певні групи населення, які найчастіше піддаються ризику розвитку ПТСР, а саме вимушено переміщені особи, військовослужбовці й ветерани війни.

Діагностика стресасоційованих розладів на сьогодні є складною та потребує визначення чітких критеріїв. Насамперед лікар має встановити частковий і причинно-наслідковий зв'язок із наявним психосоціальним стресом (або численними стресовими ситуаціями), наявність емоційного та поведінкового реагування, що виходить за межі норми реакції на стрес, наявність невротичного симптомокомплексу, дисфункціонування в усіх сферах життєдіяльності людини (зокрема, професійній, міжособистісній, побутовій) [1, 9, 30].

У світлі такого унікального набору викликів сьогодення існує потреба в поточній інформації про стан

психічного здоров'я військових, вимушено переміщених і цивільних осіб, які постраждали від війни.

Мета: дослідити частоту та тяжкість імовірного ПТСР серед пацієнтів, які відвідують лікарні ПМД, військовослужбовців і вимушено переміщених осіб із застосуванням різних опитувальників.

Матеріали та методи

Робота підготовлена за ініціативою колективу авторів. Проведено аналіз матеріалів наукометричних баз Scopus, PubMed/Medline, ResearchGate, Web of Science і ScienceDirect. Обстежено 90 осіб, із них 46 чоловіків (51,1 %) і 44 жінки (48,9 %), середній вік яких становив $39,65 \pm 13,93$ року. Перед дослідженням, яке виконувалося з червня 2022 р. до червня 2023 р., була отримана інформована згода від усіх зареєстрованих респондентів. Учасники заповнили коротку соціально-демографічну анкету (табл. 1) на початку дослідження.

Пацієнтів розподілили рівномірно (по 30 осіб) на три групи: I — військовослужбовці ЗСУ, які лікувались у КНП «МКЛ ШМД» м. Вінниця з причини наслідків мінно-вибухового поранення (середній вік $35,12 \pm 9,01$ року), II — вимушено переміщені особи (ВПО), які тимчасово проживають у м. Вінниці (віком $42,12 \pm 12,42$ року), та III — контрольна: цивільні мешканці м. Вінниці, які відвідували лікаря первинної медичної допомоги (ПМД) з будь-якої причини (віком $41,72 \pm 13,93$ року).

На початку дослідження всім респондентам проводили анкетування за шкалою тривоги Спілбергера — Ханіна з метою виключення з дослідження осіб з особистісною та реактивною тривожністю.

Ймовірність виникнення ПТСР визначали відповідно до протоколу з використанням стандартизованого опитувальника для скринінгу ПТСР [9] і альтернативної психометрично обґрунтованої шкали самооцінки PCL-5, що відповідає критеріям симптомів ПТСР за класифікацією DSM-5 [9, 30–32]. Оскільки ПТСР діа-

гностується не раніше ніж через 30 днів після травматичної стресової події [2, 9], у дослідження включали респондентів, які за останній місяць мали скарги на травматичні спогади, проблеми зі сном, концентрацією уваги, відчували сильний смуток і свою провину, уникали почуттів та спогадів про пережиті події.

Стандартизований опитувальник для скринінгу ПТСР охоплює 7 запитань, причому позитивна відповідь на 4 і більше запитань вказує на високу ймовірність ПТСР і дає підстави кодувати візит пацієнта з рубрики Р «Психологічні» та рубрики Z «Соціальні проблеми» відповідно до ICD-10 [9].

Опитувальник PCL-5 охоплює 20 запитань, розподілених на 5 основних кластерів симптомів ПТСР, а саме: кластер А відповідає за опис травматичної події (у межах цього дослідження травматичною подією виступають військові дії); кластер В — симптоми інтрузії (запитання 1–5); кластер С — симптоми уникнення (запитання 6–7); кластер D — негативне пізнання (запитання 8–14); кластер Е — симптоми гіперреактивності (запитання 15–20) [30, 33]. Респонденти оцінювали інтенсивність кожного симптому від 0 до 4, де 0 балів означає відсутність симптому, а 4 бали — його максимальну вираженість. Сума балів для кожної групи вказує на різний ступінь симптомів ПТСР. На ймовірний ПТСР вказує загальна кількість балів від 33 до найвищого можливого бала 80 [12], тоді як деякі вчені вважають, що оптимальний граничний бал має бути вищим (43–44) [34].

Всі обстежені були консультовані невропатологом з метою виключення органічної неврологічної патології. Тим респондентам, які отримали позитивний результат проведеного попереднього скринінгу, була запропонована консультація лікаря-психіатра з метою верифікації діагнозу ПТСР [9].

Статистичний аналіз проводили за допомогою IBM SPSS Statistica for Windows, версія 6.0 фірми Statsoft (ліцензійний № BXXR901E246122FA). Кількісні дані

Таблиця 1. Соціально-демографічні характеристики загальної вибірки (n = 90)

Показники		n	%
Жіноча стать		44	48,89
Чоловіча стать		46	51,11
Вік	До 30 років	28	31,33
	30–39 років	20	22,22
	40–49 років	21	23,33
	50–59 років	13	14,44
	60 років і старше	8	8,88
Неодружений		26	28,89
Одружений		64	71,11
Працевлаштований		43	47,78
Безробітний		28	31,11
Пенсіонер		8	8,89
Студент		11	12,22

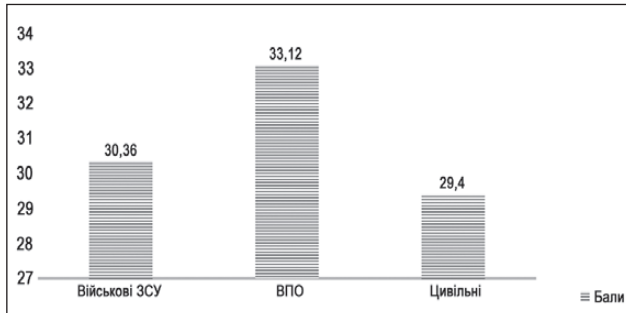


Рисунок 1. Результати тестування за шкалою тривоги Спілбергера — Ханіна

Примітка: вірогідних відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$).

наведено у вигляді середнього арифметичного значення (M), його стандартної похибки (m) і стандартного відхилення (σ). Статистичний аналіз розбіжностей у кількісних значеннях показників виконано з використанням непараметричного тесту Манна — Уїтні. Для оцінки взаємозв'язку показників виконували кореляційний аналіз Спірмена (r_s). Статистичну значущість приймали, коли $p < 0,05$.

Результати

Результати тестування за шкалою тривоги Спілбергера — Ханіна не виявили відмінностей у показниках між досліджуваними групами, і середній бал не відрізнявся від рекомендованих, що дозволяло виключити наявність особистісної тривожності у респондентів, яка могла будь-яким чином впливати на результати подальших досліджень (рис. 1).

Аналіз результатів анкетування за шкалою скринінгу ПТСР показав, що позитивна відповідь на 4 і більше запитань в осіб III групи була виявлена всього в 10,0 %. Водночас 53,33 % осіб I і 83,33 % II груп мали 4 і вище бали, що свідчить про ймовірність ПТСР. Середній показник кількості позитивних відповідей тесту у II групі переважав такий у пацієнтів групи I на 25,3 % (рис. 2).

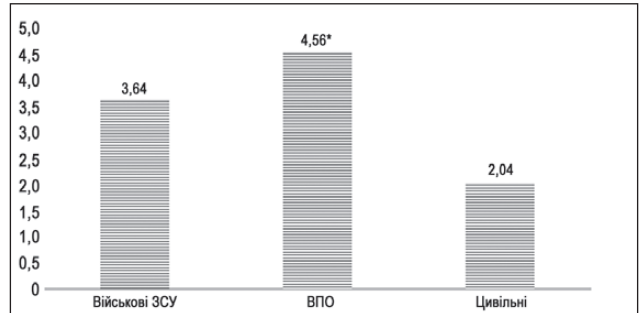


Рисунок 2. Результати опитувальника для скринінгу ПТСР

Примітка: * — вірогідна різниця у показниках між групами при порівнянні ($p < 0,05$).

Аналіз частоти позитивних відповідей опитувальника показав, що серед військових найбільша кількість осіб дали ствердну відповідь на запитання тесту 1 і 6; у II групі — на запитання 1, 5, 6, 7, тоді як у III групі — на запитання 1 і 7 (табл. 2).

Якщо запитання опитувальника для скринінгу ПТСР умовно розділити на 4 кластери: інтрузії (1), уникання (2 і 3), негативного пізнання (4 і 5), підвищеної збудливості (6 і 7), то найчастіше в I групі виявляються симптоми підвищеної збудливості (86,67 %), тоді як у II групі — симптоми підвищеної збудливості (88,33 %) й інтрузії (76,67 %).

Аналіз результатів скринінгу ПТСР залежно від соціально-демографічних характеристик вказує на зв'язок із віком, сімейним станом і статусом зайнятості. Так, пацієнти віком 30–39 років демонстрували збільшення вірогідного ПТСР порівняно з пацієнтами віком від 60 років (5,67 проти 3,11 бала), неодружені пацієнти порівняно з тими, хто перебував у шлюбі (3,11 проти 1,33), безробітні порівняно з тими, хто працював (3,67 проти 1,52).

За результатами шкали PCL-5 середній загальний бал у I групі становив $42,04 \pm 1,48$, II — $46,08 \pm 1,68$, III — $25,36 \pm 1,15$ ($p < 0,05$ при порівнянні з III групою). Середні показники балів PCL-5 у II групі переважали такі значення у групі I на 9,9 та 9,6 % відповідно (рис. 3).

Таблиця 2. Частота позитивних відповідей на запитання опитувальника для скринінгу ПТСР ($n = 90$)

Запитання тесту	I група, n/%	II група, n/%	III група, n/%
1. Чи уникаєте ви нагадувань про травматичну подію шляхом уникнення певних місць, людей або діяльності?	14/46,67	23/76,67	8/26,67
2. Чи втратили ви інтерес до діяльності, яка колись була важливою або приємною?	5/16,67	11/36,67	3/10,0
3. Чи стали ви почуватися більш далеким або ізольованим від інших людей?	2/6,67	12/40,0	2/6,67
4. Чи втратили ви здатність переживати почуття любові або прихильності до інших людей?	3/10,0	9/30,0	1/3,33
5. Чи стали ви думати, що немає ніякого сенсу будувати плани на майбутнє?	7/23,33	19/63,33	4/13,33
6. Чи виникли у вас проблеми із засинанням або сном?	17/56,67	27/90,0	7/23,33
7. Чи стали ви більш нервовим або дратівливим через звичайний шум чи рух?	9/30,0	26/86,67	8/26,67

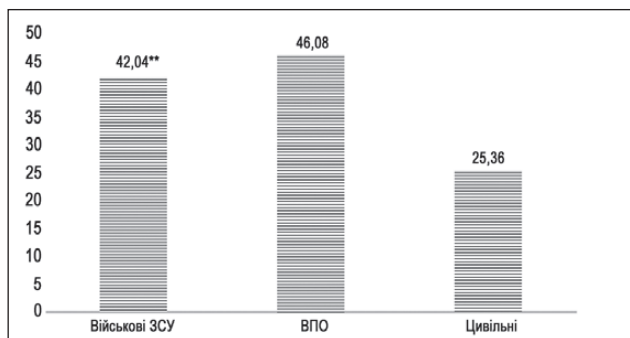


Рисунок 3. Результати скринінгу ПТСР за шкалою PCL-5

Примітка: ** — вірогідна різниця у показниках порівняно з групою цивільних осіб ($p < 0,05$).

Встановлена вірогідна гендерна різниця між середніми балами в I групі (для чоловіків $41,63 \pm 1,78$; для жінок $45,23 \pm 1,76$, $p = 0,044$), II групі (для чоловіків $42,22 \pm 1,91$; для жінок $49,53 \pm 1,22$, $p = 0,006$). Встановлені кореляційні зв'язки ($p < 0,05$) між віком і кількістю балів за PCL-5: $r_s = -0,408$ у I групі, $r_s = 0,291$ у II групі та $r_s = 0,404$ у III групі.

Визначали як загальний показник ПТСР, так і вираженість симптомів за кожним із кластерів. Встановлено, що респонденти I групи (83,33 %) мають високий ступінь тяжкості симптомів надмірної реактивності, тоді як у II групі переважали симптоми уникання (76,67 %), негативного пізнання (76,67 %) та гіперреактивності (88,33 %), що узгоджується з нашими даними, отриманими за шкалою скринінгу ПТСР, але дані щодо вираженості симптомів є більш точними, оскільки вони дозволяють встановити ступінь тяжкості окремих синдромів.

Встановлено, що у I групі кількість осіб із загальною сумою балів за PCL-5 до 33 балів становить 6,67 %, 33–42 бали — 53,33 %, 43 і > балів — 40,0 %. У II групі загальну суму до 33 балів не мав ніхто (0 %), 33–42 бали — 43,33 %, 43 і > балів — 56,67 %. У III групі до 33 балів — 86,67 %, 33–42 бали — 10,0 %, 43 і > балів — 3,33 %. Отже, згідно з підрахунком балів за N.P. Roberts [34] ймовірний ПТСР можна встановити в 40,0 % осіб у I групі, 56,67 % — II групі та 3,33 % — у III групі. Отримані показники за шкалою PCL-5 є дещо нижчими, але вірогідно не відрізняються від наведених раніше даних скринінгу ПТСР.

Одержані результати вказують на те, що комплексне застосування скринінгового опитувальника ПТСР і шкали PCL-5 є обґрунтованим з високою ймовірністю ідентифікації попереднього діагностичного статусу ПТСР, кількісної оцінки тяжкості симптомів ПТСР серед військовослужбовців, ВПО і цивільних осіб.

Обговорення

Війна трагічно та надовго змінила життя і долі мільйонів людей України, адже вона не лише наражає людей на фізичну небезпеку, але, як стресовий фактор, призводить до емоційного напруження та виснаження, що, ймовірно, може спровокувати або погіршити симптоми ПТСР серед постраждалих від війни осіб [2]. Діагноз ПТСР охоплює вплив травми та симпто-

ми нав'язливого повторного переживання, уникнення та скупчення негативних змін у пізнанні, настрої та збудженні [1]. Згідно з отриманими даними стає очевидною важливість емоційних реакцій, що, на думку деяких авторів, можуть впливати на інші симптоми ПТСР [35]. Так, у дослідженні біженців провідним встановлено синдром порушення регуляції емоцій, що може бути пов'язано зі змінами адаптивної емоційної обробки та регуляції через вплив травматичної події [15]. Подібні результати отримані в дослідженні людей, які пережили війну [35]. Автори вважають, що симптоми уникання мають центральний низхідний ефект, потенційно ініційований гіперзбудженням, коли стан підвищеної чутливості до загрози може посилити нав'язливі симптоми [36]. З огляду на цей факт можна припустити, що виявлені на першому плані симптоми підвищеної збудливості в нашому дослідженні у подальшому можуть посилитися, змінивши провідний синдром ПТСР. У вибірці біженців було виявлено сильний зв'язок між підвищеною настороженістю та гіперзбудженням, вторгненням і униканням [36]. У нашому дослідженні виявлений зв'язок із віком, статтю, сімейним станом і статусом зайнятості. Подібні до наших дані були отримані в дослідженні дорослих, які відвідували лікарні загальної практики Англії [19]. Тоді як відповідно до даних інших авторів більш ранній вік і жіноча стать асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ПТСР [11, 33].

Визначальними ознаками ПТСР у ветеранів були нав'язливі спогади про травматичні події, почуття ізоляції й відчуженості та негативні когніції [11]. Крім того, нав'язливі спогади, страждання через нагадування, уникнення, відстороненість і проблеми зі сном були одними з тих симптомів у військовослужбовців, що реєструвалися найчастіше [37]. У нашому дослідженні вказані симптоми переважали в групі ВПО.

Результати цього дослідження свідчать, що ймовірний ПТСР можна успішно встановити за допомогою будь-якого інструменту (скринінгу ПТСР, PCL-5) у військових і ВПО з практично однаковою частотою, а комплексне їх застосування підвищує рівень діагностики.

Висновки

Ймовірний ПТСР встановлено з найбільшою частотою у вимушено переміщених осіб (83,33 % за шкалою скринінгу ПТСР і 56,67 % за шкалою PCL-5) порівняно з військовослужбовцями (53,33 і 40,0 % відповідно) та цивільними особами (10,0 і 3,33 % відповідно).

Застосування скринінгових опитувальників дозволяє виявити контингент осіб, які повинні бути направлені на додаткове обстеження щодо можливого ПТСР із подальшою психологічною, фармакологічною й іншими видами корекції цього стану.

Обмеження дослідження пов'язані з відносно малим об'ємом вибірки (90 осіб), незначним періодом спостереження (1 рік). Перспективою дослідження є подальше спостереження за пацієнтами з метою оцінки контролю за перебігом ПТСР із подальшою корекцією цього стану.

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

Інформація про фінансування. Дослідження фінансувалося за власні кошти авторів.

Інформація про внесок кожного автора. Масік Н.П. — дизайн дослідження, обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, редагування чернетки й оформлення тексту, завершення рукопису; Килимчук В.В. — концепція дослідження, пошук літератури, збір і обробка матеріалів, написання чернетки, переклад резюме іноземною мовою; Масік О.І. — пошук літератури, консультація психіатра, опрацювання матеріалу, редагування тексту, перевірка рукопису; Матвійчук М.В., Мазур О.І., Тереховська О.І. — пошук літератури, редагування тексту, перевірка рукопису; Барабаш І.Л. — пошук літератури, консультація невропатолога, опрацювання матеріалу, редагування тексту, перевірка рукопису.

Список літератури

1. Рання діагностика стрес-асоційованих невротичних розладів. За матеріалами II Міжнародного конгресу «Family DOC congress» (7–8 квітня 2023 р.). *Neuronews*. 2023;8(144):8-12. Available from: [https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2023/8\(144\)/nn23_8_8-12.pdf](https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2023/8(144)/nn23_8_8-12.pdf). Ukrainian.
2. Chorna V, Serebrennikova O, Kolomiets V, Hozak S, Yelizarova O, Rybinskyi M, Anhelska V, Pavlenko N. Posttraumatic stress disorder during full-scale war in military personnel. *Young Scientist*. 2023;12(124):28-39. Available from: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2023-12-124-28>. Ukrainian.
3. Megnin-Viggars O, Mavranzeouli I, Greenberg N, Hajioff S, Leach J. Post-traumatic stress disorder: what does NICE guidance mean for primary care? *Br J Gen Pract*. 2019 Jul;69(684):328-329. doi: 10.3399/bjgp19X704189. PMID: 31249072; PMCID: PMC6592320.
4. Schäfer SK, Kunzler AM, Lindner S, Broll J, Stoll M, Stoffers-Winterling J, Lieb K. Transdiagnostic psychosocial interventions to promote mental health in forcibly displaced persons: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatol*. 2023;14(2):2196762. doi: 10.1080/20008066.2023.2196762. PMID: 37305944; PMCID: PMC10262817.
5. Wu Y, Wang L, Tao M, Cao H, Yuan H, Ye M, Chen X, Wang K, Zhu C. Changing trends in the global burden of mental disorders from 1990 to 2019 and predicted levels in 25 years. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2023 Nov 7;32:e63. doi: 10.1017/S2045796023000756. PMID: 37933540; PMCID: PMC10689059.
6. Romanova OM, Srybna OV, Sychov OS. New opportunities for optimizing the treatment of supraventricular heart rhythm disorders in patients with arterial hypertension under conditions of chronic stress. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2023;4:40-48. <http://doi.org/10.30978/UTJ2023-4-40>. Ukrainian.
7. Kolesnikova OV, Zaprovalna OY, Yemelianova NY, Radchenko AO, Galchinska VY. Impact of wartime stress factors on the metabolic status of the civilian population. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2023;3:37-43. <http://doi.org/10.30978/UTJ2023-3-37>. Ukrainian.
8. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137-150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026139; PMCID: PMC8776563.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД) «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації». 2024 р. Посилання: https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichninastanovi/. Ukrainian.
10. PTSD: National Center for PTSD 2021. Available from: https://www.ptsd.va.gov/understand/common/common_veterans.asp.
11. Chambliss T, Hsu J-L, Chen M-L. Post-traumatic Stress Disorder in Veterans: A Concept Analysis. *Behav. Sci*. 2024;14:485. <https://doi.org/10.3390/bs14060485>.
12. Weinstein N, Khabbaz F, Legate N. Enhancing need satisfaction to reduce psychological distress in Syrian refugees. *J Consult Clin Psychol*. 2016 Jul;84(7):645-50. doi: 10.1037/ccp0000095. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27018533.
13. Priebe S, Giacco D, El-Nagib R. Public health aspects of mental health among migrants and refugees: A review of the evidence on mental health care for refugees, asylum seekers and irregular migrants in the WHO European Region. In *Health Evidence Network Synthesis Report; WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark*, 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK391045/> (accessed on 18 January 2021).
14. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whitleford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019 Jul 20;394(10194):240-248. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30934-1. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31200992; PMCID: PMC6657025.
15. Specker P, Liddell BJ, O'Donnell M, Bryant RA, Mau V, McMahon T, Byrow Y, & Nickerson A. The Longitudinal Association Between Posttraumatic Stress Disorder, Emotion Dysregulation, and Postmigration Stressors Among Refugees. *Clinical Psychological Science*. 2024;12(1):37-52. <https://doi.org/10.1177/21677026231164393>.
16. Halych M, Lytvyn V. General Characteristics of the Post-Traumatic Stress Schedule in War-Time Conditions: Diagnosis and Prevention. *Їридічна психологія*. 2022;1(30):22-28. doi: <https://doi.org/10.33270/03223001.22>. Ukrainian.
17. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 2018. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (accessed on 7 Jun 2019).
18. Punski-Hoogervorst JL, Engel-Yeger B, Avital A. Attention deficits as a key player in the symptomatology of posttraumatic stress disorder: A review. *Journal of Neuroscience Research*. 2023;101:1068-1085. <https://doi.org/10.1002/jnr.25177>.
19. Cowlshaw S, Metcalf O, Stone C, O'Donnell M, Lotzin A, Forbes D, Hegarty K, Kessler D. Posttraumatic Stress Disorder in Primary Care: A Study of General Practices in England. *J Clin Psychol Med Settings*. 2021 Sep;28(3):427-435. doi: 10.1007/s10880-020-09732-6. PMID: 32592119; PMCID: PMC7318731.
20. Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Apr;73(4):143-153. doi: 10.1111/pcn.12820. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30653780.
21. Quinones MM, Gallegos AM, Lin FV, et al. Dysregulation of inflammation, neurobiology, and cognitive function in PTSD: an integrative review. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2020;20:455-480. <https://doi.org/10.3758/s13415-020-00782-9>.

22. Varyvoda K. Neurobiological and psychological aspects of post-traumatic stress disorder: analytical review. *Scientia et Societas*. 2022;2:101-107. doi: 10.31470/2786-6327/2022/2/101-107. Ukrainian.
23. Naegeli C, Zeffiro T, Piccirelli M, Jaillard A, Weilenmann A, Hassanpour K, Schick M, Rufer M, Orr SP, Mueller-Pfeiffer C. Locus Coeruleus Activity Mediates Hyperresponsiveness in Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*. 2018 Feb 1;83(3):254-262. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.08.021. Epub 2017 Sep 7. PMID: 29100627.
24. Al Jowfi GI, Snijders C, Rutten BP, de Nijs L, & Eijssen LMT. The Molecular Biology of Susceptibility to Post-Traumatic Stress Disorder: Highlights of Epigenetics and Epigenomics. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(19):10743. https://doi.org/10.3390/ijms221910743.
25. Dunlop BW, Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Mar 8;89:361-379. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.010. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30342071.
26. Obuobi-Donkor G, Oluwasina F, Nkire N, Agyapong VIO. A Scoping Review on the Prevalence and Determinants of Post-Traumatic Stress Disorder among Military Personnel and Firefighters: Implications for Public Policy and Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 29;19(3):1565. doi: 10.3390/ijerph19031565. PMID: 35162587; PMCID: PMC8834704.
27. Wall PH, Convoy SP, Braybrook CJ. Military Service-Related Post-traumatic Stress Disorder: Finding a Way Home. *Nurs Clin North Am*. 2019 Dec;54(4):503-515. doi: 10.1016/j.cnur.2019.08.008. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31703776.
28. Friedman JK, Taylor BC, Hagel Campbell E, Allen K, Bangerter A, Branson M, Bronfort G, Calvert C, Cross L, Driscoll M, Evans R, Ferguson JE, Haley A, Hennessy S, Meis LA, Burgess DJ. Gender differences in PTSD severity and pain outcomes: baseline results from the LAMP trial. *medRxiv [Preprint]*. 2023 Oct 15:2023.10.13.23296998. doi: 10.1101/2023.10.13.23296998. Update in: *PLoS One*. 2024 May 16;19(5):e0293437. doi: 10.1371/journal.pone.0293437. PMID: 37873176; PMCID: PMC10593051.
29. McAndrew LM, Lu SE, Phillips LA, Maestro K, Quigley KS. Mutual maintenance of PTSD and physical symptoms for Veterans returning from deployment. *Eur J Psychotraumatol*. 2019 May 21;10(1):1608717. doi: 10.1080/20008198.2019.1608717. PMID: 31164966; PMCID: PMC6534228.
30. Bovin MJ, Marx BP, Weathers FW, Gallagher MW, Rodriguez P, Schnurr PP, et al. Psychometric properties of the PTSD Checklist for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition (PCL-5) in veterans. *Psychol Assess*. 2016. Nov;28(11):1379-91.
31. Bovin MJ, Kimerling R, Weathers FW, Prins A, Marx BP, Post EP, & Schnurr PP. Diagnostic accuracy and acceptability of the Primary Care Posttraumatic Stress Disorder Screen for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition) among US Veterans. *JAMA Network Open*. 2021;4(2):e2036733. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36733.
32. Prins A, Bovin MJ, Smolenski DJ, Marx BP, Kimerling R, Jenkins-Guarnieri MA, Kaloupek DG, Schnurr PP, Kaiser AP, Leyva YE, Tiet QQ. The Primary Care PTSD Screen for DSM-5 (PC-PTSD-5): Development and Evaluation Within a Veteran Primary Care Sample. *J Gen Intern Med*. 2016 Oct;31(10):1206-11. doi: 10.1007/s11606-016-3703-5. Epub 2016 May 11. PMID: 27170304; PMCID: PMC5023594.
33. LeardMann CA, McMaster HS, Warner S, Esquivel AP, Porter B, Powell TM, Tu XM, Lee WW, Rull RP, Hoge CW; Millennium Cohort Study Team. Comparison of Posttraumatic Stress Disorder Checklist Instruments From Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition vs Fifth Edition in a Large Cohort of US Military Service Members and Veterans. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr 1;4(4):e218072. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8072. PMID: 33904913; PMCID: PMC8080232.
34. Roberts NP, Kitchiner NJ, Lewis CE, Downes AJ, Bisson JJ. Psychometric properties of the PTSD Checklist for DSM-5 in a sample of trauma exposed mental health service users. *Eur J Psychotraumatol*. 2021 Jan 26;12(1):1863578. doi: 10.1080/20008198.2020.1863578. PMID: 34992744; PMCID: PMC8725778.
35. Schlechter P, Hellmann JH, McNally RJ, Morina N. The longitudinal course of posttraumatic stress disorder symptoms in war survivors: Insights from cross-lagged panel network analyses. *J Trauma Stress*. 2022 Jun;35(3):879-890. doi: 10.1002/jts.22795. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35030294; PMCID: PMC9303894.
36. Schlechter P, Hellmann JH, Morina N. Unraveling specifics of mental health symptoms in war survivors who fled versus stayed in the area of conflict using network analysis. *J Affect Disord*. 2021 Jul 1;290:93-101. doi: 10.1016/j.jad.2021.04.072. Epub 2021 May 1. PMID: 33993086.
37. Bryant RA, Hadzi-Pavlovic D. The course of symptoms over time in people with posttraumatic stress disorder. *Psychol Trauma*. 2024 Jun 20. doi: 10.1037/tra0001710. Epub ahead of print. PMID: 38900517.

Отримано/Received 12.11.2024

Рецензовано/Revised 20.12.2024

Прийнято до друку/Accepted 03.01.2025

Information about authors

Nadiia Masik, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 2, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: masikoi@i.ua; https://orcid.org/0000-0002-6552-2470

Kylymchuk Viktoriia, 6th year student of medical faculty 1, of Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: kylymchuk.victoria@gmail.com; https://orcid.org/0009-0000-0369-9556

Masik Oleh, PhD, Associate Professor of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: masikoleg86@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-3798-8898.

Matviichuk Mykola, PhD, Associate professor, Head of Department of Emergency and Military Medicine, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: mikola.matviichuk@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-3307-4538

Mazur Olha, Senior Lecturer of the Department Pharmaceutical Chemistry, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: olgamma12@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4344-2736

Terekhovska Olena, Associate Professor at the Department of Histology, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: terehovochka@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6552-2470

Iryna Barabash, neurologist, Head of the Neurological Department of the University Clinic, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: irina.barabash.l@gmail.com

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

Information about funding. The research was financed with proper costs of the authors.

Authors' contribution. N. Masik — design, processing and analysis of the obtained data, reviewing and editing the text; V. Kylymchuk — research concept, literature review, collection and processing of material, reviewing and editing the text; O. Masik — literature review, processing of material, writing the text, editing the text; M. Matviichuk, O. Mazur, O. Terekhovska — literature review, writing the text, editing the text; I. Barabash — literature review, processing of material, writing the text, editing the text.

N.P. Masik, V.V. Kylymchuk, O.I. Masik, M.V. Matviichuk, O.I. Mazur, O.I. Terekhovska, I.L. Barabash
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Study of the incidence and signs of post-traumatic stress disorder at the stage of primary medical care in military personnel and forcibly displaced people during a full-scale invasion

Abstract. Background. War and its consequences not only dominate the collective and national consciousness of every citizen but also, as a stressor, lead to emotional tension and exhaustion. They are a major factor in stress-associated disorders, particularly post-traumatic stress disorder (PTSD). The diagnosis of PTSD is based on the presence of at least one symptom: intrusion, avoidance, negative mood and cognitive impairments, hyperreactivity. The purpose was to investigate the prevalence and severity of probable PTSD among patients visiting primary health care (PHC) facilities, military personnel, and forcibly displaced people (FDP) using various questionnaires. **Materials and methods.** A total of 90 individuals (46 men and 44 women, average age 39.65 ± 13.93 years) were examined. Participants were divided into three groups (30 individuals each): group I — military personnel of the Armed Forces of Ukraine receiving treatment at the Municipal Non-Profit Enterprise “Vinnytsia City Clinical Emergency Hospital”; group II — internally displaced persons who are forced to live in Vinnytsia (FDP); group III — controls (civilian residents of Vinnytsia visiting PHC facilities). All respondents were surveyed using the

Spielberg-Hanin Anxiety Scale, assessed for the likelihood of PTSD using a PTSD screening questionnaire approved by the Ministry of Health of Ukraine (Order No. 1265 dated February 23, 2024), and with the PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5). **Results.** Probable PTSD was more frequently detected among FDP (83.33 % on the PTSD screening scale and 56.67 % on the PCL-5) compared to military personnel (53.33 and 40.0 %, respectively) and civilians (10.0 and 3.33 %, respectively). Among FDP, symptoms of avoidance (76.67 %), negative cognition (76.67 %), and hyperarousal (88.33 %) were predominant, emphasizing the significant role of emotional responses and their potential impact on other PTSD symptoms. Correlations ($p < 0.05$) were found between age, gender, and the score on the PCL-5. **Conclusions.** Probable PTSD can be successfully detected using any of the available tools (PTSD screening, PCL-5) with almost equal frequency, allowing for the identification of individuals who should undergo additional examination for PTSD confirmation and subsequent treatment of this condition. **Keywords:** post-traumatic stress disorder; screening; martial law; military personnel; forcibly displaced people; primary health care

UDC 612.821.7-053.81:004.38

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1145>

M.O. Kuznetsova, Y.O. Sadovnychenko, I.K. Kuznetsova, V.O. Bibichenko, O.V. Shmulich,
L.V. Krasnikova, K.A. Kuznetsov
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The influence of constant mobile device use during wartime on sleep duration and health conditions of Ukrainian youths

Abstract. Background. The number of digital device users (i.e., mobile phones, tablets, laptops, etc.) has been increasing in recent years. During wartime, a phone or laptop serves not only for communication but also as a primary tool of information search. Many researchers have described the negative impact of constant mobile device use on different organ systems. However, existing studies do not provide a certain conclusion about the influence of this factor on sleep duration. The purpose of this research was to define the correlation between constant use of mobile devices during wartime and the sleep duration of young people. **Materials and methods.** One hundred and twenty-five participants aged 18 to 25 years, 95 females and 30 males, were enrolled. Descriptive and sociological methods were used with creation of a specialized questionnaire, which was distributed via Google Forms in the most popular social networks. **Results.** The data analysis showed that constant use of mobile devices had the most negative consequences for female participants. They exhibited more significant somatic and psychological changes compared to males. This trend may be associated with gender-specific responses of the female body to such factors, as well as the duration and origin of its impact. **Conclusions.** Based on data obtained, it was concluded that constant mobile device use affects the nervous system altering sleep duration and quality. Additionally, females were found to be more vulnerable to mentioned factor.

Keywords: mobile devices; prolonged exposure; sleep disorders; young people

Introduction

In recent decades, the use of various mobile devices (such as mobile phones, tablets, etc.) has increased significantly. Statistical data tells that every second person on the planet uses a mobile phone, tablet, laptop, or another similar device. Nowadays, most people cannot imagine their lives without these devices, as they use them not only for communication but also as a tool for information search and for stress relief as well [1–3]. The development of modern technologies and applications has made phones, laptops, and similar devices indispensable in everyday activity [4]. According to research [5], young people spend approximately 4 hours per day browsing the internet. This statistic allows hypothesizing the potential impact of mobile devices on the

nervous system. Researchers have found that constant use of phones, tablets, and laptops can lead to vision deterioration and headaches [6, 7]. Studies [8] have identified electromagnetic radiation as a harmful factor affecting the body. The primary target organs for electromagnetic exposure are brain, auditory analyzer, vestibular apparatus, and retina. It has also been shown [9] that prolonged mobile phone use contributes to impaired cerebral circulation (such as stroke), likely due to cerebral vasospasm. Furthermore, constant exposure to electromagnetic waves disrupts blood supply to the eyes, which affects accommodation, causing lens clouding, and reducing visual acuity. There is also evidence [10–12] suggesting that not only the device user but those around them could be also affected.

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Кузнецова Мілена Олександрівна, к.мед.н., доцент кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна, Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, Харків, 61022, Україна; e-mail: ma.kuznetsova@knmu.edu.ua; tel.: +380 (99) 416-31-51

For correspondence: Kuznetsova Milena, PhD in Medicine, Associated Professor at the Department of General and Clinical Pathophysiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Nauky Avenue, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: ma.kuznetsova@knmu.edu.ua; phone: +380 (99) 416-31-51

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

Despite the available research results of mobile devices' impact on the human body, there is still no certain conclusion regarding their effects on brain functions and sleep duration. Thus, our investigations aimed at establishing such facts are extremely relevant, important, and useful both for individuals and society.

The purpose of this research was to define the correlation between constant use of mobile devices during wartime and the sleep duration in young people.

Materials and methods

The research involved 125 respondents (aged from 18 to 25), 95 females and 30 males. They represented various categories, including medical college and university students, medical interns, middle and junior medical staff of clinics, graduate students. Descriptive and sociological methods were used to carry out the investigations. Articles published in specialized domestic and international journals were reviewed and analyzed. The total number of sources studied was 30 (27 English-language and 3 Ukrainian-language publications). Most of them were indexed in Scopus, PubMed, and Google Scholar databases.

The sociological study was conducted through telephone interviews and a specially designed questionnaire. At the beginning of the survey, all participants were informed about the purpose and content of the questionnaire, their consent for processing the data was collected. A questionnaire consisted of three sections: 1) general impersonalized information about the respondent; 2) data on the factor under investigation; and 3) repeating the questions to assess respondents' understanding of the previous section. Questions included identifying the types of mobile devices, frequency of using mobile phones, tablets, laptops, the reasons for frequent mobile device use, any self-reported health deterioration over the past three years, common symptoms experienced by respondents, and the perceived influence of mobile devices on health in combination with other factors.

During the interviews, respondents were asked to assess the impact of prolonged use of mobile devices (phones, laptops, and tablets) on sleep duration, quality, phases. The questionnaire was distributed via Google Forms on the most popular social networks among young people, including Viber, Telegram, Facebook, and Instagram.

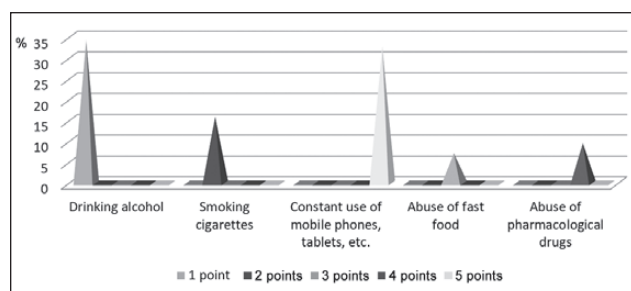


Figure 2. The impact of exogenous factors on the health of respondents

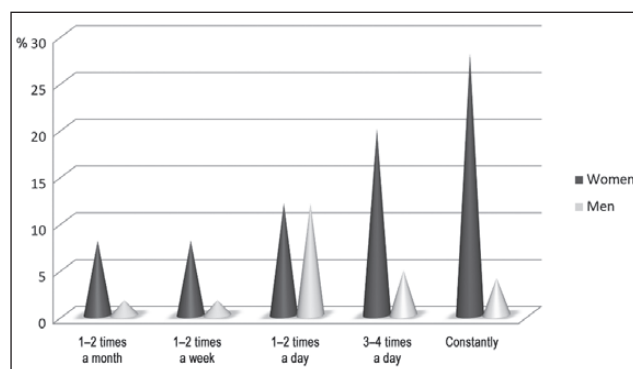


Figure 1. Frequency of using mobile devices by respondents

Results and discussion

The presented research revealed interesting and somewhat unexpected data. For example, it was found that the largest percentage of women (44 %) primarily used mobile phones, with nearly equal use of laptops and tablets, and the least used device was PC (8 %). Women were 34.4 % more likely to use mobile phones compared to men, 6.4 % more likely to use laptops and tablets, and 4.8 % more likely to use PCs. This suggests that women tend to use mobile devices more frequently than men, which could be due to professional activity and type of personality.

Analysis of the type of mobile phone used showed that 60 % of female respondents used smartphones, while only 16 % used feature phones. Additionally, women compared to men were 41.6 % more likely to use smartphones and 10.4 % more likely to use feature phones.

The frequency of mobile phones, tablets, and laptops use by respondents was also assessed (Fig. 1).

The analysis of the data obtained during the study showed that most female respondents used mobile phones and other devices constantly (28 %), 20 % used them 3–4 times a day, and nearly equal smaller part used them 1–2 times per month or week. For male respondents, it was found that the largest group (12 %) used mobile devices 1–2 times per day. A clear trend was observed indicating that women use mobile phones, tablets, and laptops more frequently than men; women were 24 % more likely to use mobile devices constantly, 15.2 % more likely to use them 3–4 times per day, and 6.4 % more likely to use them 1–2 times per month or week.

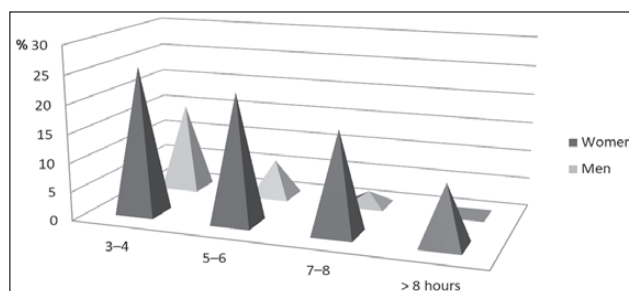


Figure 3. Sleep duration in conditions of constant use of mobile devices

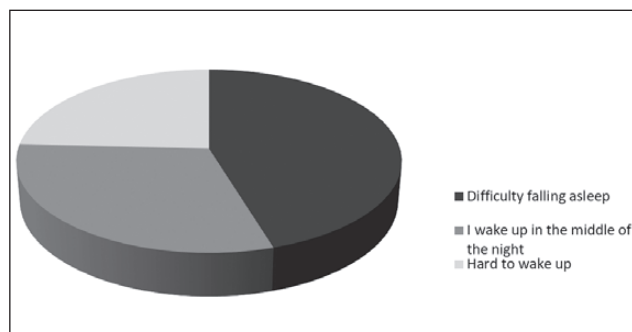


Figure 4. Sleep quality changes among female respondents

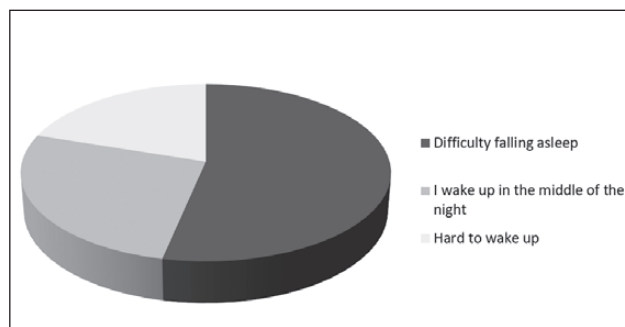


Figure 5. Sleep quality changes among male respondents

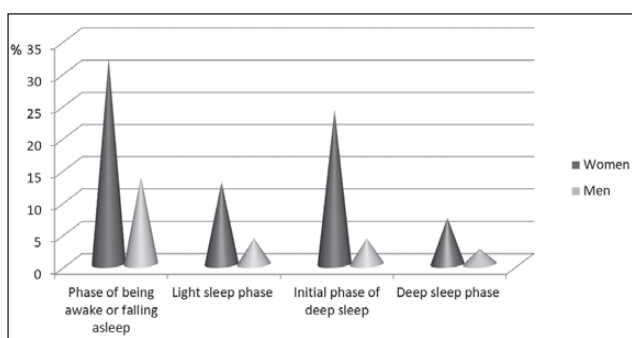


Figure 6. Change in sleep stages under continuous use of mobile devices

An assessment of respondents' health status over the past 3 years revealed that most of them, both male and female, noticed changes in it. However, the highest percentage of positive responses was among females.

The most significant complaints among female respondents included headaches (16 %), weakness and fatigue (15.2 %), vision deterioration (1.6 %), chest pain (0.8 %), digestive disorders (3.2 %), nausea (8 %), vomiting (4.8 %), diarrhea (0.8 %), increased and/or lack of appetite (2.4 %), constipation (0.8 %), sweating (0.8 %), menstrual cycle disorders (16 %), increased blood pressure (2.4 %), thirst (0.8 %), increased body temperature (0.8 %), and high blood sugar (1.6 %). Male respondents reported about headaches (4.8 %), weakness and fatigue (4 %), vision deterioration (3.2 %), irregular heartbeat (0.8 %), digestive disorders (1.6 %), nausea (0.8 %), burning feelings in heart (0.8 %), stomach pain (0.8 %), constipation (0.8 %), increased blood pressure (4 %), thirst (1.6 %), and elevated blood sugar (0.8 %).

The data indicate similarity in somatic complaints for men and women; however, the number of cases among female respondents was higher. At the same time, men reported additional specific symptoms, such as irregular heartbeat, burning feelings in heart, and stomach pain.

In addition to somatic health complaints, respondents had symptoms of mental health disturbances. Among females, 18.4 % reported being unrelated over the past three months, 16 % reported about irritability, 14.4 % about apathy, 13.6 % mentioned feelings of shame towards family due to their condition, 7.2 % cases included unmotivated aggression, 5.6 % reported a constant sense of danger and anxiety,

and 0.8 % — obsessive thoughts associated with feelings of hopelessness. Male respondents gave the most frequent reports about feelings of shame towards family (9.6 %), unmotivated aggression (4.8 %), irritability (3.2 %), and obsessive thoughts related to hopelessness and apathy (2.4 %), mood gloom over the last three months and constant feelings of danger and anxiety (0.8 %).

The ratios described above indicate a nearly the same range of mental health complaints among both genders, though the severity was greater among females.

The data about the impact of harmful exogenous factors on respondents' health appeared to be quite unexpected (Fig. 2). They rated alcohol as the least significant factor, with 34.4 % assigning it 1 point out of a maximum of 5, and 16 % rated smoking cigarettes at 2 points out of 5.

The harm from fast food abuse was estimated at grade 3 by 7.2 % of respondents, medicine abuse was graded 4 by 9.6 %. Furthermore, the adverse influence of gadget use was graded as 5 by 32.8 % of participants.

The data regarding the adverse impact of mobile devices showed that there is a considerable influence on duration and quality of sleep (Fig. 3–6).

The data indicated that changes in sleep duration were observed primarily among female respondents, who showed a tendency towards its reduction. 25.6 % of them reported sleeping for 3–4 hours, 22.4 % — 5–6 hours, 17.6 % managed to keep sleep duration within normal range (7–8 hours), and 10.4 % reported sleeping for more than 8 hours. Male respondents also had a slight reduction in sleep duration, with 15.2 % sleeping for 3–4 hours and 6.4 % for 5–6 hours.

Women mostly complained of falling asleep complications (34.4 %), 23.2 % of cases were about spontaneous sleep interruption, and the remaining part of female respondents mentioned the problems with waking up.

The general mode of sleep quality changes among men was similar to that among women. Falling asleep complications prevailed, and respondents reported about sleep interruption as well. Changes in sleep course when using mobile devices showed the following results (Fig. 6).

It was found that mostly women experienced disturbances in the wakefulness or falling asleep phases and the initial stage of deep sleep, whereas men mostly had issues with the wakefulness or falling asleep phase. When comparing the types of sleep phase disturbances depending on gender, it

was noted that women experienced problems in the initial sleep phase 18.4 % more frequently than men. Light sleep phase disturbances occurred 8.8 % more often in women, and the initial stage of deep sleep was 20 % more frequently affected in women compared to men, while deep sleep phase disturbances were 4.8 % more common among women.

This study complements the existing knowledge about the impact of exogenous artificial harmful factors, particularly mobile phones, tablets, laptops, and similar devices. The data illustrates an increase in the percentage of people using mobile devices, which is conditioned by the wartime, as mobile phones serve both as communication and information searching tool [13, 14]. Moreover, the time spent using these devices has increased, especially since higher education students mainly have studied remotely [15–17], and that gives even greater probability of adverse effects occurrence.

Additionally, it was found that women were more vulnerable to the negative impact of constant use of mobile devices [18], as evidenced by a broader range of somatic and psychological symptoms compared to men [19, 20]. The severity of manifestations was also higher in women. This could be related to gender-specific differences in the nervous system response to various factors, as well as the duration of exposure to them. Overall, these findings set the base for a further study of the mechanisms of these effects on the human body.

Conclusions

Based on the results of our investigations, it can be concluded that addiction to various gadgets (mobile phones, tablets, laptops, etc.) has increased among young people during the war that manifested in the development of somatic disorders and psychological symptoms. Additionally, a wider range of complaints was reported by women compared to men. The data obtained in this research points out that prolonged exposure to mobile devices can potentially lead to serious organic damage that affects not only the nervous system but also the entire body.

References

- Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, Loiseau H. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie*. 2018. 64(1). 5-14.
- García-García I, Donica O, Cohen AA, Gonseth Nusslé S, Heini A, et al. Maintaining brain health across the lifespan. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023. 153. 105365.
- Kochmanski J, Bernstein AI. The Impact of Environmental Factors on 5-Hydroxymethylcytosine in the Brain. *Curr Environ Health Rep*. 2020. 7(2). 109-120.
- Hickey K, Stabenfeldt SE. Using biomaterials to modulate chemotactic signaling for central nervous system repair. *Biomed Mater*. 2018. 13(4). 044106.
- Harvey AR, Ooi JW, Rodger J. Neurotrophic factors and the regeneration of adult retinal ganglion cell axons. *Int Rev Neurobiol*. 2012. 106. 1-33.
- Kaplan S, Deniz OG, Önger ME, Türkmen AP, Yurt KK, et al. Electromagnetic field and brain development. *J Chem Neuroanat*. 2016. 75(Pt B). 52-61.
- Elsawy N, Elkholy S, Azmy R, Maher EA, Shamloul R. Electro-physiological Assessment of the Impact of Mobile Phone Radiation on Cognition in Persons With Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2019. 36(2). 112-118.
- Mohan M, Khaliq F, Panwar A, Vaney N. Does chronic exposure to mobile phones affect cognition? *Funct Neurol*. 2016. 31(1). 47-51.
- Bak M, Zmyślony M. Effects of electromagnetic field from cellular phones on selected central nervous system functions: a literature review. *Med Pr*. 2010. 61(6). 671-83 (in Polish).
- Kleinlogel H, Dierks T, Koenig T, Lehmann H, Minder A, Berz R. Effects of weak mobile phone — electromagnetic fields (GSM, UMTS) on event related potentials and cognitive functions. *Bioelectromagnetics*. 2008. 29(6). 488-97.
- Hamblin DL, Wood AW, Croft RJ, Stough C. Examining the effects of electromagnetic fields emitted by GSM mobile phones on human event-related potentials and performance during an auditory task. *Clin Neurophysiol*. 2004. 115(1). 171-8.
- Bastianello S, Pezzella FR, D'Angelo E. Non-invasive imaging of brain structure and function in neural connectivity analysis. *Funct Neurol*. 2008. 23. 169-170.
- Vecchio F, Tombini M, Buffo P, Assenza G, Pellegrino G, et al. Mobile phone emission increases inter-hemispheric functional coupling of electroencephalographic α rhythms in epileptic patients. *Int J Psychophysiol*. 2012. 84(2). 164-71.
- Asadi-Pooya AA, Mirzaei Damabi N, Rostamnejad M, Shashivandi M, Asadi-Pooya A. Smart devices/mobile phone in patients with epilepsy? A systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2021. 144(4). 355-365.
- Narayanan SN, Jetli R, Kesari KK, Kumar RS, Nayak SB, Bhat PG. Radiofrequency electromagnetic radiation-induced behavioral changes and their possible basis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019. 26(30). 30693-30710.
- Wallace J, Yahia-Cherif L, Gitton C, Hugueville L, Lemaréchal JD, Selmaoui B. Human resting-state EEG and radiofrequency GSM mobile phone exposure: the impact of the individual alpha frequency. *Int J Radiat Biol*. 2022. 98(5). 986-995.
- Singh KV, Arya R, Nirala JP, Sahu D, Nanda RK, Rajamani P. Effects of mobile phone electromagnetic radiation on rat hippocampus proteome. *Environ Toxicol*. 2022. 37(4). 836-847.
- Çetkin M, Demirel C, Kızılkın N, Aksoy N, Erbağcı H. Evaluation of the mobile phone electromagnetic radiation on serum iron parameters in rats. *Afr Health Sci*. 2017. 17(1). 186-190.
- Kesari KK, Siddiqui MH, Meena R, Verma HN, Kumar S. Cell phone radiation exposure on brain and associated biological systems. *Indian J Exp Biol*. 2013. 51(3). 187-200.
- Zhang J, Sumich A, Wang GY. Acute effects of radiofrequency electromagnetic field emitted by mobile phone on brain function. *Bioelectromagnetics*. 2017. 38(5). 329-338.

Received 10.12.2024

Revised 14.01.2025

Accepted 21.01.2025

Information about authors

Kuznetsova Milena, PhD in Medicine, Associated Professor at the Department of General and Clinical Pathophysiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ma.kuznetsova@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0001-8255-4837>

Sadovnychenko Yuri, PhD in Medicine, Associated Professor at the Medical Biology Department, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: yo.sadovnychenko@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2453-9863>

Kuznetsova Irena, Assistant at the Medical Biology Department, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ik.kuznetsova@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7782-8848>
Bibichenko Viktoriia, PhD in Medicine, Associated Professor at the Department of General and Clinical Pathophysiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vo.bibichenko@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9141-0579>

Shmulich Olesia, PhD in Medicine, Associated Professor at the Medical Biology Department, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ov.shmulich@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8638-4433>

Krasnikova Larisa, Assistant at the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D.P. Gryniov, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: lv.krasnikova@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6675-4495>

Kuznetsov Kostiantyn, Assistant at the Medical Biology Department, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ka.kuznetsov@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0498-2489>

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.

Кузнєцова М.О., Садовниченко Ю.О., Кузнєцова І.К., Бібіченко В.О., Шмупіч О.В., Краснікова Л.В., Кузнєцов К.А.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Вплив постійного користування мобільними пристроями під час війни на тривалість сну та стан здоров'я української молоді

Резюме. Актуальність. Останніми роками постійно зростає кількість користувачів різних цифрових пристроїв (мобільні телефони, планшети, ноутбуки та ін.). Під час війни телефон чи ноутбук є не тільки засобом зв'язку, але й основним джерелом інформації. У багатьох роботах визначено негативний вплив постійного використання мобільних пристроїв на різні системи організму. Водночас існуючі дослідження не дають чіткої відповіді щодо впливу цього чинника на тривалість сну. **Мета:** встановити взаємозв'язок між постійним використанням мобільних пристроїв під час війни й тривалістю сну в молоді. **Матеріали та методи.** У дослідження було залучено 125 осіб віком від 18 до 25 років: 95 жіночої статі та 30 — чоловічої. Використано описовий та соціологічний методи зі створенням спеціального опитувальника, який поширювали через Google Forms у найпо-

пулярніших соціальних мережах. **Результати.** При аналізі отриманих даних встановлено, що найбільш негативні наслідки тривалого використання мобільних пристроїв має в жінок. У них виявлено найбільш значущі соматичні й психічні зрушення порівняно з чоловіками. Ця тенденція може бути пов'язана з гендерними особливостями реакції жіночого організму на вплив подразника, а також його тривалістю й характером. **Висновки.** Отже, засновуючись на даних проведеного дослідження, можна дійти висновку про негативний вплив постійного використання мобільних пристроїв на нервову систему, що проявлялось змінами тривалості та якості сну. Також встановлено, що найбільш вразливими до впливу зазначених чинників були особи жіночої статі.

Ключові слова: мобільні пристрої; тривалий вплив; порушення сну; молоді люди

УДК 616.8–009.832–085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1146>Белявський С.К.¹, Катеренчук І.П.⁴, Луценко В.І.², Павловська М.О.⁵, Пашковський В.М.⁶,
Трінус К.Ф.¹, Тріщинська М.А.³, Павловський С.А.³¹Київський міський клінічний госпіталь ветеранів війни, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка», м. Київ, Україна³Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна⁴Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна⁵КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Святошинського району, м. Київ, Україна⁶Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Низхідне присінкове (вестибулярне) ядро формує артеріальну гіпертензію

Резюме. Актуальність. Поширена думка, що серцево-судинні розлади викликають запаморочення, має слабку доказову базу. Тому **метою** даної праці було виявлення взаємозв'язку між вестибулярною та судинною дисфункціями. **Матеріали та методи.** Обстежено 123 хворі (чоловічої статі — 42 особи, жіночої — 81). У 51 особи (43,09 %, основна група) артеріальний тиск був підвищений. Хворі з нормальним АТ увійшли до контрольної групи (72 особи, 56,91 %). **Результати.** Найбільші зміни у хворих із артеріальною гіпертензією порівняно з особами з нормальним артеріальним тиском зареєстрували при постурографії на стабільній платформі з заплющеними очима. Найбільший приріст площі розгойдування був у хворих із артеріальною гіпертензією — від $0,08 \pm 0,05$ до $0,34 \pm 1,00$ м², коефіцієнт відмінності (K_g) становив 325,00 %, вірогідність різниці за F-тестом $p = 1,89$ (E-24) і T-тестом $p = 0,18$, що свідчить про наявність якісної, пов'язаної з артеріальною гіпертензією різниці між групами. Найбільший K_g площі розгойдування підтверджує думку про те, що саме присінковий розлад на рівні довгастого мозку є первинним провідним процесом, який призводить до зміни якості — появи артеріальної гіпертензії. Деякі менші зміни зареєстрували при проведенні маятникової проби на частоті 0,16 Гц, у ході якої відмітили збільшення зсуву фази у хворих із артеріальною гіпертензією: $6,56 \pm 9,41$ і $19,14 \pm 26,02$ відповідно, $K_g = 191,77$ %, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,00068$, за T-тестом $p = 0,036$. Фаза на даній частоті була в межах норми лише в осіб із нормальним артеріальним тиском, у хворих із артеріальною гіпертензією вона була підвищена, вірогідність різниці підтверджена як якісним, так і кількісним тестом, що вказує на додаткову участь вестибулярних ядер середнього мозку у формуванні артеріальної гіпертензії. Ще менші відмінності K_g між 80 і 90 % відмічені при ротаційних пробах, при яких участь бере верхнє вестибулярне ядро. Отримані результати обговорені з погляду первинної ролі комплексу низхідного присінкового ядра та розташованих поруч вазомоторних ядер у формуванні артеріальної гіпертензії. **Висновки.** У формуванні артеріальної гіпертензії первинного рівня у центральній нервовій системі виявили основну роль комплексу низхідного вестибулярного ядра та вазомоторних ядер довгастого мозку. Вестибулярні ядра варолієвого моста та середнього мозку відіграють додаткову роль у формуванні артеріальної гіпертензії. Проба Ромберга має значення для встановлення присінкового походження артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: вестибулярні ядра; артеріальна гіпертензія; низхідне присінкове ядро

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Тріщинська Марина Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, в.о. завідувача кафедри неврології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: docmarina99@gmail.com; тел.: +380 (67) 749-52-57

For correspondence: Maryna A. Trishchynska, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Head of the Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; phone: +380 (67) 749-52-57

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

Вступ

За даними ВООЗ, у світі майже кожна четверта особа працездатного віку страждає на первинну артеріальну гіпертензію (АГ). Тенденція до захворюваності та поширеності АГ у різних країнах має свої особливості. У країнах Європи поширеність АГ становить 30–45 % [11, 25, 26].

Враховуючи рекомендації Американської асоціації серця/Американського кардіологічного коледжу (American Heart Association/American College of Cardiology — АНА/ACC, 2017 р.), згідно з якими І ступінь гіпертонічної хвороби (ГХ) відповідає значенням 130–139/80–89 мм рт.ст., зазначимо, що показники поширеності гіпертонічної хвороби, безумовно, зростають [1].

За даними дослідження Keapue, кількість осіб з гіпертензією до 2025 року зросте на 15–20 % і сягне близько 1 млрд 560 тис. осіб [цит. за 3]. Серед її причин називають стреси, але патогенетичні механізми формування АГ під дією стресу не з'ясовані [4]. В Україні внаслідок складної екологічної ситуації частими проблемами називають також запаморочення (39 %), які пов'язують із АГ. Додатковою проблемою є вибухова травма, яку також супроводжує запаморочення [5]. Запаморочення виявилося третьою за частотою причиною звернень до лікаря в США [13]. За даними кокранівських звітів, у Німеччині від нього страждає 22,9 % загальної кількості населення, причому у цих осіб якість життя знижена. Лікарі надавали допомогу всього 1,8 % хворих, ігноруючи 20 % населення Землі, що потерпає від даної патології [20].

Статті про судинну етіологію запаморочень не витримують критики, оскільки показана неефективність судинних препаратів при вестибулярних розладах [10], а стенози та оклюзії вертебробазиллярного басейну не корелюють із запамороченням [8]. Наведена дискусія показує, з одного боку, актуальність проблеми, а з іншого боку, нестачу об'єктивних підходів.

Мета: вивчення взаємодії вестибулярної та судинної систем у формуванні АГ.

Матеріали та методи

Обстежено 123 хворі з АГ, середній вік яких становить $52,34 \pm 14,82$ року, із них чоловічої статі — 42 особи, жіночої — 81, середній зріст — $168,25 \pm 8,46$ см, маса тіла — $76,24 \pm 16,09$ кг, зміни маси тіла за останній час — $6,55 \pm 0,197$ кг. Стрес був основною причиною АГ в 35,77 % осіб, видимих причин не спостерігали в 17,89 %, у інших хворих були різноманітні причини, частота яких не досягала 10 %. У 51 особи (43,09 %, основна група) артеріальний тиск був підвищений. Хворі з нормальним АГ увійшли до контрольної групи (72 особи, 56,91 %). АТ у контрольної групи становив $118,38 \pm 12,14/76,19 \pm 8,53$ мм рт.ст. АТ групи хворих із АГ був $148,98 \pm 19,76/94,44 \pm 7,83$ (вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,00039$, за T-тестом $p = 2,56$ (E-15) та діастолічного тиску за F-тестом $p = 0,53$, за T-тестом $p = 1,05$ (E-21), коефіцієнти відмінності становили 25,85 та 23,95 % відповідно).

Вестибуло-окуломоторний рефлекс. Методи дослідження вестибуло-окуломоторного рефлексу (VOR,

ВОР) ґрунтовані на двох відкриттях, зроблених Барані, що обертання хворих і калоризація лабіринтів призводять до появи ністагму [7]. Дослідники використовують частоту кульмінації ністагму [23], що відповідає уявленням Россі та співавт., що саме часові параметри електрофізіологічних реакцій мають основне діагностичне значення [22]. При ротаційних тестах крісло з хворим обертають протягом однієї хвилини по ходу сонця, потім роблять хвилинну паузу та обертають крісло проти ходу сонця ще одну хвилину [13]. Ністагм описують за такими параметрами: підсилення (Gain) — відношення швидкості повільної фази ністагму до швидкості руху крісла (за американською системою); відношення частоти ністагму до частоти руху крісла (за європейською системою), нормативні параметри — 0,15–0,95; асиметрія (Asymmetry) підсилень — відношення підсилень руху правого та лівого ока при ротації крісла у відсотках; константа часу (TC) — час у секундах, за який підсилення зменшується до 37 % від максимуму (в нормі 5–25 с). Маятникоподібні обертальні тести виконують за допомогою спеціальних крісел або у формі авторотаційного тесту. Хворого повертають за синусоїдальним законом із частотами від 0,01 до 4 Гц. Виявилось, що підсилення є найбільш варіабельним, а фазовий зсув — найбільш повторюваним. Чутливість методу визначили як 33,5 %, специфічність — 92,5 % [14].

Вестибуло-спінальні проби. Постурографія означає реєстрацію зміщень центру маси (гравітації). При виконанні постурографії хворому пропонують стояти на спеціальній платформі, а три тензодатчики демонструють динаміку перерозподілу ваги хворого між ними [19]. Виконують 6 проб (тестів) тривалістю по 20 с кожний: 1) стояння з розплющеними очима на стабільній платформі; 2) стояння з заплющеними очима на стабільній платформі; 3) стояння з розплющеними очима на стабільній платформі, перешкода зору виглядає як рухлива картинка. Потім платформу підвішують на пружинах і повторюють попередні три випробування. Результати представляють як площу переміщень центра маси. Відсоток збільшення її порівняно з нормою в кожній із проб показує ступінь зниження кожної з сенсорних функцій [13].

Зрозуміло, що коли площа розхитувань хворого збільшується при заплющуванні очей, це відповідає вестибулярній дисфункції, при розплющених очах — зоровій, на підвищеній платформі — соматосенсорній, при демонстрації рухливої картини — дисфункції, залежній від зору. Чим більшою є відмінність від норми, тим більше порушення даної функції фіксується [19, 21].

Використали стандартний пакет електронних таблиць Excel, описову, порівняльну, варіаційну статистику.

Результати

Вестибуло-окуломоторний рефлекс. Спонтанний ністагм і спонтанні сакади ліворуч зафіксували в 17,11 % хворих із нормальним АТ та в 44,23 % хворих з АГ, праворуч — 22,37 та 44,23 % відповідно, що вказує на можливу кореляцію вестибулярних порушень із АГ,

але не дає змоги оцінити причинно-наслідкові зв'язки між названими патологіями.

Ротаційний тест сумарний (оцінка перротаторного ністагму): підсилення — відношення швидкості повільної фази ністагму до швидкості руху крісла проти/за годинниковою стрілкою ($N = 0,15-0,95$); асиметрія підсилення — відношення підсилення руху правого та лівого ока при ротації крісла проти/за годинниковою стрілкою ($N = (-14,76)-(+14,76 \%)$), ТС (константа часу, $N = 5-25$ с) — час, за який підсилення зменшується до 37 % від максимуму.

При обертанні проти годинникової стрілки підсилення у хворих з АГ виявилось більшим, ніж у хворих із нормальним АТ: $0,38 \pm 0,12$ та $0,49 \pm 0,16$ відповідно, $K_b = 28,95 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,55$, за T-тестом $p = 0,12$. Підсилення в обох групах було в межах норми, вірогідність різниці ні кількісно, ні якісно не підтверджено. При обертанні за годинниковою стрілкою підсилення у хворих з АГ виявилось незначно більшим, ніж у хворих із нормальним АТ: $0,48 \pm 0,08$ та $0,54 \pm 0,14$ відповідно, $K_b = 12,50 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,24$, за T-тестом $p = 0,25$. Підсилення в обох групах було в межах норми, вірогідність різниці ні кількісно, ні якісно не підтверджено.

При обертанні проти годинникової стрілки асиметрія у хворих з АГ виявилась значно меншою, ніж у хворих із нормальним АТ: $16,00 \pm 7,00$ та $2,86 \pm 9,00$ відповідно, $K_b = 82,13 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 4,73$ (E-12), за T-тестом $p = 0,34$. Асиметрія у групі з нормальним АТ була підвищеною, а у хворих з АГ — в межах норми, вірогідність різниці підтверджена якісно з високою вірогідністю, а кількісно не підтверджена. При обертанні за годинниковою стрілкою асиметрія у хворих з АГ виявилась значно меншою, ніж у хворих із нормальним АТ: $19,00 \pm 13,28$ та $1,14 \pm 2,95$ відповідно, $K_b = 94,00 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 1,25$ (E-7), за T-тестом $p = 0,31$. Асиметрія в групі з нормальним АТ була підвищеною, у хворих з АГ — в межах норми, вірогідність різниці підтверджена якісно з високою вірогідністю, а кількісно не підтверджена. Виражений коефіцієнт відмінності та вірогідність різниці за якісним тестом вказують, що у формуванні АГ бере участь верхнє присінкове ядро, що формує ротаційний ністагм.

При обертанні проти годинникової стрілки постійна часу у хворих з АГ виявилась меншою, ніж у хворих із нормальним АТ: $16,43 \pm 5,41$ і $11,40 \pm 5,15$ відповідно, $K_b = 30,61 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,86$, за T-тестом $p = 0,077$. Постійна часу в обох групах була в межах норми, вірогідність різниці ні кількісно, ні якісно не підтверджена. При обертанні за годинниковою стрілкою постійна часу у хворих з АГ виявилась значно меншою, ніж у хворих із нормальним АТ: $12,00 \pm 3,06$ та $8,82 \pm 4,07$ відповідно, $K_b = 26,50 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,50$, за T-тестом $p = 0,077$. Постійна часу в обох групах була в межах норми, вірогідність різниці ні кількісно, ні якісно не підтверджена.

Загальний аналіз результатів ротаційного тесту показав підвищену асиметрію підсилення у хворих

із нормальним тиском та її зменшення у хворих з АГ, що було з високою вірогідністю підтверджено якісним F-критерієм. Асиметричність реакцій також документував такий параметр, як підсилення, що виявилось неоднаковим при ротації за та проти годинникової стрілки. Ці дані збігаються з тим, що асиметрію виявляють у хворих зі скаргами на суб'єктивне запаморочення, що менше характерне для АГ. Отриманий результат показує, що для АГ більше характерне саме запаморочення з невизначеним напрямком руху.

Маятникоподібні обертальні тести виконують за синусоїдальним законом (ліворуч — праворуч) з частотами від 0,01 до 4 Гц [14]. Вважають, що біомеханіка людського тіла, зокрема шийного відділу хребта, не дозволяє відтворити частоти, вищі за 1 Гц, тому для цих частот використовують активний авторотаційний тест. При цьому вивчають ВОР. Його основними параметрами визначають: підсилення, асиметрію, зсув фази, спектральну чистоту, функцію когерентності, спектр потужності та кроскореляцію. Нормативними значеннями (вік 15–55 років) для цих параметрів вважають такі: підсилення — відношення швидкості повільної фази ністагму до швидкості руху крісла (на частотах 0,01 Гц — $0,25-0,49$; 0,02 Гц — $0,37-0,65$; 0,04 Гц — $0,44-0,59$; 0,08 Гц — $0,49-0,65$; 0,16 Гц — $0,50-0,71$; 0,32 Гц — $0,50-0,85$; 0,64 Гц — $0,50-0,92$); асиметрія підсилення — співвідношення підсилення правого та лівого ока, нормальні значення не перевищують 14,76 %; зсув фази — різниця між фазовими кутами положення очей і положення крісла (для здорових на частоті 0,01 Гц — $16,72-58,62$; 0,02 Гц — $6,16-33,97$; 0,04 Гц — $2,64-22,53$; 0,08 Гц — $(-3,69)-(+13,02)$; 0,16 Гц — $(-9,51)-(+12,32)$; 0,32 Гц — $(-14,78)-(+8,45)$; 0,64 Гц — $(-14,96)-(+2,64)$) [13]. Спектральна чистота означає відношення частотного наповнення входу до виходу, 95 % відповідає нормативному діапазону. Функцію когерентності, спектральний аналіз та кроскореляцію вивчають у подорожніх лабораторіях. Виявилось, що підсилення є найбільш варіабельним, а фазовий зсув відрізнявся найбільшою повторюваністю.

У нашому дослідженні на частоті 0,01 Гц відмітили підвищення підсилення у хворих із АГ: $0,26 \pm 0,10$ та $0,33 \pm 0,10$ відповідно, $K_b = 26,92 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,79$, за T-тестом $p = 0,088$. На частоті 0,02 Гц відмітили підвищення підсилення у хворих із АГ: $0,35 \pm 0,13$ і $0,45 \pm 0,13$ відповідно, $K_b = 28,57 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,69$, за T-тестом $p = 0,039$. На частоті 0,04 Гц відмітили підвищення підсилення у хворих із АГ: $0,41 \pm 0,17$ і $0,54 \pm 0,13$ відповідно, $K_b = 31,70 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,16$, за T-тестом $p = 0,014$. На частоті 0,08 Гц відмітили незначне підвищення підсилення у хворих із АГ: $0,49 \pm 0,18$ та $0,58 \pm 0,17$ відповідно, $K_b = 18,37 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,53$, за T-тестом $p = 0,12$. На частоті 0,16 Гц відмітили підвищення підсилення у хворих із АГ: $0,45 \pm 0,22$ та $0,61 \pm 0,16$ відповідно, $K_b = 35,56 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,16$, за T-тестом $p = 0,03$. На частоті 0,32 Гц відмітили значне підвищення підсилення у хворих із АГ:

$0,45 \pm 0,25$ та $0,63 \pm 0,19$ відповідно, $K_b = 40,00 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,15$, за T-тестом $p = 0,035$. На частоті $0,64$ Гц відмітили підвищення підсилення у хворих із АГ: $0,48 \pm 0,27$ та $0,62 \pm 0,22$ відповідно, $K_b = 29,17 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,43$, за T-тестом $p = 0,19$.

Загальний аналіз показує, що на частотах $0,02$, $0,04$, $0,16$, $0,32$ та $0,64$ Гц у хворих із нормальним АТ підсилення були незначно нижчими за нормативний діапазон, а у хворих з АГ вони були в діапазоні норми. На всіх частотах (окрім $0,08$ Гц) відмічали значно вищі (більше $25,00 \%$) значення підсилень у хворих з АГ. На відміну від даних постурографії, коли вірогідність різниці документував якісний F-тест, при маятниковій пробі вірогідність різниці документував кількісний T-тест на частотах $0,02$ – $0,04$ та $0,16$ – $0,64$ Гц, що вказує на первісність вестибулярного порушення та вторинний характер АГ. Найбільші відмінності ($K_b = 35,56 \%$ та $K_b = 40,00 \%$) відмічені на частотах, які відповідають активації середнього мозку, а саме поздовжнього медіального пучка та чотиригорбикового тіла, що може вказувати на їх роль у формуванні АГ.

Асиметрія підсилень — це співвідношення підсилень руху правого та лівого ока (вимірюється у відсотках), $N = (-14,76)$ – $(+14,76)$. На частоті $0,01$ Гц відмітили зниження асиметрії у хворих із АГ: $22,40 \pm 10,40$ та $14,92 \pm 10,90$ відповідно, $K_b = 33,39 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,66$, за T-тестом $p = 0,027$. Асиметрія на даній частоті була за межами норми в обох групах. На частоті $0,02$ Гц відмітили незначне зниження асиметрії у хворих із АГ: $15,82 \pm 9,77$ і $15,26 \pm 9,33$ відповідно, $K_b = 3,54 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,83$, за T-тестом $p = 0,57$. Асиметрія на цій частоті була за межами норми в обох групах. На частоті $0,04$ Гц відмітили незначне зниження асиметрії у хворих із АГ: $16,11 \pm 12,20$ та $12,93 \pm 11,02$ відповідно, $K_b = 19,74 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,51$, за T-тестом $p = 0,23$. Асиметрія в групі хворих на АГ була в межах норми, а при нормальному тиску — підвищена. На частоті $0,08$ Гц відмітили незначне зниження асиметрії у хворих із АГ: $10,24 \pm 9,22$ та $11,46 \pm 8,56$ відповідно, $K_b = 11,91 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,57$, за T-тестом $p = 0,73$. Асиметрія на даній частоті була в межах норми в обох групах. На частоті $0,16$ Гц відмітили незначне зниження асиметрії у хворих із АГ: $13,59 \pm 12,27$ та $12,74 \pm 11,87$ відповідно, $K_b = 6,25 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,76$, за T-тестом $p = 0,64$. Асиметрія на даній частоті була в межах норми в обох групах. На частоті $0,32$ Гц відмітили значне зниження асиметрії у хворих із АГ: $15,50 \pm 7,59$ та $11,26 \pm 8,95$ відповідно, $K_b = 27,35 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,69$, за T-тестом $p = 0,09$. Асиметрія на даній частоті була поза межами норми в групі хворих із нормальним АТ. На частоті $0,64$ Гц відмітили значне збільшення асиметрії у хворих із АГ: $14,20 \pm 9,26$ і $18,08 \pm 17,32$ відповідно, $K_b = 27,32 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,048$, за T-тестом $p = 0,43$. Асиметрія на даній частоті була поза межами норми в групі хворих з АГ.

Відмінності між групами хворих помічені на крайніх, тобто низьких і високих, частотах. Їх не було на проміжних частотах. На всіх частотах, окрім $0,64$ Гц, асиметрія була менша у хворих із АГ, причому на всіх частотах (окрім $0,08$, $0,16$ і $0,64$ Гц) вона була вищою від нормативних значень в осіб із нормальним АТ. На частотах $0,01$ та $0,02$ Гц вона була меншою у хворих з АГ, але за межами нормативних даних. Вірогідність різниці між групами на частоті $0,01$ Гц визначив T-тест, вказуючи на незалежність даних від артеріального тиску. Результати, отримані на частоті $0,64$ Гц, прямо протилежні даним, отриманим на інших частотах. Асиметрія була в межах норми в осіб із нормальним АТ і значно підвищена (за межами норми) у хворих з АГ, вірогідність різниці документує якісний F-тест, який вказує на тісний зв'язок цього параметра з підвищеним тиском. Якщо погодитись із тим, що частота $0,01$ Гц активує весь вестибулярний шлях аж до кори включно, а $0,64$ Гц відбиває функцію стовбурових ядер, ці дані можна трактувати як збільшення асиметрії збудження стовбурових ядер при АГ.

Зсув фази — різниця між фазовим кутом положення очей і фазовим кутом положення крісла (відносні величини). Цей параметр є найбільш стабільним, а отже, і найбільш значимим із погляду діагностики (N на частотах $0,01$ Гц = $16,72$ – $58,62$; $0,02$ Гц = $6,16$ – $33,97$; $0,04$ Гц = $2,64$ – $22,53$; $0,08$ Гц = $(-3,69)$ – $(+13,02)$; $0,16$ Гц = $(-9,51)$ – $(+12,32)$; $0,32$ Гц = $(-14,78)$ – $(+8,45)$; $0,64$ Гц = $(-14,96)$ – $(+2,64)$).

На частоті $0,01$ Гц відмітили незначне збільшення зсуву фази у хворих із АГ: $40,44 \pm 12,03$ та $43,17 \pm 17,43$ відповідно, $K_b = 6,75 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,26$, за T-тестом $p = 0,39$. Фаза на даній частоті була в межах норми в обох групах. На частоті $0,02$ Гц відмітили незначне збільшення зсуву фази у хворих із АГ: $23,63 \pm 8,04$ та $27,15 \pm 13,77$ відповідно, $K_b = 14,90 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,099$, за T-тестом $p = 0,25$. Фаза на даній частоті була в межах норми в обох групах. На частоті $0,04$ Гц відмітили збільшення зсуву фази у хворих із АГ: $11,55 \pm 7,90$ та $15,46 \pm 10,70$ відповідно, $K_b = 33,85 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,07$, за T-тестом $p = 0,08$. Фаза на даній частоті була в межах норми в обох групах. На частоті $0,08$ Гц відмітили незначне зменшення зсуву фази у хворих із АГ: $10,42 \pm 13,80$ та $9,44 \pm 10,05$ відповідно, $K_b = 9,40 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,07$, за T-тестом $p = 0,84$. Фаза на даній частоті була в межах норми в обох групах. На частоті $0,16$ Гц відмітили дуже велике збільшення зсуву фази у хворих із АГ: $6,56 \pm 9,41$ і $19,14 \pm 26,02$ відповідно, $K_b = 191,77 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,00068$, за T-тестом $p = 0,036$. Фаза на даній частоті була в межах норми лише в осіб із нормальним АТ, у хворих із АГ вона була підвищена, вірогідність різниці підтверджена як якісним, так і кількісним тестом. На частоті $0,32$ Гц відмітили невелике збільшення зсуву фази у хворих із АГ: $15,88 \pm 21,02$ та $9,62 \pm 19,88$ відповідно, $K_b = 39,42 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,03$, за T-тестом $p = 0,37$. Фаза на даній частоті була за межами норми в обох групах.

хворих, вірогідність різниці підтверджена якісним тестом. На частоті 0,64 Гц відмітили збільшення зсуву фази в хворих з АГ: $16,00 \pm 14,92$ та $9,59 \pm 9,87$ відповідно, $K_b = 40,06 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,077$, за T-тестом $p = 0,33$. Фаза на даній частоті була за межами норми в обох групах хворих, вірогідність різниці не підтверджена жодним тестом.

Найбільший фазовий зсув виявили на частоті 0,16 Гц. Він також був статистично вірогідний як за якісним, так і за кількісним критерієм. Цю частоту пов'язують із активацією ядер медіального поздовжнього пучка. Значна відмінність цього параметра ($K_b = 191,77 \%$, який значно більший за $K_b = 25,00 \%$ для АГ) у хворих з АГ, підтверджена кількісним критерієм Ст'юдента ($p = 0,036$), вказує на первісне ураження вестибулярних ядер середнього мозку. А вірогідність різниці за F-тестом ($p = 0,00068$) показує появу нової якості, тобто АГ. Достатньо великі ($\approx 40,00 \%$) збільшення фазового зсуву (в обох групах у діапазоні патології) вказують на первісне вестибулярне походження АГ на рівні варолієвого моста. На цьому рівні виявляють також появу нової якості, на що вказує вірогідність різниці за якісним критерієм. На рівні середнього мозку та стовбура бачимо залежність АГ від вестибулярної дисфункції.

Орієнтація у просторі відбувається при взаємодії кількох сенсорних систем, тому деталізацію взаємодії вестибулярної та зорової систем проводили за допомогою тесту вестибуло-окуломоторного рефлексу з фіксацією зору. Ми дотримувалися таких параметрів: маятниковий рух із частотою 0,04 Гц (в нормі підсилення менше 0,20); асиметрія $(-14,76) - (+14,76 \%)$; фазовий зсув $(N = (-9,51) - (+9,51))$. В осіб із нормальним АТ підсилення було незначно меншим, ніж у хворих з АГ: $0,13 \pm 0,08$ і $0,12 \pm 0,07$ відповідно, $K_b = 7,69 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,51$, за T-тестом $p = 0,72$. Підсилення було в межах норми в обох групах хворих, вірогідність різниці не підтверджена жодним тестом. В осіб із нормальним АТ асиметрія була незначно меншою, ніж у хворих з АГ: $51,50 \pm 47,79$ і $58,00 \pm 4,24$ відповідно, $K_b = 12,62 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,13$, за T-тестом $p = 0,80$. Асиметрія була за межами норми в обох групах хворих, вірогідність різниці не підтверджена жодним тестом, можливо, за рахунок великої дисперсії даних. В осіб із нормальним АТ зсув фази був значно більшим, ніж у хворих з АГ: $38,00 \pm 35,49$ і $18,61 \pm 24,84$ відповідно, $K_b = 51,03 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,57$, за T-тестом $p = 0,83$. Фазовий зсув був поза межами норми в обох групах хворих, вірогідність різниці не підтверджена жодним тестом, можливо, за рахунок великої дисперсії даних.

Взаємодія вестибуло- та зоро-окуломоторних рефлексів відбувається саме на рівні ядер варолієвого моста. Значний коефіцієнт відмінності фазового зсуву вказує на первинний характер порушень функції нейронів ядер, які формують сприйняття простору на цьому рівні.

Подібний результат отримано також і при виконанні тесту одномоментної присінкової та оптокінетичної стимуляції. Маятниковий рух із частотою 0,16 Гц:

підсилення ($N = 0,80 - 1,0$); асиметрія ($N = (-14,76) - (14,76 \%)$), фазовий зсув ($N = (-9,51) - (9,51)$). У осіб із нормальним АТ підсилення було незначно меншим, ніж у хворих з АГ: $0,80 \pm 0,22$ та $0,86 \pm 0,13$ відповідно, $K_b = 7,50 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,014$, за T-тестом $p = 0,34$. Підсилення було в межах норми в обох групах хворих, вірогідність різниці підтверджена якісним F-тестом. В осіб із нормальним АТ асиметрія була незначно більшою, ніж у хворих з АГ: $3,36 \pm 7,34$ та $3,01 \pm 4,87$ відповідно, $K_b = 10,42 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,07$, за T-тестом $p = 0,88$. Асиметрія була в межах норми в обох групах хворих, вірогідність різниці не підтверджена жодним тестом. У осіб із нормальним АТ зсув фази був значно меншим, ніж у хворих з АГ: $6,14 \pm 6,74$ та $8,32 \pm 6,22$ відповідно, $K_b = 35,50 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,71$, за T-тестом $p = 0,33$. Фазовий зсув був у межах норми в обох групах хворих, вірогідність різниці не підтверджена жодним тестом, можливо, через велику дисперсію даних.

Взаємодія вестибуло- та зоро-окуломоторних рефлексів відбувається на рівні ядер варолієвого моста. Значний коефіцієнт відмінності фазового зсуву вказує на первинний характер порушень нейронів ядер, які формують сприйняття простору на цьому рівні. Вражає значна подібність результатів, отриманих при вестибулярній стимуляції та фіксації зору чи оптокінетичного стимулу.

Розлади в зоро-(ретино-)окуломоторному шляху можуть бути не пов'язаними зі станом присінка. Для уточнення топографії порушення провели дослідження зоро-окуломоторного рефлексу за допомогою методу стеження сакадами, гладенького стеження та оптокінетичного ністагму. Нормативні дані для спонтанних сакад наведені нижче. Вимірювали такі показники, як: мінімальна швидкість (ліве/праве око) ($N = 415$ см/с), точність (відсоток від ідеальної норми, $N = 77 - 137 \%$), прихований час ($N = 150 - 260$ мс).

У наших хворих на каналі лівого ока спостерігали такі дані. Швидкість ліворуч у хворих з АГ була незначно нижчою, ніж у хворих із нормальним тиском: $2,10 \pm 3,57$ та $1,67 \pm 2,96$ відповідно, $K_b = 20,48 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,36$, за T-тестом $p = 0,66$. Швидкість праворуч у хворих з АГ була значно нижчою, ніж у хворих із нормальним тиском: $2,84 \pm 3,64$ та $1,83 \pm 2,89$ відповідно, $K_b = 35,56 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,26$, за T-тестом $p = 0,31$. Точність ліворуч у хворих з АГ була незначно нижчою, ніж у хворих із нормальним тиском: $90,57 \pm 5,45 \%$ і $88,90 \pm 5,36 \%$ відповідно, $K_b = 1,84 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,89$, за T-тестом $p = 0,23$. Точність праворуч у хворих з АГ була незначно нижчою, ніж у хворих із нормальним тиском: $91,60 \pm 5,39 \%$ і $91,23 \pm 6,66 \%$ відповідно, $K_b = 1,86 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,11$, за T-тестом $p = 0,53$. Латентні періоди ліворуч у хворих з АГ були незначно більшими, ніж у хворих із нормальним тиском: $188,76 \pm 28,92$ та $193,37 \pm 31,57$ мс відповідно, $K_b = 2,44 \%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,61$, за T-тестом $p = 0,44$. Латентні періоди праворуч у хворих з АГ були незначно більшими, ніж у хворих

із нормальним тиском: $195,50 \pm 31,55$ і $196,60 \pm 28,59$ мс відповідно, $K_b = 0,56\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,80$, за T-тестом $p = 0,66$.

На каналі правого ока отримано такі результати. При рухові у лівий бік швидкість ліворуч у хворих з АГ була незначно нижчою, ніж в осіб із нормальним тиском: $2,25 \pm 3,48$ та $1,87 \pm 3,21$ відповідно, $K_b = 16,89\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,69$, за T-тестом $p = 0,70$. Швидкість праворуч у хворих з АГ була значно вищою, ніж в осіб із нормальним тиском: $1,25 \pm 3,01$ та $2,43 \pm 3,48$ відповідно, $K_b = 94,40\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,51$, за T-тестом $p = 0,21$. Точність ліворуч у хворих з АГ була незначно нижчою, ніж в осіб із нормальним тиском: $93,38 \pm 5,99\%$ та $91,57 \pm 5,49\%$ відповідно, $K_b = 1,94\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,14$, за T-тестом $p = 0,34$. Точність праворуч у хворих з АГ була незначно вищою, ніж в осіб із нормальним тиском: $90,01 \pm 5,39\%$ та $91,23 \pm 6,66\%$ відповідно, $K_b = 1,86\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,11$, за T-тестом $p = 0,53$. Латентні періоди ліворуч у хворих з АГ були незначно більшими, ніж в осіб із нормальним тиском: $188,76 \pm 28,92$ та $193,37 \pm 31,57$ мс відповідно, $K_b = 2,44\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,61$, за T-тестом $p = 0,44$. Латентні періоди праворуч у хворих з АГ були незначно більшими, ніж в осіб із нормальним тиском: $195,50 \pm 31,55$ та $196,60 \pm 28,59$ мс відповідно, $K_b = 0,56\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,80$, за T-тестом $p = 0,66$.

Гладеньке стеження, нормативні дані: підсилення — відношення швидкості повільної фази ністагму до швидкості руху об'єкта стеження (на $0,1$ Гц — не менше $0,66$, на $0,2$ Гц — не менше $0,74$, на $0,4$ Гц — не менше $0,64$); асиметрія підсилень — відношення підсилень руху правого та лівого ока при стеженні за об'єктом ($N = 0\%$).

Гладеньке стеження показало такі результати на каналі лівого ока. Підсилення на частоті $0,1$ Гц у хворих на АГ було незначно більшим: $0,81 \pm 0,19$ та $0,90 \pm 0,14$ відповідно, $K_b = 11,11\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,07$, за T-тестом $p = 0,099$. Підсилення на частоті $0,2$ Гц у хворих на АГ було незначно більшим: $0,82 \pm 0,20$ та $0,91 \pm 0,13$ відповідно, $K_b = 10,98\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,03$, за T-тестом $p = 0,09$. Бачимо наявність якісної різниці підсилення на рівні середнього мозку. Підсилення на частоті $0,4$ Гц у хворих з АГ було незначно більшим: $0,82 \pm 0,18$ та $0,90 \pm 0,14$ відповідно, $K_b = 9,76\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,13$, за T-тестом $p = 0,11$. Асиметрія на частоті $0,1$ Гц у хворих з АГ була значно більшою: $2,19 \pm 2,87$ та $3,27 \pm 5,87$ відповідно, $K_b = 49,32\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,00025$, за T-тестом $p = 0,25$. Асиметрія на частоті $0,2$ Гц у хворих з АГ була значно більшою: $2,10 \pm 2,07$ та $3,47 \pm 6,27$ відповідно, $K_b = 65,24\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 3,597$ (E-06), за T-тестом $p = 0,23$. Асиметрія на частоті $0,4$ Гц у хворих з АГ була незначно більшою: $2,69 \pm 3,07$ і $3,30 \pm 3,31$ відповідно, $K_b = 22,68\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,78$, за T-тестом $p = 0,61$.

На каналі правого ока були такі результати. Підсилення на частоті $0,1$ Гц у хворих з АГ було незначно біль-

шим: $0,85 \pm 0,07$ та $0,87 \pm 0,13$ відповідно, $K_b = 2,35\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,00297$, за T-тестом $p = 0,64$. Підсилення на частоті $0,2$ Гц у хворих з АГ було незначно більшим: $0,85 \pm 0,06$ та $0,87 \pm 0,14$ відповідно, $K_b = 2,35\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,00027$, за T-тестом $p = 0,38$. Бачимо наявність якісної різниці підсилення на рівні середнього мозку. Підсилення на частоті $0,4$ Гц у хворих з АГ було незначно більшим: $0,84 \pm 0,08$ та $0,86 \pm 0,15$ відповідно, $K_b = 2,38\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,0059$, за T-тестом $p = 0,60$. Бачимо наявність якісної різниці підсилення на рівні стовбура мозку. Асиметрія на частоті $0,1$ Гц у хворих з АГ була незначно меншою: $2,00 \pm 2,74$ та $3,20 \pm 3,27$ відповідно, $K_b = 20,00\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,44$, за T-тестом $p = 0,42$. Асиметрія на частоті $0,2$ Гц у хворих з АГ була значно більшою: $1,86 \pm 1,62$ та $2,90 \pm 2,92$ відповідно, $K_b = 55,91\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,012$, за T-тестом $p = 0,13$. Асиметрія на частоті $0,4$ Гц у хворих з АГ була значно більшою: $2,90 \pm 3,00$ та $5,07 \pm 5,43$ відповідно, $K_b = 74,83\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,20$, за T-тестом $p = 0,13$.

У рамках вивчення оптокінетичного ністагму досліджують окремо рухи по горизонталі лівого та правого ока. Вивчають підсилення — відношення швидкості повільної фази ністагму до швидкості руху зображення (що стимулює оптокінетичний ністагм і рухається зі швидкістю 30 дм/с) проти (за) годинникової стрілки ($N = 0,59-1,50$). Цей тест не виявив відмінностей між досліджуваними групами.

Вестибуло-спінальні реакції. Відсоток від ідеального виконання проби Ромберга на стабільній платформі з розплющеними очима для осіб із нормальним АТ становив $97,92 \pm 1,02$, а для осіб з АГ — $97,67 \pm 1,12$, коефіцієнт відмінності $K_b = 0,26\%$ (вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,63$ та T-тестом $p = 0,40$), що свідчить про відсутність різниці за цим параметром. Площі коливань у групі з нормальним АТ становили $0,06 \pm 0,02$ м², АГ — $0,07 \pm 0,05$ м², $K_b = 16,67\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,001$, T-тестом $p = 0,46$, що свідчить про наявність якісної різниці у групах і важливість дослідження площі коливань у подальшому у хворих на АГ. Пікові швидкості розгойдування у хворих із нормальним АТ були в межах $0,04 \pm 0,05$, а в хворих на АГ — $0,06 \pm 0,07$ м/с, $K_b = 50,00\%$ (вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,56$, T-тестом $p = 0,31$), що свідчить про досить великий розкид вихідних даних, внаслідок чого дані виявилися невірогідними, що призвело до незначної абсолютної цифри. Відсоток виконання тесту Ромберга змінюється від $96,96 \pm 1,20\%$ в осіб із нормальним АТ до $95,23 \pm 4,15\%$ у хворих із АГ, $K_b = 1,78\%$ (вірогідність різниці за F-тестом $p = 5,68$ (E-08), T-тестом $p = 0,037$), що свідчить про наявність як якісної, так і кількісної різниці між досліджуваними групами.

Найбільший приріст площі розгойдування був у групі хворих із АГ — від $0,08 \pm 0,05$ до $0,34 \pm 1,00$ м², $K_b = 325,00\%$, вірогідність різниці за F-тестом $p = 1,89$ (E-24) і T-тестом $p = 0,18$, що свідчить про наявність

якісної і пов'язаної з АГ різниці між групами та підкреслює важливість вивчення площі розгойдування з заплющеними очима у хворих із АГ. Значно більший K_b площі розгойдування порівняно з таким для різниць АТ підтверджує думку про те, що саме присінковий розлад є провідним процесом, який призводить до зміни якості та появи АГ. Таким чином, цей результат свідчить про те, що вестибулярна дисфункція спричиняє АГ. Пікові швидкості розгойдування також вірогідно зросли при заплющенні очей від $0,08 \pm 0,04$ до $0,12 \pm 0,11$ м/с, $K_b = 50,0$ %, вірогідність різниці за F-тестом $p = 4,47$ (E-06), а T-тест показує $p = 0,12$, що знову вказує на наявність якісної та відсутність кількісної різниці між групами.

Перешкода зору в вигляді картинки, що крутиться, дозволила виявити незначне за абсолютними значеннями порушення показників проби Ромберга у хворих із АГ: $96,50 \pm 1,18$ % і $95,30 \pm 3,37$ % відповідно, $K_b = 1,00$ %, вірогідність різниці за F-тестом $p = 2,38$ (E-06), T-тестом $p = 0,078$. Слід звернути увагу на якісну різницю, пов'язану з АГ, і важливу роль дослідження оптокінетичних реакцій у хворих із АГ. Площі розхитувань зросли в цьому дослідженні від $0,10 \pm 0,05$ до $0,19 \pm 0,42$ м², $K_b = 90$ %, вірогідність різниці за F-тестом $p = 2,10$ (E-15) і T-тестом $p = 0,23$, що вказує на наявність якісної різниці між групами та важливість площі розхитування у хворих із АГ у подальшому. Пікова швидкість розгойдування зросла на 10 %: $0,10 \pm 0,04$ та $0,11 \pm 0,08$ м/с відповідно, $K_b = 10,00$ %, із вірогідністю різниці за F-тестом $p = 0,00046$ і T-тестом $p = 0,37$, що свідчить про залежність різниці від якості патології (АГ) і важливість дослідження оптокінетичних тестів у хворих із АГ.

Пізніше ті ж випробування були повторені в умовах, коли платформа підвішена на пружинах. При розплющених очах показники проби Ромберга оцінили у хворих із АГ: $95,71 \pm 1,78$ % та $94,45 \pm 1,73$ %, $K_b = 1,32$ %, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,00052$, T-тестом $p = 0,11$, що свідчить про наявність якісної залежної різниці між групами від АГ. Площа розгойдування у хворих із АГ виявилась значно більшою: $0,18 \pm 0,17$ і $0,38 \pm 0,66$ м², $K_b = 111,11$ %, вірогідність різниці за F-тестом $p = 8,18$ (E-09), T-тестом $p = 0,11$, що свідчить про якісну різницю між групами. Отримана пікова швидкість розгойдувань виявилась більшою у хворих із АГ: $0,11 \pm 0,05$ та $0,14 \pm 0,09$ м/с, $K_b = 27,27$ % (значимість різниці за F-тестом $p = 0,0039$ і T-тестом $p = 0,09$). Ці дані виявляють істотну різницю між досліджуваними групами.

Заплющення очей не виявило зниження показників проби Ромберга у хворих із АГ: $90,13 \pm 7,31$ % та $85,61 \pm 10,23$ %, $K_b = 5,01$ %, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,10$, T-тестом $p = 0,06$, що свідчить про відсутність різниці між групами. Дослідження площ розгойдування виявило їх вірогідне збільшення у групі хворих із АГ: $1,32 \pm 1,89$ та $2,96 \pm 3,63$ м², $K_b = 124,24$ %, вірогідність різниці за F-тестом $p = 4,03$ (E-05), T-тестом $p = 0,08$, що свідчить про якісну різницю між групами. Пікова швидкість розгойдувань виявилася

меншою у хворих із АГ: $1,24 \pm 0,17$ та $0,36 \pm 0,26$ м/с, $K_b = 70,97$ %, вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,035$ і T-тестом $p = 0,043$, відмінності, як якісні, так і кількісні, вірогідні. Перешкода зору не дозволила виявити зниження показників проби Ромберга у хворих із АГ: $93,00 \pm 5,58$ % та $90,61 \pm 2,36$ %, $K_b = 2,57$ % (відсутність значимої різниці за F-тестом $p = 0,21$ і T-тестом $p = 0,09$).

Дослідження площ розгойдування показало їх незначне збільшення у групі з АГ: $0,73 \pm 1,63$ та $0,81 \pm 0,66$ м², $K_b = 10,96$ %, вірогідність різниці за F-тестом $p = 1,02$ (E-05) і T-тестом $p = 0,82$, що вказує на якісну різницю між групами. Пікова швидкість розгойдування виявилася більшою у хворих із АГ: $0,17 \pm 0,14$ і $0,22 \pm 0,11$ м/с, $K_b = 29,41$ % (відсутність значимої різниці за F-тестом $p = 0,11$ і T-тестом $p = 0,12$). Аналіз даних надав інформацію про стан основних сенсорних систем, пов'язаних із функцією рівноваги. Не було отримано істотних відмінностей у соматосенсорній функції та перешкоді зору. З іншого боку, суттєва різниця між групами виявлена в зниженні зорової функції у хворих із АГ: $99,79 \pm 1,02$ % та $95,55 \pm 9,44$ %, $K_b = 4,25$ %, різниця вірогідна за F-тестом $p = 2,98$ (E-17) і T-тестом $p = 0,019$, хоча обидві групи виявилися в нормативних рамках. Найважливішим виявилось зниження вестибулярної функції у хворих із АГ: $88,92 \pm 24,91$ % та $68,29 \pm 33,01$ %, $K_b = 23,20$ % (абсолютний показник K_b майже тотожний щодо АТ). Вірогідність різниці за F-тестом $p = 0,17$ і T-тестом $p = 0,01$. Зниження вестибулярної функції у хворих із АГ було єдиним показником, який вийшов за межі норми в цих хворих.

Переглядаючи наведені результати, можна відзначити такі факти. Обидві групи скаржилися на запаморочення. Вестибулярна функція в обох групах як без гіпертензії, так і з нею порушена. У хворих із АГ особливо важливими є параметри, що характеризують стан вестибуло-спинномозкових шляхів. Найбільш збільшеними виявилися площі розгойдування, особливо на стабільній платформі з заплющеними очима. Цей тест можна запропонувати як скринінговий для повсякденних клінічних досліджень. Попередній аналіз параметрів площі розхитування показав, що загалом використовують лише абсолютне значення площі, а не її окремі параметри. З літератури відомо, що форма площі розгойдування (багатокутник, круг, еліпс) і кут гойдання також можуть бути важливими.

Аналіз топографічних зв'язків між вестибулярною дисфункцією та АГ показав такі результати. На бульбарному рівні вірогідність різниць між хворими з нормальним АТ та АГ у функції вестибуло-спінальних шляхів документує якісний F-тест ($K_{b\text{ макс}} = 325,00$ %), а вестибуло-окуломоторних — кількісний T-тест ($K_{b\text{ макс}} = 191,77$ %). Це вказує на тісний зв'язок вестибулярних ядер довгастого мозку та значний, але менш виражений вплив ядер варолієвого моста та поздовжнього медіального пучка на АГ. Ще менше виражений зв'язок ретино-окуломоторних реакцій із АГ. Спонтанні сакади — один із найдревніших рефлексів очей, який визначає швидкість реакції ($K_{b\text{ макс}} =$

= 94,40 %), менше змінені при АГ, ніж при вестибуло-окуломоторній реакції ($K_{\text{в макс}} = 191,77\%$). Ще меншу відмінність зареєстрували під час дослідження гладенького стеження ($K_{\text{в макс}} = 74,83\%$) на частоті 0,4 Гц для асиметрії.

Обговорення

Отримані результати підтверджують гіпотезу про первинну роль порушення присінкового стану в патогенезі АГ. Вони також вказують на бульбарну топографію взаємодії вестибулярних та судинних центрів. Анатомічно це можуть бути зв'язки низхідного вестибулярного ядра з первинними судинорухальними центрами.

Аналіз топографічних зв'язків між вестибулярною дисфункцією та АГ показав такі результати. На рівні довгастого мозку за допомогою постурографії на стабільній платформі з заплющеними очима отримали найбільшу різницю між особами з нормальним АТ та АГ ($K_{\text{в макс}} = 325,00\%$), саме тут нисхідне присінкове ядро розташоване близько до судинорухальних центрів. Отже, логічно думати, що це і є той комплекс, який первинно формує АГ. Меншу різницю зареєстрували під час аналізу змін у хворих із АГ при маятниковій пробі, зокрема 0,16 Гц ($K_{\text{в}} = 191,77\%$). Такий результат також був статистично вірогідний як за якісним, так і за кількісним критерієм. Цю частоту пов'язують із активністю ядер моста та медіального поздовжнього пучка, що також беруть участь у формуванні АГ.

Наші дані збігаються з результатами, отриманими при інших вестибулярних ураженнях, зокрема вібраційній хворобі [2] та травмі голови [12]. Електрофізіологічні дослідження показали значний вплив соматосенсорної та вестибулярної стимуляції на імпульсацію симпатичних ядер стовбура мозку [9]. Виявлено, що присінкові ядра ромбоподібної ямки утворюють на стику латерального, медіального та низхідного ядер асоціативний центр, який координує локомоцію та вегетативні функції в рептилій [15]. Дані також вказують на жорстко детерміновану систему взаємодії ЦНС із довкіллям, де присінку відводиться роль сервосистеми, що узгоджує взаємодію органів чуття та детермінує функцію внутрішніх органів, зокрема судинні реакції.

Присінкові ядра стовбура та середнього мозку отримують олігосинаптичні входи від органів зору, слуху, пропріорецепції [15], з приводу чого було висловлене припущення, що в ядрах ромбоподібної ямки відбувається формування сприйняття простору та взаємодії з ним [24]. У клінічних дослідженнях на 530 хворих показано, що вестибулярні розлади виникали на 3–5 років раніше за вірогідні підвищення тиску [6]. При присінковому навантаженні відмічали зміни частоти серцевих скорочень, складу ферментів крові та артеріального тиску [16, 17]. Цей механізм виглядає детермінованим подібно до інших життєво важливих рефлексів [18]. Його біологічний сенс полягає в постійному перерозподілі крові в організмі залежно від положення тіла в середовищі. Препарати, призначені для корекції присінка, стабілізують АТ у хворих на артеріальну гіпертензію [6]. Буде логічно припустити, що стреси у

формі надлишкової інформації, діючи на органи чуття через присінкові ядра, призводять до перезбудження симпатичних центрів стовбура мозку та призводять до підвищення артеріального тиску. Для забезпечення доказового рівня потрібне подальше вивчення питання про зв'язок присінкових уражень із артеріальною гіпертензією.

Висновки

1. У формуванні артеріальної гіпертензії первинним рівнем у центральній нервовій системі є комплекс низхідного вестибулярного ядра та вазомоторних ядер довгастого мозку. Вестибулярні ядра варолієвого моста та середнього мозку відіграють додаткову роль у формуванні артеріальної гіпертензії.

2. Проба Ромберга має значення для встановлення присінкового походження артеріальної гіпертензії.

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

Список літератури

1. Березин О.Є. Сучасні підходи до комбінованої терапії артеріальної гіпертензії. *Український медичний часопис*. 2017 Лист 01;6(122):113–117.
2. Ніколенко В.Ю. Хвороби нервової системи в гірників і імунотопатологія. *Донецьк: Донецчина*, 1999:266.
3. Пастернак Н.І., Юценюк Ю.С. Тривожні та депресивні розлади у хворих на артеріальну гіпертензію. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016;15(1):201–205.
4. Трінус К.Ф. Віддалені неврологічні наслідки катастрофи на ЧАЕС. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання поліклінічної неврології»*. Київ, 18–19 травня 2011:149–163.
5. Трінус К.Ф., Сакун Т.М., Гашиков І.В. Профіль запам'ятовувань у хворих на артеріальну гіпертензію. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2013;6(60):152–155.
6. Хомазюк Т.А., Егоров К.Ю. Общая врачебная практика: головокружение у женщин с артериальной гипертензией. *Здоров'я України*. 2010;3:1–3.
7. Barany R. Untersuchungen über den vom Vestibularapparat des Ohres reflektorisch ausgelösten rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterscheinung. *Mschr. Ohrenheilk*. 1906;40:193–297.
8. Bertora G, Bergmann J. Doppler sonography in vertigo patients. In: *Vertigo, nausea, tinnitus and hearing loss in cardio-vascular diseases*. Claussen C-F, Kirtane MV (eds.). *Excerpta Medica*. Amsterdam-New York-Oxford. 1986:25–30.
9. Bolton PS, Kerman IA, Woodring SF, Yates BJ. Influences of neck afferents on sympathetic and respiratory nerve activity. *Brain Res. Bull*. 1998 Nov 15;47(5):413–9. doi: 10.1016/s0361-9230(98)00094-x. PMID: 10052569.
10. Boniver R. The physiology of the microcirculation of the inner ear. *Reflections about the use of vasodilators*. *Vertigo, nausea, tinnitus and hearing loss in cardio-vascular diseases*. *Excerpta Medica*. Amsterdam-New York-Oxford. 1986:15–18.
11. Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global

Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10267):2006-2017. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32340-0.

12. Claussen C-F, Constantinescu L. Late whiplash Injury Syndrome. Equilibriometric Investigations. In: DeSa-Souza S, Claussen C-F (eds.). *Modern Concepts of Neurootology*. Prajakta, Bombay. 1997:351-360.

13. Desmond AL. Vestibular function: evaluation and treatment. Thieme, New York, Stuttgart. 2004:228. doi: 10.1055/b-002-52046.

14. Furman JMR, Wall C III, Kameron DB. The simultaneous binaural bithermal caloric test: an evaluation using receiver-operator characteristic methodology. In: *Vestibular disorders*. Barber HO, Sharpe JA (eds.). 1988:71-86.

15. Gacek RR. Anatomy of the central vestibular system. In: *Neurotology*. Jackler RK, Brackmann DE (eds.). Mosby, St. Luis, Baltimore, Boston. 1994:41-58. <https://www.scribd.com/document/607602351/JACKLER-Brackmann-Neurotology-1>.

16. Haralanov H, Sachanska Th, Haralanov S, Popova N. Vegetative dysfunction, vertigo and orthostatic coolapse in sea sickness. In: *Vertigo, nausea, tinnitus and hearing loss in cardio-vascular diseases*. Claussen C-F, Kirtane MV (eds.). Elsevier Science Publishers BV. Excerpta Medica. Amsterdam-New York-Oxford. 1986:207-213.

17. Kehaiov A. Changes of the serum parameters under vestibular effect. In: *Vertigo, nausea, tinnitus and hearing loss in cardio-vascular diseases*. Claussen C-F, Kirtane MV (eds.). Excerpta Medica. Amsterdam-New York-Oxford. 1986:221-226.

18. Mackert A, Kasper J, Thoden U. Responses to corneal stimulation in vestibulospinal units of nucleus Deiters. *Exp. Neurol*. 1984 Jan;83(1):24-32. doi: 10.1016/0014-4886(84)90042-6. PMID: 6690321.

19. Nashner LM, Black FO, Wall C III. Adaptation to altered support and visual conditions during stance: patients with vestibular deficits. *J. Neurosci*. 1982 May;2(5):536-44. doi: 10.1523/

JNEUROSCI.02-05-00536.1982. PMID: 6978930 PMCID: PMC6564270.

20. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(19):2118-24. doi: 10.1001/archinte.168.19.2118. PMID: 18955641.

21. Romberg H. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*. Springer-Verlag, Berlin. 1848:184-191.

22. Rossi G, Solero P, Cortesina MF. Brainstem electric response audiometry: Value and significance of 'latency' and 'amplitude' in absolute sense and in relation to the auditory threshold. *Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh)*. 1979;364:1-13.

23. Torok N. The Culmination Phenomenon and Frequency Pattern of Thermic Nystagmus. *Acta Otolaryng. (Stockh)*. 1957 Nov-Dec;48(5-6):530-5. doi: 10.3109/00016485709126915. PMID: 13508210.

24. Trinus K. Vestibular system: morpho-physiology and pathology. Lambert Academic Publishing. 2012:544. <https://www.amazon.com/Vestibular-system-morpho-physiology-Propylactic-Administration/dp/3659113506>.

25. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018 Sep 01;39(33):3021-3104. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

26. World Health Organization. World health statistics overview 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization. 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565707>.

Отримано/Received 06.01.2025

Рецензовано/Revised 17.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 26.01.2025

Information about authors

S.K. Byelyavsky, Kyiv City Clinical Hospital of War Veterans, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0001-0997-7251>

I.P. Katerenchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ikaterenchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3765-4895>

V.I. Lutsenko, Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomyichenko of NAMSU, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6517-2223>

M.O. Pavlovskaya, Center of the First Medical Aid 1, Sviatoshynskiy District, Kyiv, Ukraine

V.M. Pashkovskiy, MD, DSc, PhD, Professor, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1127-9361>

K.F. Trinus, Kyiv City Clinical Hospital of War Veterans, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2972-8930>

M.A. Trishchynska, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Head of the Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

S.A. Pavlovskiy, Shupyk National Healthcare University 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.

S.K. Byelyavsky¹, I.P. Katerenchuk⁴, V.I. Lutsenko², M.O. Pavlovskaya⁵, V.M. Pashkovskiy⁶, K.F. Trinus¹, M.A. Trishchynska³, S.A. Pavlovskiy³

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

²Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomyichenko of NAMSU, Kyiv, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

⁵Center of the First Medical Aid 1, Sviatoshynskiy District, Kyiv, Ukraine

⁶Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Descending vestibular nucleus forms arterial hypertension

Abstract. Background. The popular idea that cardiovascular disorders cause dizziness has a weak evidence base. Therefore, the objective of this research was to identify the relationship between vestibular and vascular dysfunctions. Materials and methods. 123 patients were

examined, 42 males and 81 females. Blood pressure was increased in 51 people (43.09 %, the main group). Patients with normal blood pressure formed the control group (72 people, 56.91 %). **Results.** The greatest changes in patients with hypertension compared to

those with normal blood pressure were registered during posturography on a stable platform with eyes closed. The largest increase in the swing area was in patients with hypertension — from $0.08 \pm 0.05 \text{ m}^2$ to $0.34 \pm 1.00 \text{ m}^2$, the coefficient of difference (Cd) was 325.00 %, the significance of difference according to the F-test $p = 1.89$ (E-24) and the T-test $p = 0.18$, which indicates the presence of a qualitative difference between the groups related to hypertension. The largest Cd of the swing area confirms the opinion that it is the vestibular disorder at the level of the medulla oblongata that is the primary leading pathological process that results in quality change — the appearance of hypertension. Some smaller changes were recorded while conducting a pendulum test at a frequency of 0.16 Hz, where an increase in the shift phase was noted in patients with hypertension: 6.56 ± 9.41 and 19.14 ± 26.02 , respectively, Cd = 191.77 %, the significance of difference according to the F-test $p = 0.00068$, according to the T-test $p = 0.036$. The phase at this frequency was within the normal range only in people with normal blood pressure, it was increased in

patients with hypertension. The significance of difference was confirmed by both qualitative and quantitative tests, which indicates the additional participation of the vestibular nuclei of the midbrain in the formation of hypertension. Even smaller differences in Cd between 80 and 90 % were noted in rotational tests, in which the upper vestibular nucleus participates. The obtained results are discussed from the point of view of the primary role of the complex of the descending vestibular nucleus and the vasomotor nuclei located next to it in the formation of hypertension. Conclusions. In the formation of primary hypertension, the main role of the complex of the descending vestibular nucleus and the vasomotor nuclei of the medulla oblongata was revealed in the central nervous system. The vestibular nuclei of the pons Varolii and midbrain play an additional role in the formation of hypertension. Romberg's test is important for determining the vestibular origin of hypertension.

Keywords: vestibular nuclei; hypertension; descending vestibular nucleus

UDC 615.851.32/.33:159.955:617.51-001

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1147>V.I. Horoshko¹, T.M. Pavlova², O.V. Markovska², H.P. Samoilova², M.S. Cherniaiev², A.S. Shapkin²¹National University "Yuri Kondratyuk Poltava Polytechnic", Poltava, Ukraine²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Possibility of rehabilitation of patients with cognitive dysfunction and impairment of critical thinking in mild traumatic brain injuries

Abstract. Background. Studying the impact of mild traumatic brain injury (TBI) on cognitive functions and critical thinking is an important task in modern neurology and rehabilitation medicine. The aim of this study is to analyze the impact of mild TBI on cognitive functions and critical thinking, and to evaluate the possibilities of rehabilitation to restore these functions. **Materials and methods.** Clinical, neuropsychological and instrumental methods were used for assessing the state of cognitive functions in mild TBI. The study involved 36 patients aged 28 to 35 years, including 20 men (55.56 %) and 16 (44.44 %) women, maintaining gender equality. They had a diagnosis of mild TBI according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th revision) under the code S06.9X9, confirmed by medical documents. **Results.** The study showed that 29 people (80 %) with mild TBI had memory and attention impairments, which manifested themselves through a decrease in the ability to remember new information and concentrate. Patients with severe cognitive impairments were found to have structural changes in the brain on magnetic resonance imaging, such as hippocampal atrophy and enlargement of the cerebral ventricles. In 15 of 36 patients, these changes correlated with worse results on all neuropsychological tests (significance level $p < 0.01$). **Conclusions.** 1. Cognitive impairment: 29 patients (80 %) with mild TBI demonstrate significant memory and attention impairment, as evidenced by a 15% decrease on Wechsler Memory Scale scores compared to the control group ($p < 0.05$). 2. Slowed information processing: 23 patients (63.8 %) have a slow speed of information processing, as indicated by a 20% increase in the time to complete tasks of the Trail Making Test compared to the control group ($p < 0.01$). 3. Impaired critical thinking: 26 patients (72 %) with mild TBI demonstrated difficulties in critical thinking and executive functions, as evidenced by an 18% increase in the number of errors on the Wisconsin Card Sorting Test compared to the control group ($p < 0.01$). 4. Gender differences: women have more cognitive impairment than men, including a 12 % lower average score on the Wechsler Memory Scale ($p < 0.05$). 5. Age differences: older patients (32–35 years) show more significant cognitive deficits than younger ones (28–31 years), in particular, the average time to complete the Trail Making Test was 25 % longer in older individuals ($p < 0.01$). 6. Neuroimaging findings: 15 of 36 patients had structural brain changes on magnetic resonance imaging, such as hippocampal atrophy and enlargement of the cerebral ventricles, correlating with worse results of neuropsychological tests ($p < 0.01$). 7. Multidisciplinary approach combining cognitive rehabilitation, physical activity, potential pharmacological treatments, and psychological support offers promising opportunities for restoring cognitive functions and critical thinking abilities in individuals with mild traumatic brain injuries.

Keywords: mild traumatic brain injury; neuropsychological tests; critical thinking; cognitive dysfunction; rehabilitation

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Самойлова Ганна Петрівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра спортивної, фізичної та реабілітаційної медицини, фізичної терапії, ерготерапії, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: hp.samoilova@knmu.edu.ua; тел.: +380 (66) 382-18-53

For correspondence: Hanna P. Samoilova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Sports, Physical and Rehabilitative Medicine, Physical Therapy, Ergotherapy, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: hp.samoilova@knmu.edu.ua; phone: +380 (66) 382-18-53

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

Introduction

Mild traumatic brain injury (TBI) is a common form of traumatic brain injury that can have a significant impact on cognitive function and critical thinking. According to the World Health Organization (WHO), approximately 69 million cases of traumatic brain injury are registered worldwide each year, of which up to 80 % are mild TBI. In European countries, the incidence of mild TBI is approximately 250–300 cases per 100,000 population. According to the Ministry of Health, in Ukraine, the annual incidence of TBI in different regions ranges from 2.3 to 6 cases (on average 4–4.2) per 1,000 population. Every year, 10–11 thousand citizens die from TBI in Ukraine, i.e. the mortality rate is 2.4 cases per 10,000 population (in the USA, 1.8–2.2). However, due to the war, these figures in Ukraine are rapidly increasing [1–3].

Mild TBI is frequently overlooked because of its seemingly minor severity, yet its long-term effects can greatly impact the victims' quality of life. Memory, attention, executive functions, and critical thinking are often impaired. This can lead to decreased professional productivity and social adaptation, which in turn affects a person's overall well-being. Research shows that the effects of mild TBI can persist for several months or even years after the trauma. Thus, in the United States, approximately 15–30 % of patients with mild TBI experience long-term cognitive impairment that affects their daily life [1].

Similar results have been obtained in studies in Europe, which demonstrated that mild TBI can lead to significant impairments in cognitive functions and critical thinking [2, 3]. Australian studies have also confirmed that mild TBI can cause difficulties in managing emotions and critical thinking. In addition, repeated mild TBIs can lead to cumulative effects, which increases the risk of developing chronic neurodegenerative diseases, such as chronic traumatic encephalopathy [4].

Recent updates to the WHO, the American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM) criteria and approaches to diagnosing mild TBI reflect significant advances in understanding and treating the problem. The WHO has updated its guidelines for the management of traumatic brain injury, including new monitoring and diagnostic methods to help more accurately identify and treat mild TBI, in 2021. These guidelines emphasize the importance of early diagnosis and intervention to help reduce the risk of long-term cognitive impairment and improve patients' quality of life. The ACRM has also published updated criteria for diagnosing mild TBI, considering new scientific advances and practical considerations. These criteria include the use of modern neuropsychological tests and neuroimaging tools, such as magnetic resonance imaging (MRI), to assess the extent of brain tissue damage (ACRM, 2022) [5–7].

Thus, studying the effect of mild TBI on cognitive functions and critical thinking is an important task of modern neurology and rehabilitation medicine. The development of effective rehabilitation methods and the introduction of preventive measures can significantly improve the quality of life of victims and reduce the risks of long-term negative consequences.

The purpose of the study. To analyze the impact of mild TBI on cognitive functions and critical thinking, and to evaluate the possibilities of rehabilitation to restore these functions.

Materials and methods

The study used clinical, neuropsychological and instrumental methods to assess the state of cognitive functions in patients with mild TBI. The study involved 36 patients aged 28 to 35 years, 20 men (55.56 %) and 16 women (44.44 %), maintaining gender equality. They had a diagnosis of mild TBI according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th revision) under the code S06.9X9, confirmed by medical documents. The study included patients who had suffered a mild TBI 6 months ago.

The control group included 36 healthy individuals without a history of mild TBI, who were selected considering age and gender equality, to ensure comparison with the main group. Patients with chronic diseases that could affect cognitive functions were excluded. The study was conducted for 3 months at the CE "City Clinical Hospital 3 of Poltava City Council" in 2024.

Patients' condition was assessed upon admission to the hospital and at the end of hospitalization. Clinical methods included medical examinations and history taking with an emphasis on the details of the injury and its symptoms. The purpose was to determine the general health of patients and identify possible comorbidities that could affect the results of the study. Instrumental methods included the use of neuroimaging technologies, such as MRI, to assess structural changes in the brain after mild TBI [5].

Neuropsychological methods included the use of standardized tests, such as the Wechsler Memory Scale to assess patients' short-term and long-term memory [8], the Trail Making Test to determine the speed of cognitive processes and executive functions [9], and the Wisconsin Card Sorting Test to assess the ability to plan, organize, and flexibly think [10].

The data obtained from the testing were processed using statistical methods like analysis of variance to compare averages between groups and regression analysis to determine relationships between variables. The t-test and chi-squared test were used to compare the results between the study and control groups. Student's t-test was used to evaluate the averages between two independent groups. It determines if there are statistically significant differences between the average values of cognitive indicators in patients with mild TBI and healthy individuals from the control group. T-tests were applied for each individual neuropsychological test (Wechsler Memory Scale, Trail Making Test, Wisconsin Card Sorting Test) to assess the significance of differences in results between the groups.

The chi-squared test was used to assess associations between categorical variables, such as the presence or absence of cognitive impairment in different groups. It determines if there is a statistically significant difference in the distribution of cognitive impairment between patients with mild TBI and the control group. The chi-squared test helps assess whether

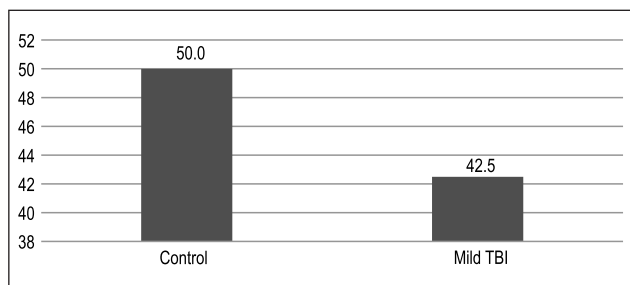


Figure 1. Average score on the Wechsler Memory Scale

there is a relationship between the results and factors that may affect cognitive functions.

The obtained p -values (significance level) were used to determine the statistical significance of the results. $p < 0.05$ was considered statistically significant, indicating that the differences between the groups are not random and have a high probability of existing in the general population.

In addition, Cronbach's alpha values were calculated to assess the internal consistency and reliability of the results. This detailed approach to statistical analysis ensured the reliability and validity of the findings obtained as a result of the study on the effect of mild TBI on cognitive functions and critical thinking.

Results

The study showed that 29 patients (80 %) with mild TBI had memory and attention impairment, which manifested itself in the form of a decrease in the ability to remember new information and concentrate attention. In particular, there was a decrease in the score on the Wechsler Memory Scale by 15 % compared to the control group. The average score in patients with mild TBI was 42.5, while in the control group, this figure was 50 that indicates a statistically significant difference ($p < 0.05$) (Fig. 1).

Patients with mild TBI demonstrated a decrease in cognitive functions, especially short- and long-term memory. These memory deficits affected their ability to assimilate and reproduce new information, which was confirmed by lower scores on the Wechsler Memory Scale. In 23 individuals (63.8 %), a slowdown in information processing speed was observed, which negatively affected the ability to make decisions.

In the Trail Making Test, these patients showed significantly longer task completion time. The average time to complete task A in the control group was 29 seconds, while in patients with mild TBI, this figure was 35 seconds, which is 20 % longer ($p < 0.01$). For task B, the average completion time in the control group was 75 seconds, while in patients with mild TBI — 90 seconds, which also showed an increase of 20 % ($p < 0.01$). These results indicate a significant slowing in cognitive processes in mild TBI, which negatively affects the ability to make quick decisions and process information (Fig. 2).

Impaired critical thinking manifested itself in the appearance of difficulty when analyzing and synthesizing information, impulsiveness in making decisions, and dif-

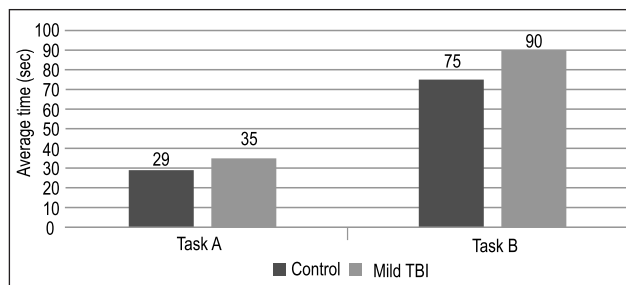


Figure 2. Results of the Trail Making Test

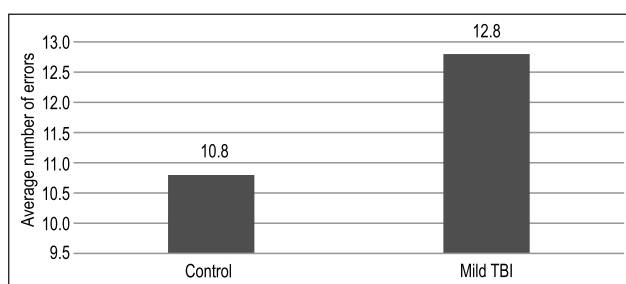


Figure 3. Score on the Wisconsin Card Sorting Test

iculty in searching for alternative options for action. In the Wisconsin Card Sorting Test, 26 of 36 patients demonstrated a decreased performance. The average number of errors in patients with mild TBI was 12.8, which is 18 % higher than in the control group (10.8 errors, $p < 0.01$) (Fig. 3). Patients with mild TBI have little difficulty adapting to changes in card sorting rules, which indicates a deficit in cognitive ability and a decrease in the effectiveness of cognitive functions.

The study also included a subgroup analysis based on age, gender, and injury severity. It was found that cognitive impairment (mostly of short-term memory) was observed more often in women than in men. The average score of women on the Wechsler Memory Scale was 12 % lower than that of men ($p < 0.05$). Older patients (32–35 years) showed more significant cognitive deficits than younger ones (28–31 years), and the average time to complete the Trail Making Test was 25 % longer in older individuals ($p < 0.01$).

Structural changes in the brain were detected by MRI in patients with the most severe cognitive impairment, such as hippocampal atrophy and enlargement of the cerebral ventricles. Fifteen of 36 patients showed these changes, which correlated with worse performance on all neuropsychological tests ($p < 0.01$).

These results confirm that mild TBI can have long-lasting and significant effects on cognitive function and critical thinking. The impairments identified suggest the need to develop effective rehabilitation and prevention methods to improve the quality of life of victims.

Discussion

The results of the study indicate that mild closed head injuries (mild TBI) have a significant impact on the cognitive functions of patients, as confirmed by the results of neuropsychological tests. However, it should be noted that

the findings also highlight an important aspect in the impact of mild TBI on critical thinking, which is key to everyday functioning and social integration of patients.

First of all, impaired critical thinking after mild TBI can affect the ability to analyze situations, formulate reasonable conclusions and make rational decisions. This is especially important in the context of professional activities and interpersonal interactions, where high quality of cognitive processes is a prerequisite for success and harmonious relationships [1, 2, 7].

The study showed that critical thinking impairment in mild TBI manifests itself in the form of difficulties when analyzing and synthesizing information, as confirmed by the results of the Wisconsin Card Sorting Test. Patients demonstrated significantly worse results compared to the control group, indicating a deficit in cognitive flexibility and a decrease in the efficiency of executive functions.

This is consistent with the data of studies by other authors, in particular, Smith et al. (2018) who found that 15–30 % of patients with mild TBI in the United States experience long-term cognitive impairment, including problems with critical thinking. In addition, it should be noted that impairments in critical thinking can have long-term consequences for patients' social and professional adjustment [1, 4]. The loss of the ability to effectively plan, analyze, and make decisions can lead to problems in work and personal life, which in turn can affect overall well-being. For example, according to studies by Jones et al. (2017) and Müller et al. (2019), individuals with mild TBI experience significant difficulties in completing complex tasks and making informed decisions, which negatively affects their professional functioning and interpersonal interactions [2, 3].

In the rehabilitation of patients with mild TBI, it is important to pay special attention to restoring critical thinking and executive functions. Rehabilitation programs should include exercises to improve memory and attention, and special training aimed at developing skills in analysis, synthesis of information, and decision-making.

Interventions, such as problem-solving therapy and cognitive-behavioral therapy, have been shown to reduce residual symptoms and improve psychological functioning in mild TBI patients [11]. Additionally, specialized cognitive training programs have demonstrated positive effects on occupational performance and client factors, contributing to overall rehabilitation success [12].

Physical exercise plays a crucial role in cognitive recovery after mild TBI. Aerobic exercises, such as walking and swimming, have been associated with improvements in attention and memory. Moreover, neuromodulation techniques like transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation are emerging as potential interventions to enhance cognitive functions, though further research is needed to establish their efficacy. Addressing emotional and psychological aspects is vital, as cognitive impairments often coexist with conditions like depression and anxiety. Cognitive-behavioral therapy and psychoeducation have been effective in improving outcomes for mild TBI patients, aiding in their adaptation to cognitive changes [13].

We believe that a multidisciplinary approach combining cognitive rehabilitation, physical activity, potential pharmacological treatments, and psychological support offers promising opportunities for restoring cognitive functions and critical thinking abilities in individuals with mild traumatic brain injuries.

Finally, it is important to note that further research should be aimed at developing and implementing new methods for assessment and rehabilitation of patients with mild TBI that consider all aspects of cognitive impairment, including critical thinking. It helps increase the effectiveness of treatment and improve the quality of victims' life.

Conclusions

The results of the study highlight the importance of further research and development of new approaches to rehabilitation of patients with mild closed craniocerebral injuries (mild TBI). Given the significant impact of mild TBI on cognitive functions and critical thinking, development prospects may include several key areas: new rehabilitation programs, innovative technologies in rehabilitation, neuroplasticity research, prevention of repeated injuries, interdisciplinary approach, and longitudinal studies. Thus, the development prospects in the field of research and rehabilitation of patients with mild TBI are multifaceted and include both innovative treatment methods and preventive measures. An integrated approach to the study and treatment of mild TBI will help reduce its negative impact on cognitive functions and critical thinking, thereby improving the quality of life of victims.

1. Cognitive impairment. 29 patients (80 %) with mild TBI demonstrate significant memory and attention impairment, as evidenced by a 15% decrease in Wechsler Memory Scale scores compared to the control group ($p < 0.05$).

2. Slowed information processing. 23 patients (63.8 %) have a slowed information processing speed, which is manifested itself in an increase in the time to complete tasks on the Trail Making Test by 20 % compared to the control group ($p < 0.01$).

3. Critical thinking impairment. 26 mild TBI patients (72 %) demonstrated difficulties in critical thinking and executive functions, as evidenced by an 18% increase in errors on the Wisconsin Card Sorting Test compared to controls ($p < 0.01$).

4. Gender differences. Women have more cognitive impairments than men, including average scores on the Wechsler Memory Scale that are 12 % lower ($p < 0.05$).

5. Age differences. Older patients (32–35 years) demonstrated more significant cognitive deficits compared to younger ones (28–31 years), in particular the average time to complete the Trail Making Test was 25 % longer in older individuals ($p < 0.01$).

6. Neuroimaging findings. 15 of 36 patients showed structural changes in the brain on MRI, such as hippocampal atrophy and enlargement of the brain ventricles, correlating with worse performance on neuropsychological tests ($p < 0.01$).

7. Multidisciplinary approach combining cognitive rehabilitation, physical activity, potential pharmacological

treatments, and psychological support offers promising opportunities for restoring cognitive functions and critical thinking abilities in individuals with mild traumatic brain injuries.

References

1. Smith J, Brown M, Jones K. Long-term cognitive outcomes following mild traumatic brain injury. *Journal of Neurology*. 2018;265(4):1091-1100. doi: 10.1007/s00415-018-8819-6.
2. Jones A, Davis H, Clark P. Cognitive deficits in patients with mild traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*. 2017;27(2):189-203. doi: 10.1007/s11065-017-9341-2.
3. Müller S, Weber K, Schmidt L. Impact of mild traumatic brain injury on executive functions and critical thinking: A longitudinal study. *Brain Injury*. 2019;33(6):745-754. doi: 10.1080/02699052.2019.1572020.
4. Brown L, Smith A, Johnson T. Emotional regulation and critical thinking in patients with mild traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*. 2020;46(4):509-520. doi: 10.3233/NRE-203041.
5. Hovorun D, Horoshko VI. Kompleksne vidnovlennia pislia ishemichnoho insultu: manualna terapiia ta diietoterapiia. *Reabilitatsiini ta fizkulturno-rekreatsiini aspekty rozvytku liudyny (Rehabilitation & Recreation)*. 2022;12:10-14. doi: 10.32782/2522-1795.2022.12.1.
6. Kravec AS, Yashchysyn ZM, Horoshko VI. Patients with hemiparesis and myofascial pain syndrome during the implementation of the physical rehabilitation program. *Clinical and Preventive Medicine*. 2024;1:87-91. doi: 10.31612/2616-4868.1.2024.11.
7. Karr JE, Leong SE, Ingram EO, Logan T. Repetitive head injury and cognitive, physical, and emotional symptoms in women survivors of intimate partner violence. *Journal of Neurotrauma*. 2023. doi: 10.1089/neu.2023.0358.
8. Horoshko VI, Zhamardii VO, Hordiienko OV. Use of innovative technologies and computer programs for the recovery of cognitive functions after stroke. *Rehabilitation and Recreation*. 2024;18(1):10-17. doi: 10.32782/2522-1795.2024.18.1.
9. Silverberg ND, Iverson GL, Cogan A, Dams-O'Connor K, et al. The American Congress of Rehabilitation Medicine Diagnostic Criteria for Mild Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2023. doi: 10.1016/j.apmr.2023.03.036.
10. Holdnack JA. Wechsler Memory Scale. In: *Wiley Encyclopedia of Clinical Psychology*. 2015. doi: 10.1002/9781118625392.wbecp176.
11. Möller MC, Borg J, Kleist M. Effectiveness of specialized rehabilitation after mild traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2021;53(2):jrm00149. doi: 10.2340/16501977-2791.
12. Vas A, Luedtke A, Ortiz E, Mackie N, Gonzalez S. Cognitive rehabilitation: Mild traumatic brain injury and relevance of OTPF. *Occupational Therapy International*. 2023;2023:8135592. doi: 10.1155/2023/8135592.
13. Caplain S, Chenue G, Blanche S, Marque S, Aghakhani N. Efficacy of psychoeducation and cognitive rehabilitation after mild traumatic brain injury for preventing post-concussional syndrome in individuals with high risk of poor prognosis: A randomized clinical trial. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:929. doi: 10.3389/fneur.2019.00929.

Received 05.01.2025

Revised 16.01.2025

Accepted 25.01.2025

Information about authors

Viktoriia Horoshko, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Physical Therapy and Occupational Therapy, Faculty of Physical Culture and Sports, National University "Yuri Kondratyuk Poltava Polytechnic", Poltava, Ukraine; e-mail: talgardat@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5244-5648>

Tetiana Pavlova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Sports, Physical and Rehabilitative Medicine, Physical Therapy, Ergotherapy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tm.pavlova@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9118-5332>

Olena V. Markovska, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Sports, Physical and Rehabilitative Medicine, Physical Therapy, Ergotherapy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ov.markovska@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8759-4272>

Hanna P. Samoilova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Sports, Physical and Rehabilitative Medicine, Physical Therapy, Ergotherapy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: hp.samoilova@knmu.edu.ua; phone: +380 (66) 382-18-53; <https://orcid.org/0000-0003-3119-5480>

Mykyta Cherniaiev, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ms.cherniaiev@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6543-311X>

Anton S. Shapkin, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: as.shapkyn@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6437-4840>

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. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or non-for-profit sectors.

Ethical norms. This study was conducted in accordance with the ethical standards set forth in the Declaration of Helsinki and with adherence to ethical principles.

Informed consent. We obtained written and oral informed consent of the patients for this investigation.

Data availability statement. This article presents details of clinical episodes; data sharing is not applicable.

Authors' contribution. V.I. Horoshko — concept and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article, final approval; T.M. Pavlova, O.V. Markovska — concept and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, critical revising, final approval; H.P. Samoilova — concept and design of the study, analysis and interpretation of data, drafting the article, critical revising, final approval; M.S. Cherniaiev — concept and design of the study, analysis and interpretation of data, final approval; A.S. Shapkin — concept and design of the study, analysis and interpretation of data, drafting the article, final approval.

Горошко В.І.¹, Павлова Т.М.², Марковська О.В.², Самойлова Г.П.², Черняєв М.С.², Шапкін А.С.²

¹Національний університет «Полтавська політехніка імені Юрія Кондратюка», м. Полтава, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Можливості реабілітації пацієнтів із когнітивною дисфункцією та порушенням критичного мислення при легких черепно-мозкових травмах

Резюме. Актуальність. Вивчення впливу черепно-мозкової травми (ЧМТ) легкого ступеня на когнітивні функції та критичне мислення є актуальним завданням сучасної неврології і реабілітаційної медицини. **Мета:** аналіз впливу легкої ЧМТ

на когнітивні функції та критичне мислення, а також оцінка можливостей реабілітації для відновлення цих функцій.

Матеріали та методи. Використовували клінічні, нейропсихологічні й інструментальні методи оцінки стану когнітив-

них функцій при ЧМТ легкого ступеня. У дослідженні взяли участь 36 пацієнтів віком від 28 до 35 років — 20 чоловіків (55,56 %) та 16 (44,44 %) жінок, яким встановлено діагноз легкої ЧМТ згідно з 10-м переглядом Міжнародної статистичної класифікації хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, під кодом S06.9X9, що підтверджується медичними документами. **Результати.** Дослідження показало, що у 29 осіб (80 %) із ЧМТ легкого ступеня спостерігалися порушення пам'яті та уваги, які проявлялися зниженням здатності запам'ятовувати нову інформацію та концентрувати увагу. У пацієнтів із серйозними когнітивними розладами за допомогою магнітно-резонансної томографії виявлено структурні зміни в головному мозку, як-от атрофія гіпокампа та збільшення шлуночків. У 15 із 36 осіб ці зміни корелювали з гіршими результатами всіх нейропсихологічних тестів (рівень значущості $p < 0,01$).

Висновки. 1. Когнітивні порушення: у 29 хворих (80 %) із легкою ЧМТ значно погіршені пам'ять та увага, про що свідчить зниження оцінки за шкалою пам'яті Векслера на 15 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). 2. Уповільнена обробка інформації: 23 пацієнти (63,8 %) мають повільну швидкість обробки інформації — час на виконання завдань тесту прокладання маршруту збільшується на 20 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). 3. Порушення критичного мис-

лення: 26 осіб (72 %) із легкою ЧМТ демонструють труднощі з критичним мисленням і виконавчими функціями, про що свідчить збільшення на 18 % кількості помилок у Вісконсинському тесті сортування карток порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). 4. Гендерні відмінності: жінки мають більше когнітивних розладів, ніж чоловіки, включаючи нижчий на 12 % середній бал за шкалою пам'яті Векслера ($p < 0,05$). 5. Вікові відмінності: у хворих старшого віку (32–35 років) когнітивний дефіцит більш значний, ніж в осіб молодшого віку (28–31 рік): зокрема, середній час виконання тесту прокладання маршруту був на 25 % довшим у старших пацієнтів ($p < 0,01$). 6. Результати нейровізуалізації: 15 із 36 пацієнтів мали структурні зміни мозку за результатами магнітно-резонансної томографії, як-от атрофія гіпокампа і збільшення шлуночків, що корелює з гіршими результатами нейропсихологічних тестів ($p < 0,01$). 7. Мультидисциплінарний підхід, який поєднує когнітивну реабілітацію, фізичну активність, потенційне фармакологічне лікування й психологічну підтримку, пропонує багатообіцяючі можливості для відновлення когнітивних функцій і здібностей критичного мислення в осіб із легкими черепно-мозковими травмами.

Ключові слова: черепно-мозкова травма легкого ступеня; нейропсихологічні тести; критичне мислення; когнітивна дисфункція; реабілітація

УДК 616.832-002.4:616.89-008.19-008.441.1]-036-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148>

Лафаренко М.Я.

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

Оцінка депресії та тривоги у хворих на розсіяний склероз залежно від тяжкості захворювання за шкалою EDSS

Резюме. Актуальність. Проведене дослідження спрямоване на аналіз впливу ступеня тяжкості розсіяного склерозу (РС) за шкалою EDSS на фізичний і психоемоційний стан хворих, зокрема на рівень депресії, тривоги та самооцінки стану здоров'я. **Мета:** визначення особливостей психоемоційного та фізичного стану хворих на РС залежно від ступеня тяжкості захворювання за шкалою EDSS із застосуванням стандартизованих шкал оцінки депресії та тривоги. **Матеріали та методи.** Досліджено 103 хворі із вірогідним діагнозом РС, розподілених на три групи залежно від ступеня тяжкості за шкалою EDSS: легкий ($n = 54$), середньої тяжкості ($n = 31$) та тяжкий РС ($n = 18$). Психоемоційний стан оцінювали за госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS), опитувальником депресії Бека (BDI) та анкетую PHQ-9. **Результати.** Пацієнти із легким ступенем тяжкості РС частіше оцінювали свій стан здоров'я як хороший, тоді як хворі з середнім ступенем частіше відзначали посередній стан, а хворі з тяжким ступенем — поганий стан здоров'я. Найвищі медіанні бали депресії (10,5 [7; 11] балів) та поширеність клінічно вираженої депресії (50,00 %) зафіксовані серед хворих із тяжким ступенем РС. У пацієнтів із середнім ступенем тяжкості РС частіше спостерігалася субклінічна тривога (35,48 %), що перевищує відповідні показники у хворих із легким ступенем тяжкості. Виявлено, що депресія та тривога мають різну динаміку залежно від ступеня тяжкості захворювання, причому психологічний тягар значно зростає з прогресуванням РС. **Висновки.** Результати дослідження підкреслюють необхідність врахування ступеня тяжкості РС у контексті фізичного та психоемоційного стану хворих на РС. Дані свідчать про потребу у впровадженні комплексних підходів до лікування, які включають не лише медичні втручання, а й психосоціальну підтримку, спрямовану на зменшення депресії, тривоги та втоми. Отримані висновки створюють основу для подальших досліджень, спрямованих на вдосконалення індивідуалізованих стратегій терапії РС.

Ключові слова: розсіяний склероз; депресія; тривога; шкала депресії Бека; госпітальна шкала тривоги і депресії; розширена шкала інвалідності (Expanded Disability Status Scale)

Вступ

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне демієлінізуюче автоімунне захворювання центральної нервової системи, яке супроводжується порушеннями фізичних, когнітивних, емоційних і соціальних функцій [1]. Одним із ключових викликів у веденні пацієнтів із РС є значна поширеність нейропсихологічних симптомів, таких як депресія, тривога та когнітивні порушення. Ці

стани часто залишаються недооціненими у клінічній практиці, незважаючи на їхній істотний вплив на перебіг хвороби та результати лікування [2, 3].

Депресія як один із найпоширеніших психоемоційних розладів серед хворих на РС зустрічається у 3–10 разів частіше, ніж у загальній популяції [4]. Вона не лише має серйозну коморбідність, але й є фактором, який негативно впливає на когнітивну функцію, фізич-

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Лафаренко Майя Ярославівна, лікар-невролог, аспірант кафедри неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: mayalafarenko@gmail.com; тел.: +380 (50) 512-53-08

For correspondence: Maya Lafarenko, PhD student of neurology department, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: mayalafarenko@gmail.com; phone: +380 (50) 512-53-08

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

ний стан і соціальну адаптацію хворих [5]. Цей стан часто супроводжується втомою, болем та тривожністю, що створює мультифакторний тягар для хворих і ускладнює процес їх реабілітації та лікування [4, 6]. Крім того, депресія асоціюється зі збільшеним ризиком самогубства, що становить значну медико-соціальну проблему [7]. Проте, як свідчать дослідження, динаміка депресії та втоми не завжди корелює, що вказує на необхідність комплексного підходу до їх вивчення [8].

Оцінка функціонального стану хворих на РС за допомогою шкали розширеного статусу інвалідності (Expanded Disability Status Scale, EDSS) залишається стандартом у моніторингу перебігу захворювання. EDSS дозволяє класифікувати хворих за рівнем інвалідизації, починаючи від нормального стану (0 балів) і закінчуючи смертельним наслідком (10 балів) [9]. Однак основний акцент шкали на фізичних факторах інвалідності залишає поза увагою психологічні та когнітивні аспекти, які є невід'ємною частиною загального стану хворих на РС. Водночас зростання кількості даних свідчить про тісний взаємозв'язок між рівнем інвалідизації за шкалою EDSS та нейропсихологічними симптомами, такими як депресія і тривога [10].

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на кафедрі неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та у Львівському обласному науковому центрі розсіяного склерозу, розташованому на базі неврологічного відділення комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня».

До участі в дослідженні залучали хворих із підтвердженим діагнозом РС, який встановлювався відповідно до критеріїв Макдональда (2017). Для оцінки ступеня інвалідизації використовувалася розширена шкала EDSS.

Включення учасників у дослідження здійснювалося за такими критеріями: вік від 18 до 69 років, відсутність серйозних гострих або хронічних супутніх захворювань (ВІЛ-інфекції, туберкульозу, онкологічних процесів), відсутність прийому хіміотерапевтичних препаратів або цитостатиків протягом останніх шести місяців, надання письмової згоди на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: серйозні супутні патології, вихід за вікові межі (молодше 18 або старше 70 років), відмова надати письмову згоду.

Загалом до роботи було залучено 103 хворі на РС. Середній вік учасників становив 39 років, а міжквартильний розмах [Q1; Q3] — від 32 до 48 років.

Застосовували госпітальну шкалу тривоги та депресії (HADS), шкалу депресії Бека (BDI) та анкету PHQ-9, яка оцінює зацікавленість у повсякденних справах, настрій і наявність негативних думок.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS v.27. Категоріальні змінні подавали у вигляді абсолютних значень і часток, для їх аналізу застосовували χ^2 -критерій Пірсона (з поправ-

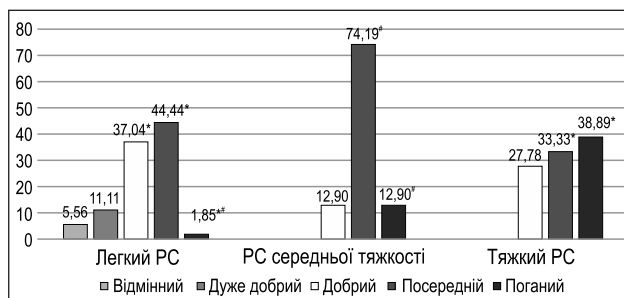


Рисунок 1. Загальна оцінка стану здоров'я у хворих на РС за тяжкістю (бали за шкалою EDSS, %)

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з відповідними показниками хворих з РС середньої тяжкості;
— $p < 0,05$ порівняно з відповідними показниками хворих з РС тяжкої форми.

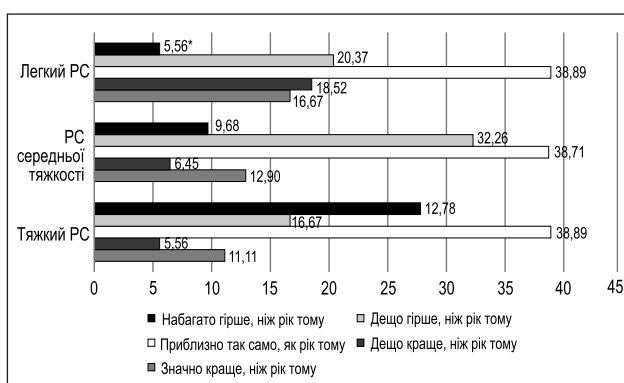


Рисунок 2. Оцінка стану здоров'я хворих на РС за тяжкістю за шкалою EDSS порівняно з минулим роком (%)

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з відповідними показниками хворих з тяжкою формою РС.

кою Йетса за необхідності). Кількісні змінні оцінювали як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (для даних із нормальним розподілом) або як медіану [Q1; Q3] (для ненормально розподілених даних). Для порівняння використовували критерії Манна — Уїтні або Краскела — Уолліса. Для оцінки ризику депресивних станів розраховували відношення шансів (OR) у межах 95% довірчого інтервалу (CI).

Результати

На рис. 1 наведено аналіз самооцінки стану здоров'я хворих на РС.

За ступенем тяжкості за шкалою EDSS хворих було розподілено на 3 групи: легкий РС ($n = 54$), РС середньої тяжкості ($n = 31$) та тяжкий РС ($n = 18$).

Аналіз встановив, що більшість хворих із легким ступенем РС оцінює свій стан здоров'я як хороший. Водночас 44,44 % (31,54–57,74 %) пацієнтів із цієї групи повідомили про посередній стан здоров'я, що статистично значуще ($p = 0,01$) порівняно з хворими із середньою тяжкістю РС. Лише 1,85 % (0–7,11 %) хворих на РС із легким ступенем зазначили, що їхній стан здоров'я є поганим, що також було статистично значущим ($p < 0,05$) порівняно з іншими групами. Хворі із се-

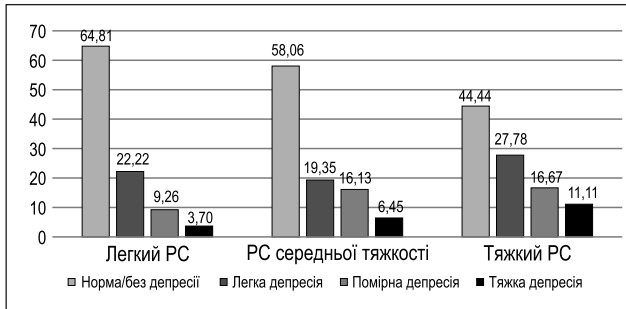


Рисунок 3. Поширеність депресії за опитувальником Бека у хворих на РС із різною тяжкістю за шкалою EDSS (%)

редньою тяжкістю РС здебільшого зазначали, що їхній стан здоров'я є посереднім — 74,19 % (57,62–87,80 %), що було статистично значущим ($p < 0,05$) порівняно з іншими групами. Хворі на РС тяжкого ступеня найчастіше оцінювали свій стан як поганий — 38,89 % (18,32–61,78 %), і ця відмінність також була статистично значущою ($p < 0,05$).

На рис. 2 подано порівняння самооцінки стану здоров'я за минулий рік і на момент опитування серед хворих із різними ступенями тяжкості РС.

При аналізі змін стану здоров'я за останній рік серед досліджуваних груп виявлено, що кожний п'ятий хворий із легким ступенем тяжкості РС, тобто 20,37 % (10,80–32,03 %), відзначав погіршення стану порівняно з минулим роком. У групі середнього ступеня тяжкості цей показник становив практично третину хворих — 32,26 % (17,23–49,46 %), тоді як у групі з тяжким ступенем РС погіршення спостерігалось у кожного шостого учасника дослідження — 16,67 % (3,55–36,77 %).

Статистично значущих відмінностей між групами виявлено не було ($p > 0,05$). Хворі з тяжким ступенем РС вірогідно частіше повідомляли про значне погіршення свого стану здоров'я порівняно з попереднім роком — 27,78 % (10,14–50,07 %), що було статистично значущим ($p = 0,01$) порівняно з хворими із легким ступенем тяжкості.

На основі проведеної оцінки психоемоційного стану хворих на РС із різними ступенями тяжкості перебігу РС було встановлено, що поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності найчастіше зустрічалися у хворих із тяжким ступенем перебігу РС — 16,67 % (3,55–36,77 %) — у порівнянні з 3,70 % (0,36–10,32 %) у групі хворих із легким ступенем та 6,45 % (0,65–17,59 %) у групі хворих із середнім ступенем тяжкості ($p > 0,05$). Хворі з легким ступенем тяжкості вірогідно частіше повідомляли про відсутність поганого настрою, пригніченості або відчуття безпорадності — 42,59 % (29,82–55,89 %), що значно перевищувало показник у групі хворих із тяжким ступенем РС — 16,67 % (3,55–36,77 %) ($p = 0,047$).

Негативні думки про себе, як-от відчуття розчарування чи невиправдання сподівань родини, майже щодня виникали у 22,22 % (6,60–43,66 %) хворих із тяжким ступенем РС, що було вірогідно частіше, ніж у хворих із легким ступенем — 5,56 % (1,09–13,16 %) ($p = 0,04$) та із середнім ступенем тяжкості — 3,23 % (0–12,19 %) ($p = 0,03$).

Суїцидальні думки, які включали роздуми про смерть чи заподіяння собі шкоди більше половини часу, спостерігалися лише у двох хворих: одного з легким ступенем тяжкості — 1,85 % (0–7,11 %) та одного з тяжким ступенем РС — 5,56 % (0–20,42 %). Кілька

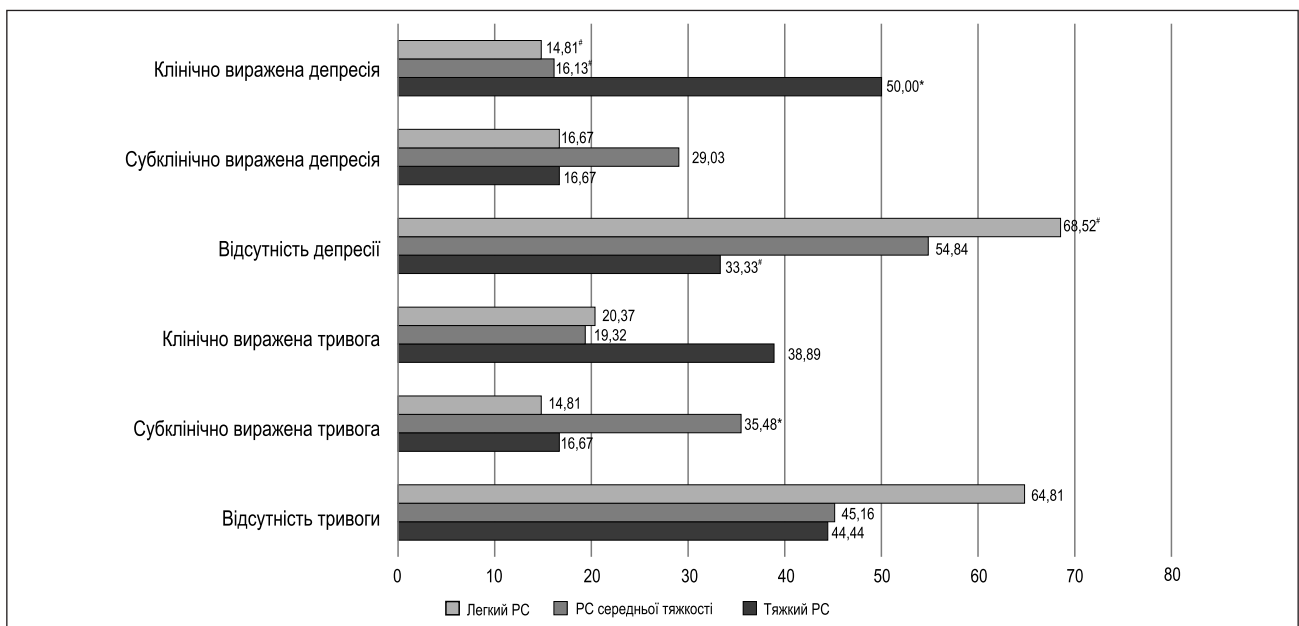


Рисунок 4. Поширеність тривоги та депресії за госпітальною шкалою тривоги і депресії у хворих на РС з різною тяжкістю захворювання за шкалою EDSS (%)

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з відповідними показниками хворих із легкою формою РС; # — $p < 0,05$ порівняно з відповідними показниками хворих із тяжкою формою РС

днів на місяць такі думки фіксувалися у 12,96 % (5,42–23,13 %) хворих із легким ступенем тяжкості, у 16,13 % (5,52–30,89 %) хворих із середнім ступенем та у 11,11 % (1,18–29,20 %) хворих із тяжким ступенем РС ($p > 0,05$).

На рис. 3 наведені дані щодо поширеності депресії за шкалою Бека у групах хворих із різною тяжкістю за шкалою EDSS.

Проведене дослідження не виявило суттєвих відмінностей у медіанних балах депресії між групами: 11 [6; 16] балів у хворих із легким ступенем тяжкості РС, 11 [8,5; 18,5] балів у хворих із середнім ступенем та 14 [11; 19,8] балів у хворих із тяжким ступенем ($p > 0,05$). Однак тяжка депресія спостерігалася найчастіше у хворих із тяжким ступенем РС — 11,11 % (1,18–29,20 %), тоді як у хворих із легким перебігом захворювання вона реєструвалася рідше: 3,70 % (0,36–10,32 %) у групі легкого ступеня та 6,45 % (0,65–17,59 %) у групі середнього ступеня ($p > 0,05$) тяжкості РС.

На рис. 4 наведено результати оцінки тривоги за госпітальною шкалою тривоги та депресії у групах хворих на РС із різним ступенем тяжкості за шкалою EDSS.

Отримані дані показали, що медіанні бали тривоги суттєво не відрізнялися між групами та становили 6 [4,3; 9,8] балів у хворих із легким ступенем тяжкості, 8 [5; 10] балів у хворих із середнім ступенем та 8 [4,5; 11,8] балів у хворих із тяжким ступенем РС ($p > 0,05$). Однак субклінічно виражена тривога вірогідно частіше спостерігалася у хворих із середнім ступенем тяжкості порівняно з хворими із легким ступенем РС: 35,48 % (19,88–52,87 %) проти 14,81 % (6,70–25,42 %) відповідно ($p = 0,03$). Половина хворих із тяжким ступенем РС — 50,00 % (27,71–72,29 %) — мала клінічно виражену депресію, що було вірогідно більше порівняно з іншими групами: 14,81 % (6,70–25,42 %) у хворих із легким ступенем тяжкості ($p = 0,002$) та 16,13 % (5,52–30,89 %) у хворих із середнім ступенем тяжкості РС ($p = 0,01$).

На рис. 5 наведено залежність рівня депресії від ступеня тяжкості у хворих на РС ($p = 0,002$ за критерієм Краскела — Уолліса).

Результати свідчать про те, що вірогідно найвищі медіанні бали депресії спостерігалися у хворих із тяжким ступенем РС — 10,5 [7; 11] балів, тоді як найнижчі значення були у хворих із легким ступенем тяжкості — 5 [2; 9] балів, а також у хворих із середнім ступенем тяжкості — 7 [4; 9] балів ($p < 0,05$).

Обговорення

Результати проведеного дослідження демонструють виражений вплив ступеня тяжкості РС на суб'єктивне сприйняття стану здоров'я, рівень депресії та тривоги, а також на психоемоційний стан загалом, добре корелюють із даними інших дослідників. Результати опублікованих досліджень свідчать про те, що використання окремих шкал або субшкал для оцінки депресії та втоми може покращити точність результатів. У нашому дослідженні використовувалися стандартизовані шкали, які забезпечують чітке розмежування симптомів депресії та тривоги. Це важливо, оскільки перекриття показників

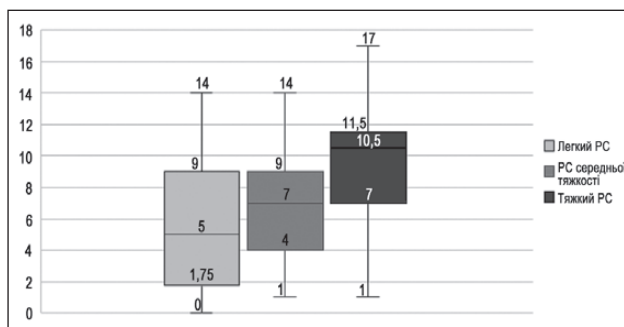


Рисунок 5. Медіанні значення депресії за госпітальною шкалою тривоги і депресії у хворих на РС з різною тяжкістю захворювання за шкалою EDSS (бали)

у різних шкалах може ускладнювати інтерпретацію результатів [8].

Стан здоров'я хворих на РС із різними ступенями тяжкості за шкалою EDSS демонструє чітку залежність від прогресування хвороби. Більшість хворих із легким ступенем РС оцінює свій стан як хороший, тоді як у хворих із тяжким ступенем частіше спостерігається негативна самооцінка здоров'я. Такі спостереження відповідають даним про те, що ступінь інвалідизації за шкалою EDSS суттєво впливає на якість життя та функціональний статус пацієнтів [11]. У нашому дослідженні найвищі медіанні бали депресії та найвища поширеність клінічно вираженої депресії спостерігалися у групі хворих із тяжким ступенем тяжкості за шкалою EDSS, що відповідає висновкам попередніх досліджень про зв'язок між інвалідизацією та депресивними розладами [12].

Депресія та тривога часто супроводжують хворих на РС і можуть мати різний рівень вираженості залежно від ступеня тяжкості захворювання [8]. Негативний психоемоційний вплив прогресування РС підтверджується даними про те, що депресія, тривога та стрес є поширеними факторами, які підвищують ризик загострень хвороби та значно ускладнюють лікування [13]. У нашому дослідженні тяжка депресія значно частіше діагностувалася у хворих із тяжким ступенем РС, що узгоджується з результатами McKay et al. [14], які свідчать про зв'язок між прогресуванням інвалідизації та психоемоційними розладами.

Крім того, психологічні проблеми, такі як відчуття безпорадності, негативні думки про себе та суїцидальні думки, є частими серед хворих із тяжким ступенем РС. Ці результати узгоджуються з висновками Feinstein and Pavisian [12], які описали зв'язок між психічними розладами, соціальною ізоляцією та ризиком самогубства у хворих на РС.

Підвищення рівня субклінічної тривоги серед хворих із середнім ступенем тяжкості може бути пов'язане із соціальними та психоемоційними змінами, які виникають на початкових етапах інвалідизації. Це відображає складність психологічного адаптування до хронічного прогресуючого захворювання, що також підкреслюється в роботі Murphy et al. [15], які акцентують

ють увагу на песимістичному ставленні до майбутнього серед хворих на РС.

Таким чином, отримані результати свідчать про необхідність комплексного підходу до лікування РС, який включає медичну, психологічну та соціальну підтримку. Такий підхід може знизити тягар захворювання, зменшити ризик депресії та тривоги, а також покращити загальну якість життя у хворих на РС [10]. Зважаючи на значну поширеність депресії та тривоги серед хворих на РС, необхідно впроваджувати комплексні підходи до їх лікування. Психосоціальні втручання, спрямовані на зниження рівня депресії та тривоги, можуть позитивно позначитися на якості життя хворих і зменшити прояви РС [16]. Крім того, тривала психологічна підтримка може допомогти пацієнтам краще адаптуватися та зменшити ризик соціальної ізоляції.

Висновки

Проведений нами аналіз підтвердив вплив ступеня тяжкості у хворих на РС за шкалою EDSS на їх фізичний та психоемоційний стан. Отримані дані також вказують на важливість інтеграції психологічної та соціальної підтримки в програми допомоги хворим на РС, особливо на етапах прогресування захворювання. Подальше вивчення взаємозв'язку між депресією, тривогою та прогресуванням РС є важливим для розробки мультидисциплінарного підходу, спрямованого на зниження психологічного тягара та підвищення якості життя пацієнтів.

Етичні норми. Дослідження було організоване з дотриманням усіх етичних норм, рекомендованих інституційними та національними комітетами з етики, а також положень Гельсінської декларації 1964 року з урахуванням її подальших поправок і отримало офіційне схвалення від комісії з етики наукових досліджень, експериментальних розробок та наукових робіт Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 12 від 20 листопада 2023 року).

Інформована згода. Від кожного пацієнта отримано інформовану згоду.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана відповідно до плану наукових досліджень кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення перспективних біологічних, генетичних та нейрорадіологічних маркерів клінічного перебігу розсіяного склерозу», номер державної реєстрації 0122U202000, та не мала спонсорської підтримки.

Список літератури

1. Nehrych TI, Bozhenko NL, Bozhenko MI. The influence of intensity and neuropathic component of pain syndrome on the quality of life in patients with multiple sclerosis. *Zaporozhye Medical Journal*. 2021;23(5):628-35. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.20601 [in Ukrainian].

2. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clinical management, MRI, and therapeutic avenues*. *Lancet Neurol*. 2020;19:860-71. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5.

3. Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Depressive symptoms, anxiety, and cognitive impairment. *Emerging evidence in multiple sclerosis*. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):264. doi: 10.1038/s41398-023-02555-7.

4. Valentine TR, Alschuler KN, Ehde DM, Kratz AL. Prevalence, co-occurrence, and trajectories of pain, fatigue, depression, and anxiety in the year following multiple sclerosis diagnosis. *Mult Scler J*. 2022;28(4):620-31. doi: 10.1177/13524585211023352.

5. Marrie RA, Patten SB, Berrigan LI, Tremlett H, Wolfson C, Warren S. Diagnoses of depression and anxiety versus current symptoms and quality of life in multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2018;20:76-84. doi: 10.7224/1537-2073.2016-110.

6. Høgestøl EA, Nygaard GO, Alnæs D, Beyer MK, Westlye LT, Harbo HF. Symptoms of fatigue and depression are reflected in altered default mode network connectivity in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0210375. doi: 10.1371/journal.pone.0210375.

7. Wu L, Huang M, Zhou F, Zeng X, Gong H. Distributed causality in resting-state network connectivity in the acute and remitting phases of relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurosci*. 2020;21(1):1-10. doi: 10.1186/s12868-020-00590-4.

8. Hildebrandt H, Eling P. Comments on energy conservation treatments for MS-related fatigue and a new proposal. *J Neurol Sci*. 2024;461:123040. doi: 10.1016/j.jns.2024.123040.

9. Krieger SC, Antoine A, Sumowski JF. EDSS 0 is not normal: Multiple sclerosis disease burden below the clinical threshold. *Mult Scler J*. 2022;28(14):2299-303. doi: 10.1177/13524585221108297.

10. Mohaghegh F, Moghaddasi M, Eslami M, Dadfar M, Lester D. Disability and its association with psychological factors in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;49:102733. doi: 10.1016/j.msard.2020.102733.

11. Hosseinzadeh A, Baneshi MR, Sedighi B, Kermanchi J, Haghdoust AA. Incidence of multiple sclerosis in Iran: A nationwide, population-based study. *Public Health*. 2019;175:138-44. doi: 10.1016/j.puhe.2019.07.013.

12. Feinstein A, Pavisian B. Multiple sclerosis and suicide. *Mult Scler*. 2017 Jun;23(7):923-7. doi: 10.1177/1352458517702553.

13. Saadat P, Hojjati S, Naghshineh H, Ahmadi A, Alizadeh Khatir A. Effects of exercise on the therapeutic and rehabilitation process of patients with multiple sclerosis: A narrative review. *J Evol Med Dent Sci*. 2019;8(35):2924-8. doi: 10.14260/jemds/2019/635.

14. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, Zhang T, Patten SB, Kastrukoff L, et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 Apr 10;90(15):e1316-23. doi: 10.1212/WNL.0000000000005302.

15. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, McDonald C, Calabresi PA, Ahmed MA, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):697-708. doi: 10.1136/jnnp-2016-315367.

16. Ron MA. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *BJPsych Adv*. 2018;24(3):178-87. doi: 10.1192/bja.2017.19.

Отримано/Received 13.12.2024

Рецензовано/Revised 03.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2025

Information about author

Maya Lafarenko, PhD student of neurology department, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: mayalafarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-1705-4021>

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

Information about funding. Information about funding. The work was carried out in accordance with the scientific research plan of the Department of Neurology of the Danylo Halytskyi Lviv National Medical University "Study of promising biological, genetic and neuroradiological markers of the clinical course of multiple sclerosis", state registration number 0122U202000, and had no sponsor support.

M. Ya. Lafarenko

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS

Abstract. Background. The study was aimed at analyzing the impact of multiple sclerosis (MS) severity according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS) on the physical and psycho-emotional state of patients, in particular on the level of depression, anxiety and self-assessment of health status. Objective: to determine the features of the psycho-emotional and physical state of patients with MS depending on disease severity on the EDSS and using standardized depression and anxiety assessment scales. **Materials and methods.** The cohort comprised 103 individuals with a confirmed MS diagnosis, categorized into three groups based on EDSS-assessed severity: mild ($n = 54$), moderate ($n = 31$), and severe ($n = 18$). Psychological state was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Beck Depression Inventory, and the Patient Health Questionnaire-9. **Results.** Patients with mild MS predominantly rated their health as good, whereas those with moderate MS frequently reported a fair condition, and individuals with severe MS commonly identified their health as poor. Notably, the

highest median depression scores (10.5 [7; 11] points) and prevalence of clinically significant depression (50.00 %) were observed in the severe MS group. Subclinical anxiety was disproportionately prevalent among patients with moderate MS (35.48 %) compared to those with mild MS (14.81 %). The analysis revealed distinct trajectories for depression and anxiety depending on disease severity, with psychological distress intensifying in tandem with MS progression. **Conclusions.** The findings underscore the critical necessity of integrating MS severity into holistic assessments of physical and psycho-emotional health. The data advocate for comprehensive treatment paradigms encompassing both medical interventions and targeted psychosocial support to ameliorate depression, anxiety, and fatigue. These insights establish a framework for advancing personalized therapeutic strategies in MS management.

Keywords: multiple sclerosis; depression; anxiety; Beck Depression Inventory; Hospital Anxiety and Depression Scale; Expanded Disability Status Scale

УДК 617.599-009.78-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1149>Тріщинська М.А.¹, Ханенко Н.В.¹, Бігун І.Ю.^{1,2}, Інгула Н.І.², Антюк В.М.², Барна І.Б.²,
Борисова В.А.², Невгад Ю.В.², Романенко І.П.², Шеремет А.Є.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²КНП «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна

Оцінка клінічної ефективності та переносимості оригінального та генеричного еторикоксибу у пацієнтів з болем у нижній частині спини

Резюме. Актуальність. Біль у спині є однією з найбільш поширених скарг серед дорослого населення будь-якого віку та соціально-економічного статусу. За даними ВООЗ, до 80 % людей стикаються з цим станом хоча б раз у своєму житті. Найбільш поширеною локалізацією болю є нижня частина спини (low back pain).

Мета: проаналізувати взаємозв'язки між ефективністю, ступенем полегшення симптомів та динамікою гострого неспецифічного механічного больового синдрому в нижній частині спини у пацієнтів з дегенеративними захворюваннями хребта залежно від вибраного лікування оригінальним або генеричним нестероїдним протизапальним препаратом. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 60 осіб з гострим больовим синдромом в нижній частині спини на фоні дегенеративних захворювань хребта, в тому числі спондилозу, остеоартрозу хребта, наявності гриж дисків, стенозу хребтового каналу, порушення статички хребта, які зверталися за амбулаторною та стаціонарною допомогою до невролога. Усі пацієнти випадковим чином (кожний другий) були розподілені на дві групи для лікування оригінальним чи генеричним еторикоксибом — нестероїдним протизапальним препаратом, що селективно блокує ЦОГ-2. **Результати.** Оцінка вираженості больового синдрому в нижній частині спини за візуальною аналоговою шкалою свідчить про те, що пацієнти обох груп на момент початку дослідження статистично значущо не різнилися за цим показником. На 7-й день лікування різниця між групами була статистично не значуща, але на 14-й день зниження болю в групі 1 було суттєво більшим — до рівня 5 балів проти зниження до рівня 20 балів у групі 2 ($p < 0,001$). Оцінка динаміки вираженості нейропатичного компонента болю за опитувальником painDETECT свідчить про те, що на початковому етапі групи мали статистично значущу різницю за рахунок більш вираженої (вищої) оцінки в групі 1 — 15 балів проти 11,5 бала у групі 2. На 7-й і 14-й день різниця між групами була статистично не значуща (групи були співставні), але на 14-й день зниження болю в групі 1 було дещо більш суттєвим — до рівня 2 балів проти зниження до рівня 3 балів у групі 2. Динаміка показника painDETECT була статистично значущою в обох групах ($p < 0,001$) з 0-го до 14-го дня лікування. Не було виявлено суттєвої різниці між пацієнтами груп за ознаками центральної сенситизації (відповідно до оцінки за опитувальником з центральної сенситизації) в окремі періоди спостереження (групи співставні). Проте у групі 2 показник сенситизації залишався практично незмінним за період дослідження, а в групі 1 спостерігалось поступове зниження показника, різниця якого за період з 0-го до 14-го дня досягла статистичної значимості ($p = 0,029$) — з 22 до 17,5 бала. **Висновки.** Вибір оригінального еторикоксибу в дозі 90 мг для застосування протягом 14 днів вірогідно і прогнозовано мав кращу ефективність та переносимість відносно генеричної молекули.

Ключові слова: біль у нижній частині спини; дегенеративні зміни в хребті; гострий біль; неспецифічний механічний больовий синдром; ноцицептивний біль; нейропатичний біль; нестероїдний протизапальний засіб; оригінальний еторикоксиб; генеричний еторикоксиб

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Тріщинська Марина Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, в.о. завідувача кафедри неврології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: docmarina99@gmail.com; тел.: +380 (67) 749-52-57

For correspondence: Maryna A. Trishchynska, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Head of the Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; phone: +380 (67) 749-52-57

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

Вступ

Біль у спині є однією з найбільш поширених скарг серед дорослого населення будь-якого віку та соціально-економічного статусу. За даними ВООЗ, до 80 % людей стикаються з цим станом хоча б раз у своєму житті [1]. Найбільш поширеною локалізацією болю є попереки, точніше нижня частина спини (БНЧС, low back pain), що описується як біль між нижнім краєм ребер і складками сідниць [2]. Біль у попереку є основною причиною інвалідності в усьому світі [3]. Люди частіше залишають роботу через біль у попереку, ніж через цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, новоутворення, бронхіальну астму, серцеві і захворювання органів дихання разом [4].

У 2020 році біль у попереку торкнувся 619 мільйонів людей у всьому світі, і, за оцінками, кількість випадків зросте до 843 мільйонів до 2050 року переважно через збільшення населення та старіння [2].

БНЧС можна відчувати в будь-якому віці. Поширеність зростає з віком до 80 років, у той час як найбільша кількість випадків болю у попереку припадає на вік 50–55 років. Крім того, БНЧС частіше трапляється у жінок [5]. Біль у спині, що триває до 4 тижнів, розцінюється як гострий, а хронічний біль — той, що триває понад 12 тижнів [6].

Неспецифічний біль є найпоширенішим проявом БНЧС (близько 90 % випадків) [5], тобто біль не пов'язаний з відомими інфекціями, пухлинами, системними захворюваннями, переломами або вивихами і має переважно механічний характер [7].

Незважаючи на високу поширеність, біль у попереку має загалом хороший прогноз. Більшість епізодів гострого і підгострого болю значно зменшуються протягом 6 тижнів при помірній інтенсивності болю (6 за 10-бальною шкалою; 95% ДІ від 3 до 10). Однак дві третини людей з легким боєм у спині все ще відчували симптоми через 3 місяці (67 %, 95% ДІ від 50 до 83) і через 12 місяців (65 %, 95% ДІ від 54 до 75) [4, 8].

Біль у нижній частині спини часто зумовлений наявністю певних факторів ризику, які можна поділити на чотири основні групи [9, 10]:

- індивідуальні (жіноча стать, низький рівень освіти, недостатній сон, тютюнопаління, тривале перебування за кермом);

- фізичні (тривале статичне положення спини, що може призвести до спазму м'язів нижньої частини спини, стереотипність рухів, недотримання ергономічних умов на робочих місцях, тривала робота за комп'ютером і незручна поза);

- медичні (сколіоз, недостатній фізичний розвиток, недостатня витривалість м'язів пресу та спини, нестабільність хребта, аномальна рухливість хребців);

- психологічні (високий рівень стресу, великий обсяг роботи, незадоволеність роботою, відсутність здатності впливати на робочу ситуацію, низький рівень підтримки від колег або керівників).

Серед основних причин БНЧС виділяють: 1) розтягнення м'язів або зв'язок та м'язово-тонічні синдроми; 2) дегенерацію міжхребцевого диска (протрузії,

пролапси, екструзії); 3) дегенерацію суглобів [11]. Ці структурні зміни можуть викликати такі види болю: міофасціальний біль, біль у суглобах (фасеткових або крижово-клубових), дискогенний біль, спінальний стеноз та радикалярний біль [12].

Остеоартроз хребта — це тип дегенеративного захворювання суглобів, який характеризується переважним руйнуванням хряща фасеткових суглобів. Пошкодження зв'язок та/або деструкція дисків викликає аномальне навантаження на фасеткові суглоби і є основною причиною дегенерації та асептичного запалення хряща та прилеглої кістки [13].

У результаті дегенеративних та дистрофічних змін у структурах хребта (деформація кінцевих пластинок, крайові розростання, деформація фасеткових суглобів, деформація та порушення цілісності, зниження висоти міжхребцевих дисків, форамінальний або спінальний стеноз) та постійної мікротравматизації м'яких тканин і зв'язок змінюється стабільність хребта, що підвищує ризик неправильної постави або зміщень хребців, що спричиняє дію аномальних сил і надмірне навантаження на структури хребта. Таке нерівномірне навантаження на хребет ініціює компенсаторні м'язові реакції, порушення трофіки, дегенерацію дисків і суглобів через асептичне запалення тканин з формуванням ноцицептивного больового синдрому [11, 14].

Деструктурація міжхребцевих дисків є необоротним процесом, який характеризується деградацією матриксу, втратою вологи та протеоглікану фіброзним кільцем та виходом за його межі пульпозного ядра, результатом чого є зменшення висоти та форми диска [15, 16]. Додаткові навантаження на вигини (фізіологічний лордоз), які можуть бути спричинені пошкодженням і зміщенням зв'язок, можуть призвести до протрузії диска та каскаду дегенеративних змін. Механічна напруга при вигині створює додатковий тиск на кінцеві пластинки тіл хребців та кільце диска [17], що призводить до формування грижі. Якщо грижа викликає подразнення, механічне поверхнєве стиснення або розтягнення нервового корінця або менших нервів, що оточують диск, це призводить до виділення біологічно активних речовин з розвитком запалення та відчуття болю через ноцицептивні нейронні мережі [18]. Нагадаємо, що ноцицептивний біль — це біль, що пов'язаний з активацією ноцицепторів надмірним подразненням або у відповідь на дію хімічних, механічних або термічних подразників [19].

Таким чином, гострий біль у попереку може бути результатом дегенеративних змін у фасеткових суглобах та інших структурах хребта. Він викликається грижею диска, а за рахунок постійного подразнення рецепторів через руйнування тканин та мікротравматизацію може перетворюватися на хронічний ноцицептивний біль з явищами периферичної сенситизації.

Є дані, що постійна ноцицептивна стимуляція у периферичних нервах викликає хронічне запалення, що призводить до зменшення порогу чутливості до больових стимулів на рівні дорсального ганглію, а головне — заднього рогу спинного мозку за рахунок фосфорилу-

вання протейніназ А і С, активації рецепторів TRPV1 і збільшення вироблення субстанції Р і CGRP. Саме ці зміни називаються периферичною сенситизацією і характеризуються підвищеною чутливістю до аферентних нервових стимулів, таких як тепло і дотик. Цю підвищену чутливість ще називають первинною гіпералгезією, або первинною алодинією [20].

Коли дегенеративні зміни у хребті призводять до ушкодження нервової тканини (хімічне, механічне ураження нервових корінців, дорсального ганглію, дрібних нервів, які врастають у диск), формується нейропатичний компонент больового синдрому в нижній частині спини [11]. Нейропатичний біль пов'язують з первинним ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи [21]. Ураження периферичних нервових волокон призводить до змін у функціонуванні центральної ланки нервової системи щодо реакції на різноманітні подразники, такі як механічний тиск, хімічні речовини, світло, звук, холод, тепло, стрес. Відбуваються зміни сенсорної обробки інформації в мозку, порушення функції низхідних антиноцицептивних механізмів, посилення ноцицептивних активуючих шляхів [19, 21, 22]. Іншими словами, запускаються механізми формування не тільки периферичної, але і центральної сенситизації. Слід зазначити, що, попри численні патогенетичні механізми формування гострого больового синдрому в нижній частині спини, важливим компонентом лікування больового синдрому та запобігання хронізації болю є ефективне знеболювання та протизапальна терапія. Саме тому в першій лінії терапії гострого неспецифічного механічного болю в нижній частині спини поряд з фізичними методами лікування (дозовані фізичні вправи, активний спосіб життя, уникнення постільного режиму і якомога швидше повернення до звичайної діяльності, уникнення скручування й згинання тощо) знаходяться нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [23]. Хоча не існує ґрунтовної доказової бази щодо переваг при БНЧС одних груп НПЗЗ над іншими щодо знеболювального ефекту при відносно короткочасному застосуванні, в ході клінічної діяльності нами було зроблено спостереження, що має значення те, чи використовується оригінальна молекула препарату. Саме тому нами було проведено дослідження.

Мета дослідження: проаналізувати взаємозв'язки між ефективністю, ступенем полегшення симптомів та динамікою гострого неспецифічного механічного больового синдрому в нижній частині спини у пацієнтів з дегенеративними захворюваннями хребта залежно від вибраного лікування оригінальним або генеричним нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП).

Матеріали та методи

У дослідження було включено 60 осіб з гострим больовим синдромом у нижній частині спини на фоні дегенеративних захворювань хребта, в тому числі спондиліозу, остеоартрозу хребта, наявності протрузій та екструзій міжхребцевих дисків (гриж дисків), стенозу хребтового каналу, порушення статики хребта (виправлення/посилення поперекового лордозу, сколіоз), які

зверталися за амбулаторною та стаціонарною допомогою до неврологів Київської обласної клінічної лікарні.

У дослідження було включено пацієнтів відповідно до критеріїв включення та виключення. Критерії включення: вік від 18 до 75 років, діагностований гострий неспецифічний механічний біль у нижній частині спини, що триває менше за 4 тижні та виникає не вперше на фоні хронічного дегенеративного захворювання хребта, згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: вагітні жінки, жінки у період лактації, жінки, у яких є підозра на вагітність, та жінки, які планують завагітніти у період проведення клінічного дослідження, хронічний больовий синдром, наявність «червоних прапорців» (наявність, дані в анамнезі або ознаки можливого онкологічного процесу, наявність перелому хребця, дані про тривале вживання глюкокортикостероїдів або ознаки остеопорозу, ознаки системної або локальної інфекції, синдром «кінського хвоста»), наявність серйозних супутніх захворювань, що могли вплинути на результати дослідження, стадія декомпенсації хронічних соматичних захворювань, наявність протипоказань до прийому НПЗЗ, а також пацієнти високого серцево-судинного ризику. Нейровізуалізація не була обов'язковою, але за її наявності (переважно МРТ поперекового відділу хребта) ми мали можливість більш точно встановити причину больового синдрому.

Усім пацієнтам проводилося ретельне загальноклінічне (збір і детальне вивчення анамнезу наявного і попередніх больових синдромів з уточненням провокуючих факторів, тривалості, інтенсивності болю, наявності інших скарг і симптомів, наявності попередніх обстежень та лікування; операції, травми, інші розлади опорно-рухової системи тощо; інші захворювання, такі як діабет та атеросклероз нижніх кінцівок, захворювання сечостатевої системи, алергії, поточний прийом лікарських засобів; спосіб життя та роботи: малорухливий спосіб роботи, фізична активність у вільний час, паління, вживання алкоголю й наркотиків, наявність психічних та психологічних розладів) та клініко-неврологічне обстеження (загальний неврологічний огляд, в тому числі з оцінкою рухової, рефлекторної, чутливої сфер нижніх кінцівок, виявлення ознак подразнення або стиснення нервових корінців; огляд хребта, в тому числі пальпація хребців, сідничних нервів і нижніх кінцівок (пальпація артерій, чутливих точок тощо)). У всіх пацієнтів був присутній легкий або помірний м'язово-тонічний синдром з формуванням анталгічної пози, що відображалось на статичі та динаміці пацієнта.

Усім пацієнтам пропонувалося оцінити інтенсивність больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Для більш точної характеристики використовувалася 100-бальна шкала виміру, згідно з якою 0 — відсутність болю, а 100 балів — максимально уявний біль для кожного пацієнта. У дослідження включали пацієнтів з мінімальним вихідним балом 40.

Усім обстежуваним проводилось тестування за стандартною методикою за опитувальником painDETECT (PD-Q) [24] з метою оцінки наявності не тільки ноцицептивного, але нейропатичного компонента болю,

який корелює з інтенсивнішим болем та серйознішими супутніми захворюваннями (депресія, паніка/тривога та розлади сну) та погіршенням якості життя [25]. Оскільки ці компоненти потребують різних стратегій лікування, правильна діагностика болю до та під час лікування дуже бажана. Це дає можливість оцінити не тільки ефективність лікування, що проводиться, але і спрогнозувати його ефективність та ризик хронізації больового синдрому та центральної сенситизації. PD-Q є надійним інструментом скринінгу з високою чутливістю (85 %), специфічністю (80 %) та позитивною прогностичною точністю (83 %) [24, 25]. Опитувальник складається із семи запитань, що стосуються якісних (нейропатичних) характеристик симптомів болю, які оцінюються за 5-бальною шкалою. Також опитувальник включає визначення характерного патерну болю і наявності іррадіації болю, яка сама по собі є дуже явною нейропатичною ознакою. Максимальна кількість балів, яка можлива за опитувальником, — 38. Результат від 0 до 12 балів свідчить про малу (< 15 %) імовірність нейропатичного компонента. Результат від 13 до 18 балів є невизначеним, однак не виключає наявності нейропатичного компонента болю. Результат від 19 до 38 балів є позитивним і свідчить про високу (> 90 %) ймовірність наявності нейропатичного компонента болю [24].

Опитувальник із центральної сенситизації використовувався для довершення клінічної картини, оцінки ефективності, прихильності лікування та необхідності включення в план лікування додаткових стратегій.

Для визначення наявності ознак центральної сенситизації використовувався опитувальник, який складається з двох частин. Частина А включає 25 запитань, пов'язаних з клінічними проявами центральної сенситизації. На кожне запитання можна дати один з 5 варіантів відповідей за шкалою Лайкерта: ніколи (0 балів), рідко (1 бал), іноді (2 бали), часто (3 бали) або завжди (4 бали). Центральна сенситизація вважається вираженою при результаті 40 балів і більше [26]. Частина В опитувальника не береться до уваги при підрахунку балів, проте в ній пацієнт може вказати, чи встановлювалися йому раніше діагнози (із 7 перерахованих: фіброміалгія, синдром хронічної втоми, дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, синдром подразненої кишки, мігрень або головний біль напруги, множинна хімічна чутливість і синдром неспокійних ніг) і чи були в нього 3 розлади (депресія, тривожність або панічні атаки, травма шиї), які так чи інакше пов'язані з явищами центральної сенситизації [27–29].

Задоволеність результатами лікування оцінювали за 5-бальною шкалою Лікерта як для пацієнта, так і для лікаря. Шкала Лікерта — це шкала-опитувальник, яка використовується для оцінки ставлень і думок пацієнтів. Діапазон шкали містить від класичного 1 бала за категоричне незадоволення до 5 балів за цілковите задоволення, де 3 бали — це нейтральна позиція. Отже, оцінки вище 3 свідчать про згоду, а оцінки нижче 3 — незгоду з твердженням про ефективність лікування. Заповнювалися відповідні форми про небажані прояви, побічну дію препарату за період дослідження та вжиті заходи.

Усі пацієнти випадковим чином (кожний другий) були розподілені на дві групи для лікування оригінальним чи генеричним еторикоксибом — нестероїдним протизапальним препаратом, що селективно блокує ЦОГ-2. Пацієнти основної групи отримували оригінальний еторикоксиб у дозі 90 мг на добу протягом 14 діб. Пацієнти групи порівняння отримували генеричний еторикоксиб ідентично, тобто в дозі 90 мг на добу протягом 14 діб. Додатково до медикаментозної терапії пацієнти обох груп отримували загальні рекомендації щодо стилю життя, фізичних вправ і альтернативних, тобто немедикаментозних, методів полегшення болю (аплікатори, акупунктура, масаж тощо). Під час першого візиту, а також на 7-й і 14-й день лікування проводилася оцінка пацієнтів за ВАШ, тестування за опитувальником painDETECT та опитувальником із центральної сенситизації. Задоволеність результатами лікування та наявність небажаної дії препарату оцінювали на 7-му та 14-ту добу. З огляду на тривалість лікування всі пацієнти приймали 40 мг пантопрозолу один раз на добу за 30 хвилин до сніданку.

Статистичний аналіз даних здійснювався за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Microsoft Excel та Statistica 13.0.

Усі якісні ознаки в роботі представлено у вигляді розподілу даних у відсотках з абсолютною кількістю пацієнтів (n). Для порівняння таких результатів між групами використано точний критерій Фішера (критерій χ^2 -квадрат). Усі кількісні результати представлено у вигляді оцінок за шкалами. Це порядковий тип даних, для яких було використано характеристику у вигляді медіани і міжквартильного інтервалу — Me (25–75 %). Для статистичної оцінки вірогідності різниці між групами для таких показників використано критерій Манна — Уїтні.

Результати

У дослідженні взяли участь 60 осіб віком від 30 до 60 років із неспецифічним механічним болем у нижній частині спини на фоні дегенеративних змін у хребті та відсутності даних про «червоні прапорці», які були випадковим чином розділені на 2 групи.

Групи були порівнянні за статевим і віковим складом пацієнтів, різниця між групами була статистично не значуща. Середній вік пацієнтів групи 1 становив $45,7 \pm 14,0$ року, групи 2 — $42,6 \pm 12,7$ року ($p = 0,360$) (табл. 1).

Зміни в неврологічному статусі відповідали діагнозу (пожвавлення окремих сухожилкових рефлексів, транзиторне зниження сили окремих груп м'язів, сегментарні порушення чутливості (ноцицептивні та нейропатичні симптоми), симптоми натягу, обмеження рухів, м'язово-тонічний синдром з формуванням анталгічної форми), але не відображались на якості життя пацієнта. Основне значення для функціонування через несуттєві функціональні порушення в неврологічному статусі мав біль. Отже, насамперед під час дослідження оцінювалась динаміка больового синдрому.

Оцінка вираженості больового синдрому в нижній частині спини за ВАШ свідчить про те, що пацієнти обох груп на момент початку дослідження статистично значущо не різнилися за цим показником (іншими словами, групи були співставні). На 7-й день лікування різниця між групами була статистично не значуща (групи залишались співставними), але на 14-й день зниження болю в групі 1 було суттєво більшим — до рівня 5 балів — порівняно зі зниженням до рівня 20 балів у групі 2 ($p < 0,001$) (рис. 1).

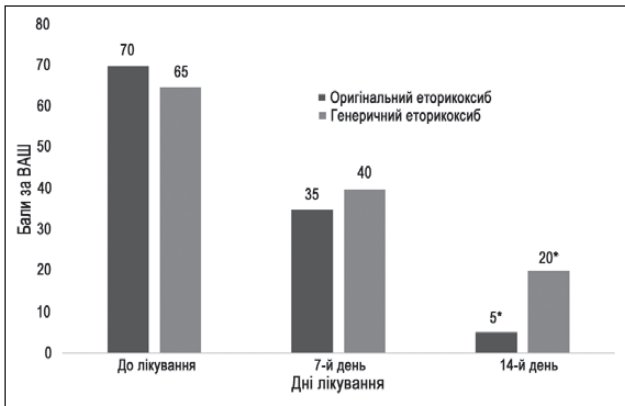


Рисунок 1. Візуальна характеристика больового синдрому, оцінена за ВАШ у динаміці в групах 1 та 2

Примітка: * — статистично значуща різниця ($p < 0,001$) між пацієнтами групи 1 та 2 за оцінкою за ВАШ.

Динаміка показника за ВАШ є статистично значущою в обох групах ($p < 0,001$) з 0-го до 14-го дня лікування, та в цілому клінічний ефект був вищий в групі 1 (табл. 2).

Незважаючи на відсутність доказів безпосереднього впливу нестероїдних протизапальних засобів на нейропатичний компонент болю в спині за наявності корінцевого синдрому та явищ периферичної і центральної сенситизації, на практиці вони часто використовуються, тому в ході дослідження проводилась їх оцінка. Було зроблене припущення, що адекватне знеболювання в гострому періоді та потужний протизапальний вплив може знизити ризик периферичної та центральної сенситизації через зменшення кількості під- та надпорогових імпульсів з пошкоджених тканин (як хрящів, зв'язок, м'язів, кісток, так і рецепторів та нервів) у процесі запалення.

Оцінка динаміки вираженості нейропатичного компонента болю за опитувальником painDETECT свідчить про те, що на початковому етапі групи мали статистично значущу різницю за рахунок більш вираженої (вищої) оцінки в групі 1 — 15 балів проти 11,5 бала в групі 2. На 7-й і 14-й день різниця між групами була статистично не значуща (групи були співставні), але на 14-й день зниження болю в групі 1 було дещо більш суттєвим — до рівня 2 балів проти зниження до рівня 3 балів у групі 2. Динаміка показника painDETECT була статистично значущою в обох групах ($p < 0,001$) з 0-го до 14-го дня лікування (табл. 3).

Таблиця 1. Загальна характеристика досліджуваних групи 1 та 2

Характеристики	Параметри	Група 1 (N = 30)	Група 2 (N = 30)	p-value
Жінки	n (%)	16 (53,3)	13 (43,3)	0,440 (1)
Чоловіки	n (%)	14 (46,7)	17 (56,7)	
Вік (роки)	Me (25–75 %)	46,0 (36,0–52,0)	39,0 (32,0–53,0)	0,430 (2)
	M (SD)	45,7 (14,0)	42,6 (12,7)	0,360

Примітки: Me (25–75 %) — медіана і міжквартильний інтервал; M (SD) — середня арифметична і стандартне відхилення; p (1) — оцінка вірогідності різниці між групами за точним критерієм Фішера; p (2) — оцінка за критерієм Манна — Уїтні.

Таблиця 2. Динаміка показника за ВАШ у досліджуваних групи 1 та 2

Показники	Параметри	Група 1 (N = 30)	Група 2 (N = 30)	p-value
ВАШ (0-й день)	Me (25–75 %)	70,0 (60,0–80,0)	65,0 (60,0–75,0)	0,21 (1)
ВАШ (7-й день)	Me (25–75 %)	35,0 (30,0–40,0)	40,0 (30,0–50,0)	0,082 (1)
ВАШ (14-й день)	Me (25–75 %)	5,0 (0,0–10,0)	20,0 (10,0–23,0)	< 0,001* (1)
P (Wilcoxon) (0–7-й день)		< 0,001*	< 0,001*	
P (Wilcoxon) (7–14-й день)		< 0,001*	< 0,001*	
P (Wilcoxon) (0–14-й день)		< 0,001*	< 0,001*	

Примітки: тут і в табл. 3–5: Me (25–75 %) — медіана і міжквартильний інтервал; p (1) — оцінка за критерієм Манна — Уїтні; P (Wilcoxon) — оцінка вірогідності різниці показника в динаміці на 0, 7, 14-й день; * — статистично значуща різниця.

Не було виявлено суттєвої різниці між пацієнтами груп за ознаками центральної сенситизації (відповідно до оцінки за опитувальником з центральної сенситизації) в окремі періоди спостереження (групи співставні). Проте в групі 2 показник сенситизації залишався практично незмінним за період дослідження, а в групі 1 спостерігалось поступове зниження показника, різниця якого за період з 0-го до 14-го дня досягла статистичної значущості ($p = 0,029$) — з 22 до 17,5 бала.

У результаті оцінки задоволеності лікуванням за шкалою Лікерта, за якою респондентами були не тільки пацієнти, але і лікуючі лікарі, було виявлено, що задоволеність результатами лікування пацієнтів груп статистично значуще відрізнялася протягом усього дослідження,

тобто як на 7-й, так і на 14-й день. Вищі оцінки виявилися в групі 1 (табл. 5).

Прийом НПЗЗ пов'язаний з розвитком низки небажаних ефектів, ризик виникнення яких прямо залежить від тривалості прийому та дози препарату. Для зменшення ризику розвитку побічних явищ з боку ШКТ та збереження прихильності пацієнтів до лікування нами був запропонований пацієнтам прийом запобіжної терапії — пантопразол 40 мг протягом 14 діб.

Протягом дослідження не було підтверджено серйозних побічних реакцій, які призводили до припинення участі хворого в дослідженні, та інших негативних наслідків. У 26 % пацієнтів групи 1 і 50 % обстежених групи 2 реєстрували побічні реакції, що проявлялись у

Таблиця 3. Оцінка динаміки вираженості нейропатичного компонента болю за опитувальником *rainDETECT* у пацієнтів груп 1 та 2

Оцінка за шкалою <i>rainDETECT</i>	Параметри	Група 1 (N = 30)	Група 2 (N = 30)	p-value
0-й день	Me (25–75 %)	15,0 (10,0–21,0)	11,5 (6,0–16,0)	0,034* (1)
7-й день	Me (25–75 %)	7,0 (5,0–10,0)	6,0 (3,0–9,0)	0,500 (1)
14-й день	Me (25–75 %)	2,0 (0,0–4,0)	3,0 (1,0–5,0)	0,220 (1)
P (Wilcoxon) 0–7-й день	–	< 0,001*	< 0,001*	
P (Wilcoxon) 7–14-й день	–	< 0,001*	< 0,001*	
P (Wilcoxon) 0–14-й день	–	< 0,001*	< 0,001*	

Таблиця 4. Оцінка динаміки вираженості ознак центральної сенситизації у пацієнтів груп дослідження

Бал за опитувальником з центральної сенситизації	Параметри	Група 1 (N = 30)	Група 2 (N = 30)	p-value
0-й день	Me (25–75 %)	22,0 (18,0–38,0)	23,5 (18,0–31,0)	0,910 (1)
7-й день	Me (25–75 %)	19,5 (15,0–35,0)	21,5 (16,0–30,0)	0,344 (1)
14-й день	Me (25–75 %)	17,5 (12,0–21,0)	23,0 (17,0–29,0)	0,081 (1)
P (Wilcoxon) 0–7-й день		0,159	0,428	
P (Wilcoxon) 7–14-й день		0,485	0,812	
P (Wilcoxon) 0–14-й день		0,029*	0,293	

Таблиця 5. Оцінка задоволеності результатами лікування лікаря та пацієнта за шкалою Лікерта

Шкала Лікерта	Параметри	Група 1 (N = 30)	Група 2 (N = 30)	p-value
Оцінка пацієнта				
7-й день	Me (25–75 %)	4,0 (4,0–5,0)	3,0 (3,0–4,0)	< 0,001* (1)
14-й день	Me (25–75 %)	5,0 (4,0–5,0)	4,0 (3,0–4,0)	0,002* (1)
Оцінка лікаря				
7-й день	Me (25–75 %)	4,5 (4,0–5,0)	3,5 (3,0–4,0)	< 0,001* (1)
14-й день	Me (25–75 %)	5,0 (4,0–5,0)	4,0 (2,0–4,0)	< 0,001* (1)

скаргах з боку ШКТ (послаблення випорожнень, печія, біль у животі, сухість у роті). Частота побічних реакцій була нижчою в групі 1 ($p = 0,058$) і мала меншу середню тривалість. Різниця між групами була статистично незначуща, проте спостерігалася тенденція до кращих результатів у групі оригінального препарату.

Обговорення

Результати дослідження динаміки гострого неспецифічного механічного больового синдрому в нижній частині спини у пацієнтів з дегенеративними захворюваннями хребта залежно від обраного лікування оригінальним або генеричним препаратом показали, що 90 мг еторикоксибу протягом 14 днів є ефективним засобом для зменшення болю та покращення якості життя пацієнтів з дегенеративними захворюваннями хребта. Протягом перших семи днів лікування в групі 1 вираженість больового синдрому згідно з ВАШ зменшилась на 50 %, тоді як у групі 2 — на 38,5 %, іншими словами, оригінальна молекула переважала за ефективністю на 30 %. Через 14 днів у групі 1 було досягнуто значущого зменшення больового синдрому на 92,9 % порівняно з вихідним рівнем, тоді як у групі 2 полегшення симптомів було лише на 69,2 %, що значущо відрізнялося від основної групи. Іншими словами, оригінальний препарат мав вірогідно кращу знеболювальну дію через 14 днів (на 34 %).

Як відомо, НПЗП не є препаратами вибору для лікування нейропатичного болю. Для цього рекомендовані препарати з груп антидепресантів і антиконвульсантів, але на практиці часто використовують саме препарати з групи НПЗП [30]. Вважається, що НПЗП впливають лише на периферичні механізми болю (ноцицептивний біль) і запалення.

Як відомо, НПЗП зв'язуються з білками крові, що ускладнює їх проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Тільки вільна (не зв'язана з білками плазми крові) фракція НПЗП здатна проникати крізь ГЕБ. Є дані, що не зв'язана з альбумінами плазми крові фракція є найбільшою саме в еторикоксибу (порівняно з іншими НПЗП), що становить 8 %, тоді як у мелоксикаму — 1 %, а в диклофенаку — 0,3 %. Через цю можливість проникнення через ГЕБ вірогідно реалізується вплив препарату на механізми розвитку периферичної та центральної сенситизації [31].

Також відомо, що виражений протизапальний ефект, адекватне знеболювання можуть відігравати важливу роль у перериванні патогенетичних механізмів формування периферичної та центральної сенситизації. Вважається, що хронічне запалення розвивається не тільки при руйнуванні тканин і є джерелом постійної імпульсації, але і у відповідь на зміну балансу ноцицептивної та антиноцицептивної ланок у центральній нервовій системі. У 2016 році вперше було показано, що один з представників групи НПЗП — високоселективний інгібітор ЦОГ-2 еторикоксиб — ефективно усуває як периферичну, так і центральну сенситизацію при остеоартриті колінного суглоба. При цьому вплив на периферичну й центральну сенситизацію оцінювали,

зокрема, за допомогою кількісного сенсорного тестування (рівні больових порогів), тесту умовної модуляції болю, опитувальника rainDETECT та ін. Зокрема, було показано, що 4-тижневе застосування еторикоксибу у дозі 60 мг/д у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба значимо зменшувало ознаки як периферичної, так і центральної сенситизації, а також ефект часової сумачі болю, що також є ознакою зменшення центральної сенситизації. Це супроводжувалося поліпшенням клінічних показників, причому клінічне поліпшення було сильніше у пацієнтів з більш вираженими ознаками центральної сенситизації, що не є типовим для традиційних НПЗП [32].

В іншому дослідженні оцінювали анагетичну активність еторикоксибу та лорноксикаму та їх вплив на центральну сенситизацію у 60 пацієнтів з хронічним болем в нижній частині спини. Еторикоксиб і лорноксикам продемонстрували різний ступінь впливу на зниження інтенсивності болю та прояви центральної сенситизації. Еторикоксиб продемонстрував більш виражене зниження болю за ВАШ, зменшення алодинії та балів за опитувальником центральної сенситизації на 21-шу добу лікування порівняно з початковим рівнем. Додатково на фоні застосування еторикоксибу спостерігалось зменшення нейропатичних проявів за опитувальником rainDETECT, а також збільшення порогу болю до та після тесту умовної модуляції болю [33]. Подібні результати ми отримали і в нашому дослідженні: динаміка показника rainDETECT (вираженості нейропатичного компонента болю) була статистично значущою в обох групах ($p < 0,001$) з 0-го до 14-го дня лікування. Зокрема, на 14-ту добу пацієнти основної групи заявляли про зменшення вираженості нейропатичного компонента на 86,7 % порівняно з початком лікування, а пацієнти групи порівняння — на 73,9 % з тенденцією до кращого результату в групі 1 на 17,3 %. Також в основній групі на 14-ту добу лікування спостерігалось статистично значуще зменшення ознак центральної сенситизації щонайменше на 20 % ($p = 0,029$), що можна, імовірно, пояснити вираженим протизапальним ефектом. Цікаво, що темп зниження вираженості ознак центральної сенситизації в групі оригінального еторикоксибу на 33,5 % переважав відповідний показник у групі генерика на 7-й день лікування, а на 14-й день показник центральної сенситизації в групі генерика повернувся майже до початкового рівня.

Слід зазначити, що задоволеність результатами лікування як лікаря, так і пацієнта статистично значущо відрізнялася між групами. Зокрема, оригінальний препарат мав кращу ефективність та кращу переносимість.

Висновки

Проаналізувавши взаємозв'язки між динамікою захворювання, переносимістю лікування, ефективністю (швидкістю настання полегшення та ступенем зменшення гострого неспецифічного механічного больового синдрому в нижній частині спини) у пацієнтів з дегенеративними захворюваннями хребта залежно від обраного

виробника НПЗП, можна дійти висновку, що оригінальний еторикоксиб в дозі 90 мг при застосуванні протягом 14 днів вірогідно і прогнозовано мав кращу ефективність і переносимість відносно генеричної молекули.

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

Список літератури

1. Rubin DI. Epidemiology and Risk Factors for Spine Pain. *Neurol. Clin.* 2007;25:353-371.
2. GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5:e316-29.
3. Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, Williams G, Smith E, Vos T, Barendregt J, et al. The global burden of low back pain: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:968-974.
4. Gianola S, Barger S, Del Castillo G, et al. *Br J Sports Med.* 2022;56:41-50.
5. GBD 2019: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
6. Riis A, Olesen JL, Thomsen JL. Early differential diagnosis of ankylosing spondylitis among patients with low back pain in primary care. *BMC Fam Pract.* 2020;21:90.
7. Frymoyer JW, Cats-Baril WL. An overview of the incidences and costs of low back pain. *Orthop. Clin. N. Am.* 1991;22:263-271.
8. Da C Menezes Costa L, Maher CG, Hancock MJ, et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ.* 2012;184:E613–24.
9. Данілов А.Б., Курганова Ю.М. Офисный синдром. Медицина неотложных состояний. 2012;7-8:167-173. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2012_7-8_30.
10. Кончак О.О. Проблема болю в нижній ділянці спини з позиції доказової медицини. Міжнародний неврологічний журнал. 2020;3:17-23.
11. Mosabbir A. Mechanisms behind the Development of Chronic Low Back Pain and Its Neurodegenerative Features. *Life.* 2023;13:84. <https://doi.org/10.3390/life13010084>.
12. Urits I, Burshtein A, Sharma M, Testa L, Gold PA, Orhurhu V, Viswanath O, Jones MR, Sidransky MA, Spektor B, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr. Pain Headache Rep.* 2019;23:23.
13. Wheaton MT, Jensen N. The Ligament Injury Connection to Osteoarthritis? *J. Prolotherapy.* 2010;1:294-304.
14. Malmivaara A, Pohjolainen T, Hirvensalo E, Jousimaa J. Настанова 00435. Біль у попереку. 2017. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. Адаптовані для України групою експертів МОЗ України. 2017. URL: guidelines.moz.gov.ua.
15. Sampara P, Banala RR, Vemuri SK, Av GR, Gpv S. Understanding the molecular biology of intervertebral disc degeneration and potential gene therapy strategies for regeneration: A review. *Gene Ther.* 2018;25:67-82.
16. De Geer CM. Cytokine Involvement in Biological Inflammation Related to Degenerative Disorders of the Intervertebral Disk: A Narrative Review. *J. Chiropr. Med.* 2018;17:54-62.
17. Adams MA, McNally DS, Dolan P. “Stress” distributions inside intervertebral discs. The effects of age and degeneration. *J. Bone Jt. Surg. Br.* 1996;78:965-972.
18. Luoma K, Riihimäki H, Luukkainen R, Raininko R, Viikari-Juntura E, Lamminen A. Low back pain in relation to lumbar disc degeneration. *Spine.* 2000;25:487-492.
19. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. Clinical indicators of “nociceptive”, “peripheral neuropathic” and “central” mechanisms of musculoskeletal pain. A Delphi survey of expert clinicians. *Manual Therapy.* 2010;15:80-87. doi: 10.1016/j.math.2009.07.005.
20. O’Sullivan P, Waller R, Wright A, Gardner J, Johnston R, Payne C, Shannon A, Ware B, Smith A. Sensory characteristics of chronic non-specific low back pain: A subgroup investigation. *Manual Therapy.* 2014;19:311-318.
21. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H. et al. Low Back Pain: Guidelines for the Clinical Classification of Predominant Neuropathic, Nociceptive, or Central Sensitization Pain. *Pain Physician.* 2015;18:333-346. URL: <http://www.painphysicianjournal.com>.
22. Seifert F, Maihofner C. Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: Findings from functional imaging studies. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009;66:375-390. doi: 10.1007/s00018-008-8428-0.
23. Zhou T, Salman D, McGregor AH. Recent clinical practice guidelines for the management of low back pain: a global comparison. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024 May 1;25(1):344. doi: 10.1186/s12891-024-07468-0.
24. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006 Oct;22(10):1911-20. doi: 10.1185/030079906X132488. PMID: 17022849.
25. Morsø L, Kent PM, Albert HB. Are self-reported pain characteristics, classified using the PainDETECT questionnaire, predictive of outcome in people with low back pain and associated leg pain? *Clin J Pain.* 2011 Jul-Aug;27(6):535-41. doi: 10.1097/AJP.0b013e318208c941. PMID: 21562413.
26. Станіславчук М.А., Бомбела В.О., Шкарівський Ю.Л. Переклад, крос-культуральна адаптація і валідація анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory) для хворих на ревматоїдний артрит. Львівський клінічний вісник. 2022;1-2(37-38):21-27. doi.org/10.25040/lkv2022.01-02.021.
27. Neblett R. The central sensitization inventory: A user’s manual. *Journal of Applied Biobehavioral Research.* 2018;23(2):e12123. doi: 10.1111/jabr.12123.
28. Neblett R, Cohen H, Choi Y. et al. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *The journal of pain.* 2013;14(5):438-445. doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.012.
29. Бомбела В.О., Шаповал І.І., Швець Л.В., Перебетюк Л.С., Андрушко І.І., Станіславчук М.А. Центральна сенситизація при ревматичних захворюваннях. Український ревматологічний журнал. 2023;94(4):41-46.
30. Schreijenberg M, Koes BW, Lin CWC. Guideline recommendations on the pharmacological management of non-specific low back pain in primary care — is there a need to change? *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2019 Feb;12(2):145-57.

31. Renner B. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery — a pilot study, *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol.* 2010;381:127-136.

32. Arendt-Nielsen L, et al. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2016;157:1634-1644.

33. Романенко В.І. Оцінка анагетичної активності еторікоксибу та лорноксикаму та їх впливу на центральну сенситизацію при хронічному болю в нижній частині спини. Біль. Суглоби. Хребет. 2022;12(1):30-39.

Отримано/Received 16.01.2025

Рецензовано/Revised 21.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.02.2025

Information about authors

M.A. Trishchynska, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Head of the Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

N.V. Khanenko, PhD, Associate Professor at the Department of neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3725-9692>

I.Yu. Bihun, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Communal Non-Commercial Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0001-5836-7986>

N.I. Inhula, Communal Non-Commercial Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1706-9875>

I.B. Barna, Communal Non-Commercial Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-2540-1307>

V.L. Borysova, Communal Non-Commercial Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0006-6829-0528>

V.M. Antiuk, Communal Non-Commercial Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-6105-7405>

Yu.V. Nevgad, Communal Non-Commercial Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-6821-8638>

I.P. Romanenko, Communal Non-Commercial Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-8195-6547>

A.Ye. Sheremet, Communal Non-Commercial Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0002-2592-5934>

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

M.A. Trishchynska¹, N.V. Khanenko¹, I.Yu. Bihun^{1,2}, N.I. Inhula², V.M. Antiuk², I.B. Barna², V.L. Borysova², Yu.V. Nevgad², I.P. Romanenko², A.Ye. Sheremet²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

Evaluation of clinical efficacy and tolerability of original and generic etoricoxib in patients with low back pain

Abstract. Background. Back pain is one of the most common complaints among adults of all ages and socioeconomic status. According to the World Health Organization, up to 80 % of people experience this condition at least once in their lives. The most common location of pain is the low back. Purpose of the study: to analyze the relationships between the effectiveness, degree of symptom relief and dynamics of acute nonspecific mechanical pain syndrome in the low back in patients with vertebral degenerative diseases, depending on the selected treatment with the original or generic nonsteroidal anti-inflammatory drug. **Materials and methods.** The study included sixty people with acute low back pain syndrome on the background of vertebral degenerative diseases, including spondylosis, vertebral osteoarthritis, the presence of herniated discs, spinal stenosis, violations of the statics of the spine. All patients were randomly (every other) divided into two groups for treatment with original or generic etoricoxib, a nonsteroidal anti-inflammatory drug that selectively inhibits cyclooxygenase-2. **Results.** Assessment of the severity of low back pain syndrome on the visual analog scale shows that the patients of both groups at the beginning of the study did not differ statistically significantly. On day 7 of treatment, the difference between the groups was not statistically significant, but on day 14, the pain reduction in group 1 was significantly greater — to the level of 5 points, compared with a reduction to 20 points in group 2 ($p < 0.001$). Assessing the dynamics of the neuropathic pain

component severity using the painDETECT questionnaire shows that at the initial stage, the groups had a statistically significant difference due to a more pronounced (higher) score in group 1 — 15 points versus 11.5 points in group 2. On days 7 and 14, the difference between the groups was not statistically significant (the groups were comparable), but on day 14, the reduction in pain in group 1 was somewhat more significant, to the level of 2 points versus the reduction to the level of 3 points in group 2. The dynamics of the painDETECT indicator was statistically significant in both groups ($p < 0.001$) from day 0 to day 14 of treatment. No significant difference was found between the groups in terms of central sensitization (as assessed by the central sensitization questionnaire) during separate observation periods (the groups were comparable). However, in group 2, the sensitization index remained practically unchanged during the study period, and in group 1, it decreased gradually, the difference for the period from days 0 to day 14 reached statistical significance ($p = 0.029$), from 22 to 17.5 points. **Conclusions.** The choice of the original etoricoxib at a dose of 90 mg for use for 14 days reliably and predictably had better efficacy and tolerability compared to the generic molecule.

Keywords: low back pain; vertebral degenerative changes; acute pain; nonspecific mechanical pain syndrome; nociceptive pain; neuropathic pain; nonsteroidal anti-inflammatory drug; original etoricoxib; generic etoricoxib

УДК 616.831-005.8:612.015:615.849:001.8

Боженко Н.Л.

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

Оцінка нейромодуляторних ефектів при тривалому курсі лікування цитиколіном у пацієнтів з хворобою дрібних судин головного мозку

Резюме. Актуальність. Хвороба дрібних судин головного мозку (ХДС ГМ) є поширеною патологією, яка виникає внаслідок пошкодження дрібних судин головного мозку, що призводить до його хронічної ішемії. ХДС ГМ пов'язана із 25 % випадків ішемічних інсультів і 45 % — судинної деменції. Основними симптомами ХДС ГМ є порушення пам'яті, розлади уваги, перепади настрою, порушення ходи, нервово-психічні розлади. Фармакологічні підходи до лікування ХДС ГМ залишаються недостатньо вивченими і базуються на обмеженій кількості досліджень низької якості. Цитиколін є нейропротекторним засобом, що використовується для поліпшення когнітивних функцій і підтримки структури нейронів. Як прекурсор фосфатидилхоліну він сприяє стабілізації клітинних мембран, зменшенню ішемічного пошкодження й підтримує структурну цілісність нейронів. Крім того, препарат стимулює синтез ацетилхоліну, важливого нейромедіатора в процесах пам'яті та навчання. Кілька досліджень і метааналізів продемонстрували позитивний вплив цитиколіну на когнітивні, емоційні та поведінкові розлади, які часто асоціюються з ХДС ГМ, що робить цей препарат перспективним засобом у терапії цієї патології. Нещодавно в Україні зареєстровано новий препарат цитиколіну у формі перорального розчину — Нейроцитин® С 200 мл. Для оцінки його клінічної ефективності при тривалому (20-денному) застосуванні в осіб із ураженням дрібних судин головного мозку розпочинається популяційне дослідження «Оцінка нейромодуляторних ефектів під час тривалого лікування цитиколіном у пацієнтів із ХДС ГМ». **Мета:** підтвердити клінічну ефективність і безпеку тривалого застосування препарату Нейроцитин® С у лікуванні пацієнтів із хронічними цереброваскулярними порушеннями (хворобою дрібних судин головного мозку). **Матеріали та методи.** Це клінічне дослідження проводиться як багатоцентрове післяреєстраційне обсерваційне (неінтервенційне) відкрите непорівняльне клінічне. Пацієнти проходять відповідно до національних рекомендацій і стандартів, затверджених Міністерством охорони здоров'я під час дослідження. Популяція пацієнтів. Особи з хронічними цереброваскулярними порушеннями (хворобою дрібних судин головного мозку) будуть включені в дослідження в окремих центрах України. Критерії ефективності та змін. Основною змінною є зменшення інтенсивності симптомів або їх зникнення і поліпшення загального стану пацієнта. Первинні кінцеві точки ефективності досліджуваного препарату. Первинною кінцевою точкою є обстеження за допомогою госпітальної шкали тривоги й депресії та Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій, яке лікар проводитиме амбулаторно для підвищення рівня доказовості препарату Нейроцитин® С до та після терапії. Вторинні кінцеві точки ефективності досліджуваного препарату. Вторинними кінцевими точками є ефективність втручання та безпека, переносимість препарату;

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Боженко Наталія Леонідівна, к.м.н., доцент кафедри неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вулиця Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна; e-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com; тел.: +380 (67) 672-89-91

For correspondence: Nataliya Leonidivna Bozhenko, Ph.D., Associate Professor of the Department of Neurology, Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, 69 Pekarska Street, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com; phone: +380 (67) 672-89-91

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

зміни супутньої симптоматики. **Висновки.** Хвороба дрібних судин головного мозку є поширеною патологією. Фармакологічні підходи до її лікування залишаються недостатньо вивченими та базуються на обмеженій кількості випробувань низької якості. Дослідження показали, що застосування цитиколіну у відповідних дозах добре переноситься та зменшує вираженість когнітивних, емоційних і поведінкових розладів, які є характерними симптомами ХДС ГМ. Вивчення ефективності, безпеки та переносимості препарату Нейроцитин® С у лікуванні пацієнтів із хворобою дрібних судин головного мозку сприятиме розумінню ролі нейропротекторної терапії в перебігу цієї патології.

Ключові слова: хвороба дрібних судин головного мозку; цитиколін; когнітивні порушення; нейропротекція; Нейроцитин® С; деменція; нейрозапалення; реабілітація

Протокол відкритого багатоцентрового після-реєстраційного обсерваційного (нейнтервенційного) постмаркетингового рандомізованого дослідження з оцінки кінцевого результату ефективності, безпеки, переносимості лікарського засобу Нейроцитин® С при лікуванні пацієнтів з хронічними судинними церебральними розладами (хворобою дрібних судин головного мозку).

Обґрунтування

Хвороба дрібних судин головного мозку (ХДС ГМ) — це патологія, що характеризується ураженням дрібних артерій, артеріол, капілярів та венул головного мозку. Вона є однією з головних причин хронічної цереброваскулярної недостатності та когнітивних порушень. Причинами її розвитку можуть бути артеріальна гіпертензія, діабет, атеросклероз, а також старіння. У патогенезі мають значення ураження судин, які призводять до хронічної ішемії мозку, що викликає пошкодження білої речовини та в подальшому утворення лакунарних інфарктів. Пацієнти можуть скаржитися на когнітивні розлади (порушення пам'яті, уваги, концентрації), емоційну лабільність (часті зміни настрою, депресивні прояви, проблеми зі сном), порушення рівноваги, сповільнену ходу, шум у вухах та постійний головний біль, а також на рухові та чуттєві порушення. Ознаки ХДС ГМ нерідко знаходять випадково під час КТ або МРТ головного мозку в осіб без явного неврологічного анамнезу, внаслідок чого ураження називають мовчазними або прихованими. Також при цьому подальше психоневрологічне обстеження може виявити ознаки або симптоми нейрокогнітивної дисфункції, розлади настрою чи поведінки, порушення ходи, інші рухові розлади, екстрапірамідні симптоми, апатію, депресію та загальне зниження продуктивності, які раніше пов'язували з нормальним старінням. Для діагностики використовується магнітно-резонансна томографія, яка дозволяє виявити мікроінфаркти, лейкоареоз та зміни у білій речовині. Основні підходи включають контроль артеріального тиску, метаболічну терапію, а також використання нейропротекторів, таких як цитиколін, для поліпшення когнітивних функцій і зменшення наслідків ішемії. До 20 % безсимптомних людей похилого віку мають МРТ-ознаки судинних лакун, що понад удвічі підвищує ризик подальшого інсульту та деменції. Хвороба дрібних судин головного мозку є важливою причиною когнітивного зниження та може призводити до судинної деменції, тому своєчасна діагностика та лікування мають ключове значення.

Цитиколін є нейропротекторним засобом, який застосовується для поліпшення когнітивних функцій і підтримки нейрональної структури при хворобі дрібних судин мозку. Дана патологія характеризується ураженням дрібних судин, що призводить до хронізації процесу, а саме до когнітивних порушень, і може бути причиною судинної деменції.

Цитиколін як прекурсор фосфатидилхоліну сприяє стабілізації клітинних мембран, зменшенню пошкоджень, викликаних ішемією, та підтримці структурної цілісності нейронів. Препарат також стимулює синтез ацетилхоліну, який є важливим нейротрансмітером у процесах пам'яті та навчання.

У 2004 р. опубліковано результати систематичного кокрівського огляду, присвяченого ефективності та безпеці цитиколіну у лікуванні когнітивних, емоційних та поведінкових порушень, пов'язаних з хронічними церебральними розладами у людей похилого віку. У систематичний огляд було включено 12 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень за участю 942 пацієнтів літнього віку з відповідними порушеннями внаслідок хронічних церебральних розладів. Завданням авторів була оцінка впливу терапії цитиколіном на увагу, пам'ять, поведінку, самоконтроль, загальний стан пацієнта, а також визначення безпеки та можливих побічних ефектів цитиколіну. Побічні ефекти цитиколіну відзначались значно рідше, ніж при використанні плацебо. Зроблено висновок, що терапія цитиколіном безпечна і добре переноситься пацієнтами. Автори огляду наголосили, що загалом цитиколін чинить помірний і стійкий позитивний вплив на хронічні цереброваскулярні розлади, особливо розлади пам'яті, розумових здібностей та контролю за поведінкою.

У 2015 р. опубліковано результати відкритого багатоцентрового дослідження IDEALE, проведеного в Італії. Його особливість — тривалий період спостереження пацієнтів (9 міс.). Метою було визначення ефективності та безпеки пероральної форми цитиколіну у пацієнтів літнього віку із когнітивним порушенням судинного генезу легкого ступеня. Автори дослідження дійшли висновку, що цитиколін — ефективний препарат, який має хорошу переносимість у лікуванні когнітивних порушень судинного генезу та може бути рекомендований для клінічного застосування.

Основні клінічні ефекти цитиколіну:

1. Нейропротекція. Цитиколін зменшує вивільнення ексайтотоксичних амінокислот (наприклад, глутамату), що запобігає загибелі нейронів через ексайтоток-

сичність. Також цитиколін знижує ступінь пошкодження нейронів під час ішемії будь-якого генезу (гострої та хронічної) за рахунок стабілізації клітинних мембран і зменшення рівня вільних радикалів.

2. Регрес когнітивних розладів:

— цитиколін сприяє синтезу ацетилхоліну, поліпшуючи когнітивні функції, такі як пам'ять, увага та здатність до навчання;

— цитиколін регулює функціонування дофамінової системи, що важливо для моторики й емоційної стабільності.

3. Зменшення нейрозапалення. Цитиколін знижує продукцію факторів запалення, як-от інтерлейкін-1 β (IL-1 β) і фактор некрозу пухлини α (TNF- α), що часто викликають судинні ушкодження.

4. Поліпшення енергетичного метаболізму мозку:

— цитиколін стимулює вироблення аденозинтрифосфату (АТФ), необхідного для підтримання нормального функціонування клітин;

— цитиколін поліпшує утилізацію глюкози та кисню у тканинах мозку.

5. Підтримання нейропластичності. Цитиколін сприяє нейрогенезу та поліпшує здатність мозку до адаптації, що є ключовим у компенсаторному відновленні когнітивних функцій.

6. Антиапоптичний ефект. Цитиколін запобігає програмованій загибелі нейронів (апоптозу), активуючи механізми виживання нейронів.

Таким чином, цитиколін є ефективним засобом для лікування когнітивних порушень, пов'язаних із хворобами дрібних судин головного мозку, завдяки своїм нейропротекторним, протизапальним і когнітивно-стимулюючим властивостям. Це робить його цінним компонентом комплексної терапії таких захворювань. Цитиколін має широкий спектр показань завдяки його багатофункціональній дії, що включає поліпшення метаболізму мозку, зниження нейродегенеративних процесів і підтримання когнітивних функцій. Він є важливим компонентом терапії при різних неврологічних захворюваннях, особливо тих, що супроводжуються когнітивними та судинними порушеннями.

Цитиколін застосовується на реабілітаційному етапі після гострих станів. Препарат поліпшує функціональне відновлення пацієнтів, знижує ризик інфаркту мозку та сприяє зменшенню неврологічного дефіциту. Цитиколін ефективний при захворюваннях дрібних судин мозку, які призводять згодом до хронічної ішемії та когнітивних розладів. Препарат сприяє поліпшенню кровообігу в мікроциркуляторному руслі та зменшенню наслідків хронічної гіпоксії. Цитиколін використовується для лікування захворювань зорового нерва, таких як глаукома, і сприяє збереженню зорових функцій завдяки його нейропротекторним властивостям. Препарат може бути призначений при тривожних розладах і депресії, що супроводжуються когнітивними порушеннями, завдяки його здатності поліпшувати мозкову діяльність і настрій.

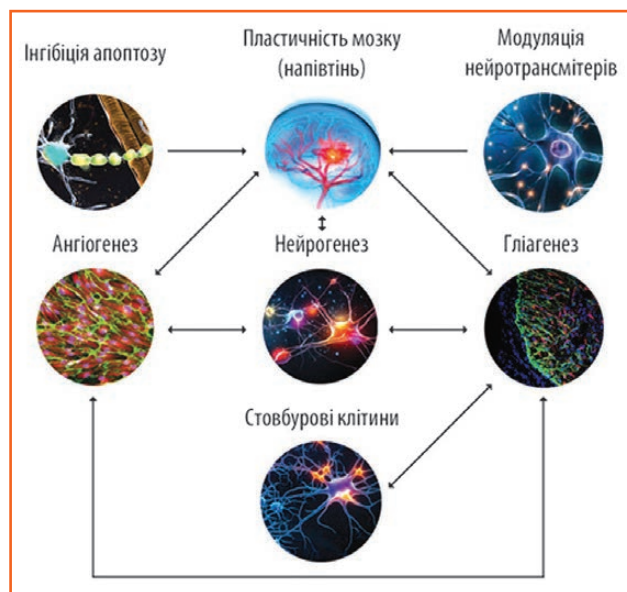


Рисунок 1. Схематичне зображення дії цитиколіну на інгібування апоптозу, а також посилення процесів ангиогенезу, нейрогенезу, гліагенезу, синаптогенезу та модуляції нейромедіаторів

Примітка: джерело: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-256386-progresivne-likuvannya-nevrologichnogo-defitsitu-u-patsiyentiv-z-hvoroboyu-dribnih-sudin-golovno-mozku.

Схематичне зображення дії цитиколіну на інгібування апоптозу, а також посилення процесів ангиогенезу, нейрогенезу, гліагенезу, синаптогенезу та модуляції нейромедіаторів показане на рис. 1.

В Україні нещодавно було зареєстровано новий препарат цитиколіну у вигляді перорального розчину — Нейроцитин® С 200 мл. Для оцінки його клінічної ефективності при тривалому (20-денному) застосуванні у пацієнтів із хворобою дрібних судин головного мозку стартує популяційне дослідження «Оцінка нейро-модуляторних ефектів при тривалому курсі лікування цитиколіном у пацієнтів з ХДС ГМ».

Мета: підтвердження клінічної ефективності та безпеки застосування тривалої терапії препаратом Нейроцитин® С при лікуванні пацієнтів з хронічними судинними церебральними розладами (хворобою дрібних судин головного мозку).

Завдання дослідження:

— вивчення клінічної ефективності досліджуваного препарату у лікуванні пацієнтів з хронічними судинними церебральними розладами (хворобою дрібних судин головного мозку);

— вивчення безпеки та побічних ефектів досліджуваного препарату.

Матеріали та методи

Дизайн

Дане клінічне дослідження проводиться як багатоцентрове післяреєстраційне обсерваційне (неінтервенційне) відкрите непорівняльне клінічне дослідження. Пацієнти піддаються мультимодальному,

клінічному, параклінічному обстеженню (табл. 1). Потенційним учасникам випробування мають бути надані умови дослідження. Учасники перед початком дослідження мають дати письмову інформовану згоду на участь у постмаркетинговому дослідженні. Процедура рандомізації дизайном цього дослідження не передбачена. Дослідник кожному пацієнту для забезпечення його анонімності надає індивідуальний код пацієнта. Індивідуальний код пацієнта має таку структуру: перша цифра — номер клінічної бази/центру, потім ставиться дефіс та порядковий номер пацієнта (наприклад, 1-32, 2-12, де цифри 1 та 2 — це номер клінічної бази/центру; 32 та 12 — порядкові номери пацієнтів, включених у дослідження).

Усі пацієнти отримають найкращий стандарт медичного менеджменту згідно з національними настановами і стандартами, затвердженими МОЗ на момент проведення дослідження. Письмові інформовані згоди отримуватимуть у всіх пацієнтів чи їх законних представників перед виконанням будь-яких процедур, що стосуються дослідження.

Популяція пацієнтів, критерії включення та виключення

Пацієнти з хронічними судинними церебральними розладами (хворобою дрібних судин головного мозку) будуть охоплені у відібраних центрах в Україні. Ключові критерії відбору, включення/виключення пацієнтів надані нижче.

Критерії включення:

- підписана інформована згода пацієнта на його участь у клінічному дослідженні;
- пацієнти чоловічої та жіночої статі віком 40–85 років (включно) із встановленим діагнозом, яким позначена терапія Нейроцитин[®] С;
- час початку симптомів;
- оцінка клінічна (неврологічний статус);
- оцінка за допомогою опитувальників — шкал HADS та MoCA.

Критерії виключення:

- підвищена чутливість до цитиколіну або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;

— підвищений тонус парасимпатичної нервової системи;

— прийом лікарських засобів, що містять меклофеноксат.

Критерії ефективності та змінні ефективності

Головна змінна — зменшення інтенсивності чи припинення симптомів, поліпшення загального стану.

Первинні кінцеві точки ефективності досліджуваного препарату. Первинною кінцевою точкою є оцінка за шкалами HADS та MoCA, яка проводитиметься лікарем в амбулаторній практиці для підвищення рівня доказовості до та після терапії Нейроцитин[®] С.

Вторинні кінцеві точки ефективності досліджуваного препарату. Вторинною кінцевою точкою є оцінка ефективності втручання та безпечності, переносимості препарату, а також зміни супутніх симптомів.

Документальний менеджмент і контрольні точки дослідження. Оцінки стану пацієнтів на кожному етапі лікування та спостереження проводитимуться відповідно до розробленої карти спостереження, в якій відмічені стандартизовані параметри і джерелом інформації слугує медична документація (медична карта амбулаторного пацієнта).

Рекомендована доза лікарського засобу Нейроцитин[®] С для дорослих становить від 500 мг (5 мл) до 2000 мг (20 мл) на добу, яку слід розподілити на 2–3 прийоми. Приймати препарат слід незалежно від прийому їжі.

Статистичний аналіз проводитиметься за методами варіаційної статистики. Будуть розроблені та створені аналітичні таблиці в Microsoft Excel, в які вноситимуться отримані у ході наукової роботи первинні дані для подальшого аналізу. За допомогою цієї програми буде проведено більшість математичних розрахунків.

Висновок

Отже, цитиколін є ключовою ендегенною сполукою у біосинтезі фосфатидилхоліну, що відіграє важливу роль у підтримці структурної цілісності клітинних мембран. Тривале застосування цитиколіну

Таблиця 1. Заходи, заплановані у рамках дослідження

Заходи	Скринінг	Скринінговий візит	Проміжні візити	Заключний візит
Збір анамнезу та попередня оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/виключення	+	–	–	–
Отримання письмової інформованої згоди	+	–	–	–
Реєстрація суб'єктивних скарг хворого	+	+	+	+
Фізикальні дані (АТ, ЧСС), фактори ризику ССЗ	+	–	–	+
Неврологічний статус	+	–	–	–
Дані нейрокогнітивних досліджень HADS та MoCA	+	–	–	
Виявлення та реєстрація можливих побічних реакцій	–	–	+	+

визнане безпечним та ефективним, особливо під час лікування хвороби дрібних судин головного мозку. Він сприяє швидкій функціональній реабілітації пацієнтів, зменшуючи ішемічне пошкодження мозкової тканини, що підтверджується результатами візуалізаційних досліджень.

Нейроцитин® С часто використовується для лікування станів, пов'язаних із хронічною ішемією мозку, як-от судинні когнітивні порушення, деменція, пост-інсультний синдром та інші порушення цереброваскулярного характеру. Його ефективність доведена як у вигляді монотерапії, так і в складі комбінованого лікування.

Застосування цитиколіну дозволяє зменшити вираженість когнітивних порушень і прискорити відновлення функцій пацієнтів. Дослідження показали, що тривале застосування цитиколіну у відповідних дозах добре переноситься і сприяє посиленню ендogenous механізмів нейрогенезу та нейрорепарації, що суттєво сприяє реабілітації.

Дослідження ефективності, безпеки, переносимості лікарського засобу Нейроцитин® С при лікуванні пацієнтів із хворобою дрібних судин головного мозку додасть розуміння щодо ролі нейропротективної терапії у перебігу даної патології.

Список літератури

1. Singh A., Bonnell G., De Prey J., et al. (2023) Small-vessel disease in the brain. *Am. Heart J. Plus.* 18;27:100277. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100277.
2. Losso M., Wang J.Y., Wilson M. (2024) 10 Things You Should Know About Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke.* May;55(5):e140-e143. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.045102.
3. Markus H.S., de Leeuw F.E. (2023) Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions. *Int. J. Stroke.* 18(1):4-14. doi: 10.1177/17474930221144911.
4. Gao Y., Li D., Lin J., et al. (2022) Cerebral small vessel disease: Pathological mechanisms and potential therapeutic targets. *Front Aging. Neurosci.* Aug 12;14:961661. doi: 10.3389/fnagi.2022.961661.
5. Paolini Paoletti F., Simoni S., Parnetti L., et al. (2021) The Contribution of Small Vessel Disease to Neurodegeneration: Focus on Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease and Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences.* 22(9):4958. doi.org/10.3390/ijms22094958.
6. Wardlaw J.M., DeBette S., Jokinen H., et al. (2021) ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *European Stroke Journal.* 6(2):CXI-CLXII. doi: 10.1177/23969873211012132.
7. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. (2019) Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 18(7):684-696.
8. Grosset L., Jouvent E. (2022) Cerebral Small-Vessel Diseases: A Look Back from 1991 to Today. *Cerebrovasc. Dis.* 51(2):131-137. doi: 10.1159/000522213.
9. Литвин Е.В., Кравченко А.М., Черний Т.В. (2016) Особливості церебральної гемодинаміки в осіб працездатного віку з дисциркуляторною енцефалопатією. *Український медичний часопис.* <http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-95034-osoblivosti-cerebralnoi-gemodinamiki-v-osib-pracezdatnogo-viku-z-discirkulyatornoyu-encefalopatiyeu>.
10. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., et al. (2013) Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 12(8):822-38.
11. Wardlaw J.M., Chabriat H., de Leeuw F.-E., et al. (2024) European stroke organisation (ESO) guideline on cerebral small vessel disease, part 2, lacunar ischaemic stroke. *European Stroke Journal.* 9(1):5-68. doi: 10.1177/23969873231219416.
12. Fanning J.P., Wong A.A., Fraser J.F. (2014) The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med.* 12:119. doi.org/10.1186/s12916-014-0119-0.
13. Smith E., Saposnik G., Biessels G.J., et al. (2017) American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 48(2):e44-e71. doi: 10.1161/STR.0000000000000116.
14. Lam B.Y.K., Cai Y., Akinyemi R., et al. (2023) The global burden of cerebral small vessel disease in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke.* Jan; 18(1):15-27. doi: 10.1177/17474930221137019.
15. Larson B.A., Stockwell D., Boas S., et al. (2012) Cardiac reactive oxygen species after traumatic brain injury. *J. of Surgical. Research.* 173(2):e73-81.
16. Villalba N., Sackheim A., Nunez I., et al. (2017) Traumatic brain injury causes endothelial dysfunction in the systemic microcirculation through arginase-1-dependent uncoupling of endothelial nitric oxide synthase. *Journal of Neurotrauma.* 1;34(1):192-203.
17. Cannistraro R.J., Badi M., Eidelman B.H., et al. (2019) CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology.* Jun 11;92(24):1146-1156. doi: 10.1212/WNL.0000000000007654.
18. Zanon Zotin M.C., Sveikata L., Viswanathan A., et al. (2021) Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Curr. Opin. Neurol.* Apr 1;34(2):246-257. doi: 10.1097/WCO.0000000000000913.
19. Elahi F.M., Wang M.M., Meschia J.F. (2023) Cerebral Small Vessel Disease-Related Dementia: More Questions Than Answers. *Stroke.* Mar; 54(3):648-660. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038265. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36848423; PMCID: PMC10357466.
20. Nam K.W., Kwon H.M., Lim J.S., et al. (2017) The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease. *PLoS One.* 12:e0184944.
21. Backhouse E.V., Boardman J.P., Wardlaw J.M. (2024) Cerebral Small Vessel Disease: Early-Life Antecedents and Long-Term Implications for the Brain, Aging, Stroke, and Dementia. *Hypertension.* 81(1):54-74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19940.
22. Ganesh A., Gutnikov S.A., Rothwell P.M.; Oxford Vascular Study (2018). Late functional improvement after lacunar stroke: a population-based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 89(12):1301-1307. doi: 10.1136/jnnp-2018-318434.
23. Wilson D., Hostettler I.C., Ambler G., et al. (2017) Convexity subarachnoid haemorrhage has a high risk of intracerebral haemorrhage in suspected cerebral amyloid angiopathy. *J. Neurol.* 264:664-673.

24. Shi Y., Wardlaw J.M. (2016) Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc. Neurol.* Oct 25;1(3):83-92. doi: 10.1136/svn-2016-000035.
25. Reaume N., Reid M., Tadros G.S., et al. (2023) The relationship of small vessel disease burden on cerebral and regional brain atrophy rates and cognitive performance over one year of follow-up after transient ischemic attack. *Front. Neurol.* Nov 24;14:1277765. doi: 10.3389/fneur.2023.1277765.
26. Synoradzki K., Grieb P. (2019) Citicoline: A Superior Form of Choline? *Nutrients.* Jul 12;11(7):1569. doi: 10.3390/nu11071569.
27. Rosell A., Barceló V., García-Bonilla L., et al. (2012) Neurorepair potencial of CDP-Choline alter cerebral ischemia in mice. *Cerebrovasc. Dis.* 33:419. doi: 10.1159/000335869.
28. Alvarez E., Gonzalez M. (2007) Efectividad y tolerabilidad de la citicolina en el ictus isquémico agudo, estudio aleatorizado, doble ciego comparado con placebo. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 26:127-30.
29. Sobrino T., Rodriguez-González R., Blanco M., et al. (2011) CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurol. Res.* 33:572-577. doi: 10.1179/016164110X12807570510176.
30. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Fuentes B., et al. (2012) CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem. Int.* 60:310-317. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015.
31. Diederich K., Frauenknecht K., Minnerup J., et al. (2012) Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. *Stroke.* 43:1931-1940. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.654806.
32. Alberghina M., Viola M., Serra I., et al. (1981) Effect of CDP-choline on the biosynthesis of phospholipids in brain regions during hypoxic treatment. *J. Neurosci. Res.* 6:421-33.
33. Serra I., Alberghina M., Viola M., et al. (1981) Effects of CDP-choline on the biosynthesis of nucleic acids and proteins in brain regions during hypoxia. *Neurochem. Res.* 6:607-18.
34. LePoncin-Lafitte M., Duterte D., et al. (1986) CDP-choline et accident cérébral expérimental d'origine vasculaire. *Agressologie.* 27:413-6.
35. Drago F., Valerio C., D'Agata V., et al. (1989) Razionale farmacologico dell'impiego della CDP-colina nelle cerebrovasculopatie croniche. *Ann. Ital. Med. Int.* 4:261-7.
36. Fioravanti M., Yanagi M. (2004) Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2:CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub2.
37. Cotroneo A.M., Castagna A., Putignano S., et al. (2013) Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin. Interv. Aging.* 8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420.
38. Alvarez-Sabín J., Ortega G., Jacas C., et al. (2013) Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc. Dis.* 35(2):146-54. doi: 10.1159/000346602.
39. Alvarez-Sabín J., Santamarina E., Maisterra O., et al. (2016) Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* Mar 16;17(3):390. doi: 10.3390/ijms17030390.
40. Орос М.М. (2024) Прогресивне лікування неврологічного дефіциту у пацієнтів з хворобою дрібних судин головного мозку. *Укр. мед. часопис.* 5(163):3-10. doi: 10.32471/umj.1680-3051.163.256386. Посилання: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-256386-progresivne-likuvannya-nevrologichnogo-defitsitu-u-patsiyentiv-z-hvoroboyu-dribnih-sudin-golovnog-mozku. ■

Information about author

Bozhenko Nataliya, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com; phone: +380 (67) 672-89-91; <https://orcid.org/0000-0003-1411-0780>

N.L. Bozhenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Evaluation of neuromodulatory effects of long-term treatment with citicoline in patients with cerebral small vessel disease

Abstract. Background. Cerebral small vessel disease (CSVD) is a common pathology resulting from damage to small cerebral vessels, leading to chronic brain ischemia. CSVD is associated with 25 % of ischemic strokes and 45 % of vascular dementia cases. The main symptoms of CSVD include memory impairment, attention deficits, mood swings, gait disturbances, and neuropsychiatric disorders. Pharmacological approaches to treating CSVD are poorly studied and based on a limited number of low-quality studies. Citicoline is a neuroprotective agent used to improve cognitive functions and support neuronal structure. As a precursor of phosphatidylcholine, it helps stabilize cell membranes, reduce ischemic damage, and maintain neuronal structural integrity. It also stimulates the synthesis of acetylcholine, an important neurotransmitter in memory and learning processes. Several studies and meta-analyses have demonstrated the positive effects of citicoline on cognitive, emotional, and behavioral disorders which are often associated with

CSVD. This makes citicoline a promising agent for CSVD therapy. Recently, a new citicoline preparation in the form of an oral solution, Neurocitin® C 200 ml, was registered in Ukraine. To assess its clinical efficacy during long-term (20-day) use in patients with cerebral small vessel disease, a population study titled "Evaluation of neuromodulatory effects during long-term citicoline treatment in patients with CSVD" is starting. Objective: to confirm the clinical efficacy and safety of long-term use of Neurocitin® C in the treatment of patients with chronic cerebral vascular disorders (cerebral small vessel disease). **Materials and methods.** This clinical study is conducted as a multicenter post-registration observational (non-interventional) open-label non-comparative clinical trial. Patients undergo multimodal, clinical, and preclinical examinations. All patients receive the best standard medical management according to national guidelines and standards approved by the Ministry of Health at the time of the study. **Patient population.** Patients with

chronic cerebral vascular disorders (cerebral small vessel disease) will be included in selected centers in Ukraine. *Efficacy criteria and variables.* The main variable is the reduction in symptom intensity or cessation, and improvement in the overall condition. *Primary efficacy endpoints of the investigational drug.* The primary endpoint is the examination using the Hospital Anxiety and Depression Scale and Montreal Cognitive Assessment, conducted by a physician in outpatient practice to increase the level of evidence for Neurocitin® C before and after the therapy. *Secondary efficacy endpoints of the investigational drug.* The secondary endpoints were efficacy of the intervention and safety, tolerability of the drug; changes in concomitant symptoms. **Conclusions.** Cerebral small vessel disease is a

common pathology. Pharmacological approaches to treating CSVD are poorly studied and based on a limited number of low-quality research. Studies have shown that the use of citicoline in appropriate doses is well tolerated and reduces the severity of cognitive, emotional, and behavioral disorders, which are common symptoms of CSVD. The study of the efficacy, safety, and tolerability of Neurocitin® C in the treatment of patients with cerebral small vessel disease will improve understanding of the role of neuroprotective therapy in the course of this pathology.

Keywords: cerebral small vessel disease; citicoline; cognitive impairment; neuroprotection; Neurocitin® C; dementia; neuroinflammation; rehabilitation

ПОПУЛЯЦІЙНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

«Оцінка нейромодуляторних ефектів при тривалому курсі лікування цитиколіном у пацієнтів з ХДС ГМ»

НЕЙРОЦИТИН® С

ЩОБ «ПОТІМ»
НЕ ПЕРЕЙШЛО
В «НІКОЛИ»

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ:
1000 мг/добу – до 20 днів



По 5 мл
двічі на добу.
Незалежно
від прийому
їжі.



20
ДНІВ ТЕРАПІЇ



Professor Kozyavkin Method

МЕТОД ПРОФЕСОРА
КОЗЯВКИНА



КОНЦЕПЦІЯ
МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ
РЕАБІЛІТАЦІЇ

**Система інтенсивної
нейрофізіологічної реабілітації (СІНР) –
високоєфективна технологія лікування пацієнтів з
дитячим церебральним паралічем, наслідками травм
і захворювань центральної нервової системи тощо.**

В основі системи реабілітації лежить полімодальний підхід із застосуванням різномісних методів впливу на пацієнта. Основним компонентом даного методу лікування є біомеханічна корекція хребта та великих суглобів у поєднанні з комплексом лікувальних заходів: рефлексотерапією, мобілізуючою гімнастикою, спеціальною системою масажу, корекцією ходи на біговій доріжці, механотерапією, апітерапією тощо.

Шляхом стимуляції компенсаторних можливостей організму і активації пластичності мозку ця система створює в організмі хворого новий функціональний стан, який відкриває можливості для швидшого моторного та психічного розвитку дитини.

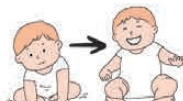
Статистичний аналіз медичних даних 8371 курсу реабілітації за методом професора Козявкіна підтвердив високу ефективність цієї системи. Нормалізація м'язового тону була відмічена у 93 % пацієнтів.



РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ



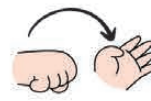
27% кращий контроль
голови
IV та V рівень за GMFCS



49% вдосконалення
сидіння та
сідання
II та III рівень за GMFCS



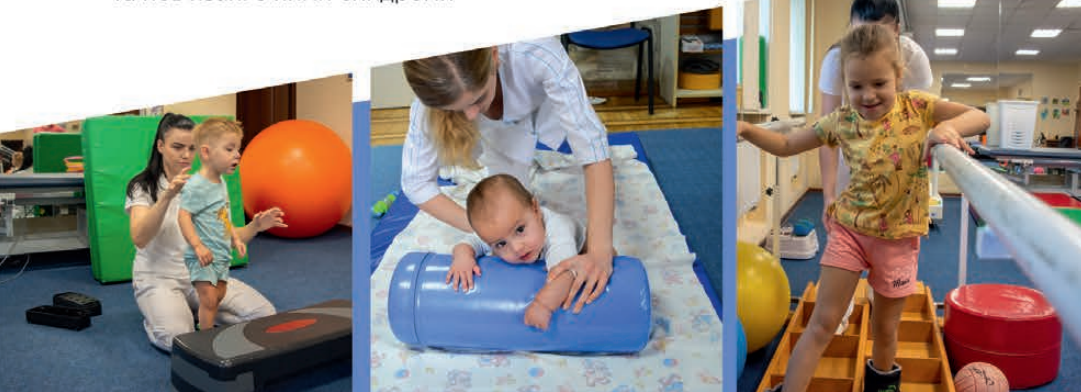
68% покращення
вставання
та стояння
I та II рівень за GMFCS



32% розвиток
тонкої моторики
руки
пацієнти усіх рівнів GMFCS

Показання до лікування за СІНР

1. Церебральний параліч (спастична тетраплегія, диплегія, геміплегія; дискінетична, атактична та змішана форми)
2. Затримка етапів розвитку, вроджені вади розвитку нервової системи, інші ураження головного мозку (перинатальні, гіпоксично-ішемічні) (в доношених та недоношених дітей)
3. Пологова травма периферичної НС (акушерські парези)
4. Наслідки внутрішньочерепної травми
5. Наслідки запальних захворювань центральної нервової системи
6. Наслідки цереброваскулярних захворювань (геморагічний, ішемічний інсульт, інфаркт мозку та ін.)
7. Системні атрофії, що первинно уражають ЦНС
8. Транзиторні церебральні ішемічні стани та пов'язані з ними синдроми
9. Мігрень, синдроми головного болю (кластерний головний біль, судинний головний біль, головний біль напруження та ін.)
10. Сколіоз (легкий та середній ступінь)
11. Дорсалгія (радикулопатія, цервікалгія, ішіас, люмбаго з ішіасом, біль внизу спини, біль в грудному відділі), спондиліоз
12. Дитячий аутизм та інші розлади аутичного спектра
13. Синдром дефіциту уваги та гіперактивності



www.kozyavkin.com



@KOZYAVKINUA

Трускавець: +380682244000
Львів: +380682288000

UDC 616.8+612.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1150>

O.O. Kachmar, N.V. Kozyavkina, A.D. Kushnir, O.V. Kozyavkina
Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Ukraine

Neuroplasticity in rehabilitation of children with cerebral palsy

Abstract. *This article examines the significance of neuroplasticity in the rehabilitation of children with cerebral palsy (CP), emphasizing the brain's ability to adapt and restore lost functions. Utilizing neuroplastic mechanisms helps improve motor skills, cognitive abilities, and the overall quality of life for patients. Research confirms that early and intensive rehabilitation yields better outcomes for children with CP, as the developing brain has a high degree of plasticity. An individualized approach is crucial in rehabilitation, as the severity of motor impairments, cognitive abilities, and associated conditions can vary significantly among patients. One of the rehabilitation methods that applies an intensive and personalized approach to restoring functions in children with CP is the Intensive Neurophysiological Rehabilitation System, commonly known as the Kozyavkin Method. It combines various therapeutic techniques that complement and enhance one another, including manual therapy, physical therapy, occupational therapy, and other interventions that promote neuroplastic changes. The combination of multiple rehabilitation methods with repetitive task practice ensures a comprehensive approach and maximizes the brain's neuroplastic potential. The use of modern technologies such as virtual reality and rehabilitation-based computer games further increases children's motivation and improves therapy outcomes. Thus, this article highlights the importance of neuroplasticity as a key factor in the rehabilitation of children with CP. Through targeted, multi-component therapy, children with cerebral palsy can achieve better mobility, greater independence, and an improved quality of life.*

Keywords: neuronal plasticity; cerebral palsy; rehabilitation

Introduction

The human brain possesses a remarkable ability to adapt and reorganize itself in response to experiences, injuries, and therapeutic interventions — a phenomenon known as neuroplasticity. This capacity for change is particularly crucial in the rehabilitation of individuals with cerebral palsy (CP), a neurological condition resulting from early brain damage. By understanding and harnessing neuroplasticity, modern rehabilitation strategies aim to improve motor function, cognitive abilities, and overall quality of life for those affected. This article explores the history, mechanisms, and clinical applications of neuroplasticity, focusing on its role in rehabilitation of children with CP and state-of-the-art approaches such as the Intensive Neurophysiological Rehabilitation System (INRS).

The term “neuroplasticity” was defined for the first time by Polish neuroscientist Jerzy Konorski in 1948. He suggested a theory by which neurons that have been activated by the closeness of an active neural circuit, change and incorporate themselves into that circuit [1]. The history of neuroplasticity reveals a profound evolution in our understanding of the brain.

History of neuroplasticity: from fixed structures to adaptive potential

This shift from viewing the brain as a fixed organ to recognizing its adaptive nature has transformed neuroscience, leading to groundbreaking therapies for recovery from brain injuries, mental health interventions, and insights into life-long learning.

For centuries, the prevailing belief in neuroscience was that the brain's structure was fixed after early development.

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Качмар Олег Олексійович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, Міжнародна реабілітаційна клініка Козьявкіна, вул. Помірецька, 37, Трускавець, Львівська обл., 82200, Україна; e-mail: okachmar@ic.reha.lviv.ua; тел. +380 (67) 353-79-27

For correspondence: Oleh Kachmar, MD, PhD, Senior Researcher, Kozyavkin International Rehabilitation Clinic; 37 Pomiretska st., Truskavets, Lviv Region, 82200, Ukraine; e-mail: okachmar@ic.reha.lviv.ua; phone: +380 (67) 353-79-27

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

Ancient Greek philosophers, including Aristotle, theorized that the brain's role was primarily to cool the blood rather than serve as the seat of thought and behavior. This mechanistic view of the brain persisted through the Renaissance, reinforced by influential thinkers like René Descartes, who argued that the brain functioned like a machine, with set pathways that governed actions in a predetermined way [2].

Descartes' mechanistic model, later reinforced by 19th century scientists, relied on the analogy of the brain as a system of levers and pulleys, much like a machine. The idea that the brain could be broken down into individual parts with specific, unchanging functions became the dominant viewpoint. This rigid conception also shaped early medical approaches to brain injuries and disorders, as treatments were aimed at accommodating damage rather than enable functional recovery. During this period, medical practitioners often believed that once neurological pathways were damaged, they could not regenerate or adapt.

The 19th century saw the first significant challenges to the idea of an unchanging brain. Philosopher and psychologist William James suggested that the brain could undergo changes based on experience, introducing the term "plasticity" in *The Principles of Psychology* [3]. James emphasized that behavioral changes and environmental adaptations could reshape neural pathways, suggesting a level of flexibility. Around the same time, Santiago Ramón y Cajal, often regarded as the "father of modern neuroscience", made groundbreaking discoveries regarding neurons, suggesting that they might adapt and create new connections — a theory that contradicted the dominant belief of an immutable brain [4].

Cajal's theories were revolutionary; through his meticulous studies using early microscopy techniques, he discovered that neurons did not physically connect to one another as previously thought but instead communicated across small gaps. Cajal proposed that these synaptic connections could change over time — a concept that would later become central to understanding neuroplasticity. However, this concept faced resistance, as the prevailing doctrine of the time, known as the neuron doctrine, emphasized the stable, fixed nature of neural structures [5].

In the early 20th century, Karl Lashley's research on brain lesions in rats provided evidence that the brain could compensate for damaged areas, indicating a level of adaptability. Lashley's studies on cortical maps and memory, where he observed that certain functions could be restored even after damaging parts of the brain, suggested that other brain regions could "take over" lost functions. However, Lashley's findings were interpreted conservatively, and the broader scientific community remained skeptical, continuing to view the brain as essentially hardwired after development. Other influential neuroscientists like Sir Charles Sherrington held firm to this fixed-brain model, reinforcing the idea that neural circuits were permanently established in early life [5].

Despite this resistance, new evidence of brain adaptability continued to accumulate. Researchers like Donald Hebb in the 1940s introduced influential theories on learning and brain organization. Hebb's principle, often summarized as "neurons that fire together, wire together", suggested that

repeated activation of neural pathways could lead to stronger, more permanent connections. Although this theory was not immediately recognized as proof of neuroplasticity, it provided the conceptual foundation for later research [6].

The 1960s and 1970s marked a turning point for neuroplasticity, as experimental research yielded more definitive evidence of the brain's adaptability. Neuropsychologist Paul Bach-y-Rita pioneered research demonstrating sensory substitution where individuals could use a tactile device to "see", thus rerouting sensory information and proving the brain's adaptability in interpreting new sensory inputs [7]. Around the same time, Michael Merzenich's studies on cortical maps demonstrated that the brain's sensory regions could reorganize based on experience, learning, or injury, providing concrete evidence of plasticity [8]. One of the most influential findings during this period was the phenomenon of long-term potentiation (LTP), discovered in 1973 by neuroscientists Tim Bliss and Terje Lømo. LTP demonstrated that repeated activation of certain neural pathways could increase synaptic strength, forming a cellular basis for memory and learning. LTP provided a physiological foundation for Hebb's theories and reinforced the idea that neural pathways could indeed adapt through repeated use [9].

In the late 1970s, Michael Merzenich's research on cortical plasticity provided additional evidence. Merzenich observed that the brain's somatosensory cortex could reorganize after sensory deprivation or injury. He demonstrated that changes in cortical maps were not only possible but could be induced through training and practice, supporting the argument for plasticity [8].

With accumulating evidence, neuroplasticity became widely accepted by the late 20th century. This acceptance enabled the development of new therapies, particularly in rehabilitation. Edward Taub's work on constraint-induced movement therapy demonstrated how repetitive exercise could prompt brain reorganization in stroke patients, allowing other parts of the brain to take over functions previously managed by damaged areas [10]. Techniques based on neuroplasticity principles such as occupational and physical therapies began to transform rehabilitation practices, giving patients new hope for recovery after neurological damage.

In addition to physical rehabilitation, neuroplasticity plays a role in the treatment of mental health disorders. With a new understanding that the brain could change in response to emotional and cognitive challenges, treatments like cognitive-behavioral therapy began to emerge. These approaches sought to help patients restructure harmful thought patterns, ultimately creating more positive neural pathways [11].

Today, neuroplasticity is a core concept in neuroscience, extending beyond recovery from injury to applications in mental health, education, and aging. Research on neuroplasticity's role in aging has shown that cognitive engagement and physical activity can maintain and even improve brain function, challenging the belief that cognitive decline is inevitable with age [12].

There is growing interest in neuroplasticity's role in combating neurodevelopmental and also neurodegenerative diseases. Studies are exploring how therapeutic interventions,

cognitive training, and environmental stimulation may induce plastic changes that slow the progression of these diseases. In addition, researchers are investigating the molecular mechanisms of neuroplasticity such as gene expression, protein synthesis, and synaptic growth to identify potential pathways for enhancing plasticity through medical interventions [13].

The history of neuroplasticity demonstrates a significant paradigm shift in our understanding of the brain. From a rigid structure to a malleable organ capable of change and adaptation, neuroplasticity has transformed neuroscience and opened new possibilities in rehabilitation, mental health, and lifelong learning. As research continues to unlock the brain's adaptive potential, neuroplasticity stands as a testament to the resilience and flexibility of the human mind, offering hope for recovery and growth across the lifespan.

Basic mechanisms of neuroplasticity

Understanding the mechanisms of neuroplasticity provides insights into how experiences and environments shape the brain, with implications for treating neurological conditions. Neuroplasticity encompasses a range of biological processes, from changes at the molecular and synaptic levels to broader alterations in brain circuitry and structure.

Synaptic plasticity represents the strengthening or weakening of connections, or synapses, between neurons. This dynamic process, influenced by learning and memory, underlies many forms of neuroplasticity. The two primary mechanisms of synaptic plasticity are LTP and long-term depression (LTD). LTP involves strengthening synapses based on increased activity, enhancing the efficiency of synaptic transmission. When a neuron is repeatedly stimulated, there is a gradual increase in calcium ion influx, activating signaling pathways and recruiting AMPA receptors to the synapse, thereby improving the postsynaptic neuron's responsiveness [14]. This mechanism is critical for memory storage and learning, reinforcing frequently used neural pathways.

On the other hand, LTD results in the weakening of synaptic connections, reducing the influence of less used pathways. LTD helps balance the plasticity by selectively pruning less active synapses, allowing the brain to prioritize pathways relevant to current learning or memory processes [15]. This fine-tuning is crucial for memory accuracy, preventing the overcrowding of neural networks with redundant information. LTD is facilitated by a decrease in calcium influx, which activates phosphatases rather than kinases, leading to the removal of AMPA receptors from the postsynaptic membrane.

LTP and LTD highlight how activity-dependent plasticity enables neural circuits to adapt continuously. They involve complex biochemical cascades influenced by proteins, ion channels, and various neurotransmitters, including glutamate, which binds to NMDA and AMPA receptors in LTP and LTD [16]. These dynamic synaptic modifications reflect the brain's ability to encode and organize information at the synaptic level.

Structural plasticity, or the physical changes in neurons, is another critical aspect of neuroplasticity. It involves the growth and retraction of dendritic spines — tiny pro-

trusions on dendrites where synapses are located. Dendritic remodeling is highly dynamic, especially during learning, and the formation of new dendritic spines correlates with the acquisition of new information. The density, size, and shape of dendritic spines can change in response to environmental enrichment, stress, and cognitive stimulation [17]. The formation of new dendritic spines strengthens synaptic connections and increases the capacity for synaptic input, thereby enhancing learning and memory storage.

On the other hand, spine retraction or pruning helps remove redundant or unused connections, preventing neural circuits from becoming overloaded. This process ensures that only the most relevant and strengthened connections persist, supporting efficient information storage and retrieval. Animal studies have demonstrated that environmental factors, including physical activity and complex surroundings, can encourage dendritic growth and increase spine density, highlighting how lifestyle factors influence brain plasticity [18]. In humans, changes in structural plasticity have been observed in response to skill acquisition like in musicians and athletes, whose brains show region-specific increases in cortical thickness and gray matter density.

Neurogenesis, or the formation of new neurons, occurs predominantly during early development but continues in certain adult brain regions, particularly the hippocampus and olfactory bulb. In the adult brain, hippocampal neurogenesis has been linked to learning, memory, and emotional regulation, with newly generated neurons integrating into existing circuits and supporting cognitive flexibility [19]. While the overall rate of adult neurogenesis is relatively low, these neurons play a critical role in forming new memories and adapting to environmental changes.

Circuit reorganization is another facet of neuroplasticity, particularly relevant for recovery after brain injuries. When neurons are damaged, the brain can reroute or reorganize circuits to compensate for the loss. For instance, if certain motor functions are impaired by injury, the brain may strengthen alternative pathways or neighboring regions to restore function. This capability is essential for post-stroke recovery and is the basis for many therapeutic approaches designed to improve brain function following neurological injuries [20].

Neurotrophic factors such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) are proteins that support neuron growth, survival, and synaptic plasticity. BDNF plays a significant role in regulating the mechanisms of neuroplasticity, especially synaptic plasticity and structural remodeling. It enhances synaptic efficacy by promoting the growth and maturation of dendritic spines, as well as by facilitating the formation of new synapses [21]. Higher levels of BDNF have been associated with improved learning, memory, and cognitive performance, as it supports neurotransmitter release and the sensitivity of receptors on the postsynaptic neuron.

Importantly, environmental factors such as physical exercise and cognitive engagement can elevate BDNF levels and, consequently, enhance neuroplasticity. Studies have shown that exercise-induced BDNF release positively impacts hippocampal plasticity and spatial memory, suggesting a tangible link between lifestyle choices and cognitive

resilience [22]. This evidence underscores the potential for interventions targeting neurotrophic factors to enhance cognitive function and mitigate neurodegenerative conditions.

Neuroplasticity enables the brain to adapt and reorganize in response to experiences, environmental changes, and learning. Scientists are uncovering how the brain maintains flexibility and resilience by exploring mechanisms such as synaptic plasticity, structural remodeling, neurogenesis, and role of neurotrophic factors. The insights gained from understanding neuroplasticity offer valuable applications for treating neurological and psychiatric disorders, allowing for more effective therapeutic interventions. With continued research, neuroplasticity remains a promising frontier in neuroscience, providing hope for harnessing the brain's natural adaptability to improve health and recovery outcomes.

The Kozyavkin Method — a rehabilitation strategy that employs neuroplasticity

The brain's capability to adapt and reorganize in response to external factors was a crucial element in the development of the innovative **Intensive Neurophysiological Rehabilitation System**, commonly referred to as the Kozyavkin Method, named after its creator, professor Volodymyr Kozyavkin. This innovative therapy is designed for patients with CP and various neurological movement disorders. Established about four decades ago in Ukraine, the Kozyavkin Method has received official endorsement from the Ukrainian government and has earned recognition across numerous countries.

The Kozyavkin Method is a holistic approach that includes intensive rehabilitation courses with various treatment modalities specifically designed to cater to the unique needs of each child. A key element of this method is a unique variation of spinal manipulation known as biomechanical correction of the spine. This technique is integrated with a range of therapeutic interventions that enhance and support one another such as reflexotherapy, a specialized massage system, physical therapy, joint mobilization, mechanotherapy, and computer game therapy, among others [23].

The rehabilitation process focuses on stimulating the child's body compensatory abilities and promoting brain plasticity. By balancing muscle tone, restoring joint flexibility, enhancing tissue nutrition, and improving blood flow, a new functional state is established in the body that encourages quicker motor and cognitive development in children. Interventions are designed to enhance various functions, impacting different pathogenic pathways and achieving a more significant overall effect by amplifying one another. Age-appropriate, goal-oriented activities for training fine and gross motor skills are presented in a child-friendly manner, incorporating playful elements.

The treatment components of the INRS focus on distinct functional objectives within the Body Functions (joint mobility, muscle tone, voluntary movement, pain) and Activities and Participation (fine hand use, walking, mobility, interpersonal interactions, and family relationships) domains of the International Classification of Functioning, Disability, and Health.

The Intensive Neurophysiological Rehabilitation System is used to address various neurological disorders, though its main focus has been on rehabilitating children with cerebral palsy.

A recent clinical study investigated the effectiveness of the INRS for children with bilateral CP in a quasi-randomized controlled trial involving 48 participants aged 5–12 years. Results showed significant improvements in gross motor function (Gross Motor Function Measure) and hand function (Jebsen-Taylor Hand Function Test) after the INRS treatment compared to routine home treatment. The study highlights the potential of the INRS to enhance functional abilities in children with CP, although further longitudinal studies are recommended to assess long-term effects [24].

Neuroplasticity in cerebral palsy

Neuroplasticity plays a critical role in managing and improving outcomes for individuals with CP, a condition caused by non-progressive damage to the brain during early development. It often results in challenges such as motor impairments, sensory deficits, and cognitive difficulties.

The brain's ability to reorganize itself by forming new neural connections, even in the face of injury, is a cornerstone of neuroplasticity potential. In CP, the motor regions of the brain like the cerebral cortex, basal ganglia, or cerebellum often suffer damage, leading to impairments in movement, posture, and coordination. However, neuroplasticity allows the brain to compensate for these deficits by forming alternative neural pathways.

During early childhood, the brain is especially adaptable — a phase known as heightened plasticity. This period is often referred to as a “critical window” for intervention, where therapeutic efforts can yield significant improvements in motor skills and function. Even though this plasticity declines with age, research has shown that the brain retains a remarkable ability to adapt throughout life. This means that interventions can be effective at any age, although earlier engagement typically leads to better outcomes [25].

A recent single-blind study of the Intensive Neurophysiological Rehabilitation System also highlights the connection between age and motor improvement in children with CP. This study investigates changes in motor functions among 57 children aged 4 to 12 years with spastic cerebral palsy after a two-week INRS treatment. Results indicated a statistically significant increase in Gross Motor Function Measure score, notable improvements in passive range of movements in large extremity joints, and decreased muscle spasticity. Notably, the calculated dependence between motor improvement and age indicates that younger children experience a slightly greater motor improvement [26].

Through neuroplasticity, undamaged brain regions can take over functions previously handled by damaged areas. For instance, alternative pathways can be developed to improve motor control, enabling individuals to perform initially impaired tasks. Neuroplasticity also facilitates better integration of sensory inputs and motor outputs, which is crucial for improving balance, coordination, and the execution of precise movements. The ability of neuroplasticity to reorganize neural networks is influenced by the intensity and

specificity of therapeutic activities. Repeated practice and targeted stimulation encourage the brain to strengthen existing connections or develop new ones, thereby compensating for areas of dysfunction. This capacity for reorganization is not limited to motor skills; it can also enhance sensory integration and cognitive functions, further improving the quality of life for individuals with CP [27].

In the context of CP, neuroplasticity mechanisms are central to the success of many interventions aimed at reducing disability. These mechanisms allow for adaptive changes that promote functional independence, even in the presence of significant neural injury. By tapping into the brain's inherent ability to change and adapt, neuroplasticity offers a pathway for meaningful recovery and improvement in people with CP.

Multicomponent INRS strategy to enhance neuroplasticity

The INRS combines different treatment modalities to capitalize on neuroplasticity and address the multifaceted needs of these children.

The INRS is focused on improving motor learning through repetitive and task-specific activities, strengthening existing synaptic connections, and recruiting alternative neural pathways to bypass damaged regions. Recent research indicates that rehabilitation implemented early and effectively can significantly enhance motor, sensory, and cognitive functions, shaping a child's overall developmental trajectory [27].

Given the complexity of CP, no single treatment can sufficiently address the wide range of symptoms and challenges it presents. Combining multiple therapies in the INRS creates a synergistic effect, maximizing the strengths of each approach. For example, physical therapy focuses on improving gross motor skills, muscle strength, and balance, while occupational therapy targets fine motor skills and daily activities.

One of the key elements in the multifactorial influence on a patient with cerebral palsy is the **biomechanical correction of the spine**, a unique method of spinal manipulative therapy (SMT) that plays a crucial role in the Intensive Neurophysiological Rehabilitation System. This approach has a diverse range of beneficial effects on different systems. This method supports the enhancement of posture and mobility and improves overall neurological performance, leading to an improved quality of life for those with cerebral palsy.

A recently published review of the **effects of spinal manipulative therapy** on neurological symptoms presents several points based on the available literature [28]. The review highlights that some studies suggest SMT may enhance muscle strength in individuals with stroke and spinal pain. The evidence indicates that SMT can lead to alterations at the cortical level, which may be more pronounced in its influence on muscle strength. Furthermore, SMT appears to be beneficial for motor function, particularly in healthy individuals and those with impaired functional capacity like CP. However, the number of studies addressing this area is limited, and the outcome measures used vary significantly. An important takeaway from this narrative review is the recognition of quality of life as a critical outcome in both re-

search and clinical practice. Even minor improvements in quality of life are significant for individuals with disabilities, and SMT has been associated with enhancements in overall health status and health-related quality of life across various disorders, including those accompanied by pain, balance impairments, and CP. Generally, while SMT shows promise for the symptomatic treatment of neurological disorders, the review emphasizes the need for further high-quality research to substantiate these findings and explore the full range of SMT's effects.

By integrating different interventions, children receive comprehensive care that addresses all dimensions of their condition. Different therapies also stimulate various parts of the nervous system, promoting broader neuroplastic changes. Each of these therapies complements the others by targeting unique aspects of the child's neural and physical development, fostering widespread improvements.

Engagement and motivation play a critical role in successful rehabilitation. Children respond differently to various therapies, and a multimodal approach allows programs to be tailored to their interests and abilities. For instance, play-based interventions or gamified therapies can be integrated with traditional methods to make rehabilitation more enjoyable. This diversity of approaches maintains the enthusiasm of children and ensures sustained participation, which is crucial for long-term progress.

Innovative technologies like **rehabilitation computer games** also enhance the scope of combined treatments for children with CP. Virtual reality-based therapies immerse children in engaging, interactive environments that improve both motor and cognitive functions. They assist in precise movement training, providing real-time feedback to facilitate learning. These technologies provide controlled environments that can be modified to meet the specific challenges faced by the child, thereby ensuring sustained engagement and maximizing the potential for neuroplasticity. Rehabilitation computer games, when combined with traditional approaches, create multidimensional rehabilitation strategies that significantly enhance outcomes [29].

Additionally, a combination of treatments can prevent burnout and fatigue. By distributing therapeutic focus across different methods, clinicians can avoid overloading specific muscles or cognitive functions. Alternating between activities like aquatic therapy and land-based exercises reduces physical strain while maintaining the intensity needed to achieve therapeutic goals.

Research consistently supports the effectiveness of combining treatments in rehabilitation of patients with CP. Studies have shown that multimodal approaches improve motor skills, functional independence, and quality of life more effectively than single modal interventions. For instance, pairing traditional physical therapy with assisted gait training has led to better walking outcomes than physical therapy alone.

The ultimate goal of rehabilitation is to improve immediate functional abilities and foster long-term independence and adaptability. As children grow and their needs change, a combined therapeutic approach allows for ongoing adjustments to meet new challenges and capitalize on emerging opportunities for development. This dynamic, integrated ap-

proach like the Intensive Neurophysiological Rehabilitation System acknowledges the evolving nature of rehabilitation and ensures that children with CP receive the comprehensive care they need to thrive [30].

So, combining different treatments in the rehabilitation of children with CP is vital to harnessing the power of neuroplasticity. By addressing the diverse challenges posed by CP and activating multiple neural pathways, this integrated approach promotes holistic development and maximizes the potential of each child. Through tailored, multimodal therapy programs children with CP can achieve greater independence, functionality, and an improved quality of life.

Treatment intensity as a crucial INRS feature

The Kozyavkin Method, also known as the Intensive Neurophysiological Rehabilitation System, emphasizes the importance of treatment intensity to achieve optimal therapeutic outcomes. The INRS course includes four to five hours of daily training for two weeks, five days per week. Treatment is child-friendly and intensive at the same time.

Furthermore, studies highlight that frequent and sustained therapy sessions in the Kozyavkin Method lead to enhanced motor skills, muscle tone regulation, and functional independence. The structured and repetitive nature of this system reinforces movement patterns, thereby improving coordination and reducing spasticity. Compared to traditional rehabilitation models, which often rely on periodic sessions, the intensive, short-term rehabilitation cycles of the INRS allow for accelerated progress within a limited timeframe.

Research suggests that intensive therapy regimens yield better motor improvements than conventional rehabilitation programs with lower frequency and intensity. High treatment intensity, as seen in the INRS, promotes greater neurophysiological adaptation, facilitating the reorganization of neural pathways, which is crucial for children with CP. Constant practice of specific movements may enable automatization and shift motor control to memory-based processing by restructuring the cortical representations of sensorimotor features. This restructuring is believed to appear after intensive repetitive training in adult survivors with stroke and pediatric participants with CP [31].

While the high intensity of treatment is a key advantage, it also requires careful patient selection and individualized treatment planning to ensure safety and effectiveness. Some children may experience temporary discomfort due to increased physical demand, but overall, the benefits in mobility, balance, and daily function outweigh potential challenges.

In conclusion, treatment intensity plays a pivotal role in the effectiveness of rehabilitation for children with CP. The Kozyavkin Method, through its structured and intensive approach, provides a scientifically backed system that fosters motor recovery and neuroplastic adaptation. Future research should continue to refine intensity parameters to optimize long-term functional outcomes for children treated with the INRS.

Patient variability and individualized approaches

Considering patient variability and adopting individualized approaches are essential components of effective rehabilitation for children with CP, as they play a critical role in activating neuroplasticity. Cerebral palsy is a heterogeneous

group of disorders characterized by motor and postural dysfunctions resulting from developmental brain injuries. Its diversity requires rehabilitation strategies that are tailored to the unique circumstances of each child, as a one-size-fits-all approach risks failing to provide the precision necessary for substantial neural reorganization.

Neuroplasticity, the brain's ability to reorganize its structure and function, underpins motor skill acquisition and functional recovery in children with CP. This capacity is heightened during early childhood, when the brain exhibits a remarkable ability to adapt to consistent, appropriately challenging stimuli. Effective rehabilitation must align with the child's developmental stage, specific injury patterns, and functional capabilities, ensuring the neural system is neither under-stimulated nor overwhelmed. Individualized interventions are particularly crucial because children with CP present with wide-ranging motor impairments, cognitive profiles, associated conditions, and environmental influences.

Variability among patients stems from several factors. The type and severity of motor impairment, whether spastic, dyskinetic, ataxic, or mixed, directly influence therapeutic priorities and approaches. Cognitive abilities, emotional resilience, and behavioral characteristics also impact participation in therapy and its outcomes. Furthermore, comorbidities such as epilepsy, sensory deficits, and musculoskeletal deformities add layers of complexity that need to be addressed holistically. Family, healthcare access, and socioeconomic factors further shape the feasibility and effectiveness of therapeutic interventions.

Tailored rehabilitation strategies consider these diverse factors. For instance, goal setting must be individualized to ensure that the therapy aligns with the child's aspirations and functional needs. Some children have problems with attention, so they need more frequent pauses for more effective training, while others can lose their motivation during these breaks.

Moreover, a multidisciplinary approach involving physicians, physical and occupational therapists, speech therapists, psychologists, and medical nurses provides a comprehensive framework for addressing the multifaceted needs of children with CP.

Continuous monitoring and adaptation of therapy plans are vital for sustaining neuroplasticity activation. Tools such as the Gross Motor Function Measure and other instruments help assess progress and refine strategies over time. This adaptability ensures that interventions evolve with the child's development and changing needs, maintaining the optimal level of challenge required for neural reorganization.

The importance of early intervention cannot be overstated, as the first years of life represent a critical period for harnessing neuroplasticity. However, evidence suggests that the brain remains capable of reorganization beyond early childhood, provided that interventions are personalized and consistently progressive. Studies have demonstrated that individualized approaches yield meaningful improvements in motor function and quality of life for children with CP by leveraging their unique neuroplastic potential [32].

So, considering patient variability and utilizing individualized approaches are indispensable for effective reha-

bilitation of children with cerebral palsy. These strategies not only maximize neuroplasticity but also foster meaningful, lasting improvements in motor function and independence. By prioritizing tailored interventions that reflect the unique circumstances of each child, therapists can empower children with CP to achieve their fullest potential and lead more independent lives.

Conclusions

Neuroplasticity plays a fundamental role in rehabilitation of individuals with cerebral palsy, offering a pathway for functional recovery and improved quality of life. The article explores the shift from a rigid understanding of the brain to recognizing its adaptive potential, detailing key mechanisms such as synaptic plasticity, structural remodeling, and neurogenesis.

These principles form the basis of rehabilitation approaches like the Intensive Neurophysiological Rehabilitation System, also known as the Kozyavkin Method.

By leveraging neuroplasticity, the INRS combines intensive, multimodal therapy strategies to enhance motor skills, cognitive function, and sensory integration. Studies highlight the importance of treatment intensity, patient variability, and individualized approaches in optimizing neuroplastic changes. Younger patients tend to show greater improvement, but neuroplasticity remains accessible throughout life, reinforcing the need for ongoing and adaptive therapy.

Ultimately, neuroplasticity underscores the brain's ability to reorganize, compensating for damage and maximizing functional potential. As research advances, the application of neuroplasticity in rehabilitation of patients with cerebral palsy continues to evolve, promising better outcomes and greater independence for those affected.

References

1. Konorski J. *Conditioned reflexes and neuron organization*. CUP Archive; 1948.
2. Finger S. *Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function*. Oxford University Press; 2001.
3. James W. *The principles of psychology*. Henry Holt and Co.; 1890.
4. Shepherd GM. *Foundations of the neuron doctrine*. Oxford University Press; 2015.
5. Finger S. *Minds behind the brain: a history of the pioneers and their discoveries*. Oxford University Press; 2000.
6. Hebb DO. *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. John Wiley & Sons; 1949. doi: 10.1037/h0055679.
7. Bach-y-Rita P. Sensory plasticity: applications to a vision substitution system. *Arch Ophthalmol*. 1967;79(5):785-795. doi: 10.1001/archophth.1968.00980020787007.
8. Merzenich M, Wright B, Jenkins W, Xerri C, Byl N, Miller S, Tallal P. Cortical plasticity underlying perceptual, motor, and cognitive skill development: implications for neurorehabilitation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1996;61:1-8.
9. Bliss TVP, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*. 1973;232(2):331-356. doi: 10.1152/jn.1973.32.5.621.
10. Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(3):228-236.
11. Beck AT. *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Penguin; 1979.
12. Park DC, Bischof GN. The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;15(1):109-119.
13. Abbott LF, Nelson SB. Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat Neurosci*. 2000;3(11):1178-1183.
14. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*. 2004;44(1):5-21.
15. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):18-41.
16. Collingridge GL, Isaac JT, Wang YT. Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(12):952-962.
17. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Ann Rev Neurosci*. 2005;28:377-401.
18. Van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*. 2002;415(6875):1030-1034.
19. Abrous DN, Koehl M, Le Moal M. Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Physiol Rev*. 2005;85(2):523-569.
20. Nudo RJ. Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(6):638-644.
21. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(1):7-23.
22. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*. 2004;20(10):2580-2590.
23. Kozyavkin VI, Babadahly M, Lun H, Kachmar OO, Hordiyevych SM, Lysovykh VI, et al. *Intensive Neurophysiological Rehabilitation System — the Kozyavkin Method. A manual for rehabilitation specialists*. Lviv: Design studio Papuga; 2012.
24. Kushnir A, Kachmar O. *Intensive Neurophysiological Rehabilitation System for children with cerebral palsy: a quasi-randomized controlled trial*. *BMC Neurol*. 2023;23:157. doi: 10.1186/s12883-023-03216-4.
25. Johnston MV. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev*. 2009. doi: 10.1002/ddrr.64.
26. Kachmar O, Mysula I, Kushnir A, Voloshyn T, Matiushenko O, Hasiuk M, Hordiyevych M. Changes in motor functions in children with cerebral palsy after the course of intensive neurophysiological rehabilitation: a single-blind study. *International Journal of Neurology*. 2019;5(107):5-11.
27. Hallett M. Neuroplasticity and rehabilitation. *J Rehabil Res Dev*. 2005.
28. Kushnir A, Fedchyshyn B, Kachmar O. Review of effects of spinal manipulative therapy on neurological symptoms. *J Bodyw Mov Ther*. 2023;34:66-73. doi: 10.1016/j.jbmt.2023.04.009.
29. Bonnechère B, Jansen B, Omelina L, Degelaen M, Wermenebol V, Rooze M, Van Sint Jan S. Can serious games be incorporated with conventional treatment of children with cerebral palsy? A review. *Res Dev Disabil*. 2014. doi: 10.1016/j.ridd.2014.04.016.
30. Bellomo RG, Barassi G, Veri N, Giannuzzo G, Di Felice PA, et al. Integrated rehabilitation approach in cerebral palsy patients. 2016. doi: 10.14813/ibra.2016.36.
31. Dan B. Beyond localizing neurology and psychology. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:4.
32. Morgan C, Novak I, Dale RC. Optimizing motor learning in infants at high risk of cerebral palsy: a pilot study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(4):607-620. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.01.016.

Received 12.01.2025

Revised 17.02.2025

Accepted 21.02.2025

Information about authors

Oleh Kachmar, MD, PhD, Senior Researcher, Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Lviv Region, Ukraine; e-mail: okachmar@ic.reha.lviv.ua
Nataliya Kozyavkina, MD, PhD, CEO, Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Lviv Region, Ukraine
Anna Kushnir, MD, Senior Researcher, Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Lviv Region, Ukraine
Olha Kozyavkina, MD, PhD, Deputy Director, Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Lviv 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.

Качмар О.О., Козьявкіна Н.В., Кушнір А.Д., Козьявкіна О.В.

Міжнародна реабілітаційна клініка Козьявкіна, м. Трускавець, Україна

Нейропластичність у реабілітації дітей із церебральним паралічем

Резюме. У статті розглядається значення нейропластичності в реабілітації дітей із церебральним паралічем (ДЦП), підкреслюється здатність мозку до адаптації та відновлення втрачених функцій. Використання нейропластичних механізмів дозволяє покращити рухові навички, когнітивні здібності та загальну якість життя. Дослідження підтверджують, що рання й інтенсивна реабілітація пацієнтів із ДЦП забезпечує кращі результати, оскільки дитячий мозок має високий рівень пластичності. Індивідуальний підхід є ключовим у процесі реабілітації, оскільки ступінь моторних порушень, когнітивні здібності та супутні патології можуть значно відрізнятись. Однією з методик, у якій використовується інтенсивний та індивідуальний підхід до відновлення функцій пацієнта з ДЦП, є система інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації, відома як метод Козьявкіна. Вона комбінує різні лікувальні впливи, що

доповнюють та посилюють один одного, зокрема мануальну, фізичну терапію, ерготерапію та інші, сприяючи активізації нейропластичних змін. Поєднання різних методів реабілітації із багаторазовим повтором необхідної дії дозволяє забезпечити комплексний підхід і максимально використати потенціал нейропластичності. Застосування сучасних технологій, зокрема віртуальної реальності та реабілітаційних комп'ютерних ігор, підвищує мотивацію дітей і покращує результати терапії. Таким чином, у цій статті підкреслюється важливість нейропластичності як ключового фактора в реабілітації осіб із ДЦП. Завдяки цілеспрямованій багатокомпонентній терапії діти з церебральним паралічем можуть досягти кращої мобільності, більшої незалежності та покращення якості життя.

Ключові слова: нейропластичність; церебральний параліч; реабілітація

Відновити прохідність судини недостатньо: чи є Церебролізін рішенням для поліпшення довгострокових результатів після реканалізації? Вебінар EVER Pharma (19 листопада 2024 р.)

Вступ

У поточній серії пілотних досліджень CERECAP (CErebrolysin RECanalization And Perfusion) вивчається питання, чи може застосування на додаток до реканалізаційної терапії цитопротекторного агента, такого як Церебролізін, покращити віддалені ре-

зультати в пацієнтів з інсультом і чи буде така терапія для певних груп пацієнтів більш корисною, ніж для інших. Комісія, що складається з провідних експертів з інсульту, поділилася власним клінічним досвідом використання Церебролізіну як доповнення до стандартного лікування.

Dr. Epifania Collantes (Філіппіни)

Доктор Epifania Collantes почала свою доповідь з опису поточного стану застосування тромболізу та тромбектомії. Використовуючи дані співпраці HERMES і постмаркетинговий реєстр системи Penumbra, вона відзначила, що, незважаючи на успішну реканалізацію, багато пацієнтів не досягають добрих функціональних результатів (mRS 0–2). Вона назвала кілька причин цього явища, включно з реперфузійними пошкодженнями, запаленням, набряком ендотелію, кровотечею, дистальною емболією та спазмами мікросудин. Ці фактори можуть призвести до ішемії та загибелі клітин навіть після повторного відкриття заблокованої кровоносної судини.

Доктор Epifania Collantes представила проєкт CERECAP (CErebrolysin RECanalization And Perfusion), спрямований на те, щоб впоратись із цими викликами. На сьогодні ця ініціатива включає 20 досліджень із залученням понад 1500 пацієнтів, у яких вивчається ефективність Церебролізіну як доповнення до реканалізаційної терапії різних підтипів інсульту. Дослідження мають загальні кінцеві точки, включно з mRS (модифікована шкала Ренкіна) на 90-й день, NIHSS (шкала інсульту Національного інституту здоров'я), MoCA (Монреальська шкала когнітивної оцінки) і виникненням гемо-

Поточні проєкти CERECAP у різних країнах

- Укріплення гематоенцефалічного бар'єра — дослідження з використанням методів візуалізації — Польща/США, Університет Джона Гопкінса
- Внутрішньополушарковий тромболізис — Хорватія, Rojčaković
- Постінсультна реперфузія — No flow — Ізраїль, Bornstein
- Тромболізис у хворих на діабет — Мексика, Gongora
- Тяжкий інсульт 12–25 — Філіппіни, Collantes
- Пряма тромбектомія — Польща, Jarosz
- Класична етапна реперфузійна терапія (bridging терапія) — Польща, Staszewski
- Базиллярна артеріальна оклюзія — Хорватія, Roje-Bedeković
- Етапна реперфузійна терапія (bridging терапія), 350 днів спостереження — росія, Домашенко
- Кардіоемболічний інсульт — Єгипет, Eibassiouny
- Догоспітальне лікування в мобільному інсультному відділенні та звичайному відділенні швидкої допомоги — Таїланд, Nijasri

рагічних трансформацій. Проведення мета-аналізу всіх досліджень CERECAP планується після їх завершення, приблизно через 3–4 роки.

Dr. Manuel Martinez (Мексика)

Доктор Manuel Martinez обговорив механізм дії Церебролізіну, сполуки, що складається з нейропептидів і вільних амінокислот, яка імітує та модулює активність нейротрофічного фактора, зробивши акцент на протизапальних

та антиоксидантних властивостях препарату і його здатності відновлювати цілісність гематоенцефалічного бар'єра.

Крім того, Manuel Martinez навів дані проспективного рандомізованого дослідження CERENETIS. У



ньому взяли участь 126 пацієнтів, які отримували tPA і Церебралізин; їх порівнювали з контрольною групою, яка отримувала тільки tPA. Результати показали, що Церебралізин вірогідно знижував швидкість геморагічних трансформацій порівняно з контрольною групою.

Також Manuel Martinez навів комплексний метааналіз, проведений Strlicius та співавт. (2021), який демонструє дуже добрий профіль безпеки Церебралізіну. Було продемонстровано, що Церебралізин забезпечує високий рівень безпеки щодо серйозних побічних ефектів, особливо при лікуванні високими дозами й у випадках помірного й важкого інсульту.

На завершення Manuel Martinez навів результати нещодавно проведеного багатоцентрового лонгitudи-нального дослідження в Мексиці, у якому 30 % пацієнтів отримували Церебралізин. Гіпотеза полягала в тому, що постінсультні геморагічні ознаки, виявлені за допомогою транскраніальної доплерівської сонографії (ТДС), пов'язані з постінсультними когнітивними порушеннями. Пацієнтам після інсульту проводили ТДС і магнітно-резонансну томографію (МРТ) і спостерігали протягом 12 місяців з інтервалами 3, 6 і 12 місяців. Результати показують, що застосування Церебралізіну асоціюється зі зниженням постінсультної депресії через 12 місяців, вищим індексом Бартел і меншою залежністю від сторонньої допомоги. Загалом Церебралізин

Метааналіз підтвердив: Церебралізин підвищує безпеку лікування

ПІДВИЩЕНА КЛІНІЧНА БЕЗПЕКА ПРИ ЗАСТОСУ-ВАННІ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ

— Комплексний метааналіз безпеки показує дуже добрий профіль безпеки для пацієнтів, які отримували Церебралізин після гострого ішемічного інсульту, порівняно з плацебо

КЛІНІЧНА ПЕРЕВАГА ЛІКУВАННЯ ЦЕРЕБРОЛІЗИ-НОМ

— Хоча жоден аналіз не надав доказів щодо без-пеки, спостерігалася тенденція до переваги Цере-бралізіну щодо серйозних побічних ефектів при лі-куванні високими дозами та при інсульті середньої тяжкості та важкому інсульті

асоціювався з кращими результатами та зменшенням інвалідності.

Доповідач наголосив, що протизапальна й анти-оксидантна дія Церебралізіну може допомогти від-новленню пошкоджень, пов'язаних з інсульту. Меди-каментозна терапія, включно з реабілітацією, має ви-рішальне значення. Церебралізин може доповнювати лікування в гострому періоді, зменшувати ускладнення й покращувати прогноз при застосуванні одразу після або під час гострого інсульту.

Змінні (ТДС)	Не VD (n = 54)	VD/смерть (12 міс.) (n = 51)	P
MV середня білатеральна, см/с, md (IQR)	47,33 (42,2–51,6)	35,9 (30,2 –41,1)	< 0,001+
BHI середній < 0,5, n (%)	7 (19)	30 (82)	< 0,001*
PI середній, md (IQR)	0,9 (0,82–1,13)	1,0 (0,83–1,16)	0,27+

Використання Церебралізіну після інсульту... OR 1,63 (ДІ 95% 0,6–4,45). BHI > 0,5 (CVR на ТДС) за 3 місяці
Використання Церебралізіну після інсульту.... OR 6,28 (ДІ 95% 0,78–50,3). Зменшення післяінсультної депресії
Використання Церебралізіну після інсульту.... OR 1,6 (ДІ 95% 0,42–6,2). Індекс Бартел > 85 % (12 міс. після інсульту)
Використання Церебралізіну після інсульту.... OR 1,46 (ДІ 95% 0,44–4,9). mRS < 2

Dr. Jacek Staszewski (Польща)

У доповіді доктора Jacek Staszewski було зосереджено увагу на важливості захисту гематоенцефалічного бар'єра при інсульті й підкреслено необхідність використання мультимодального підходу із застосуванням плейотропних агентів для забезпечення ефективного захисту головного мозку.

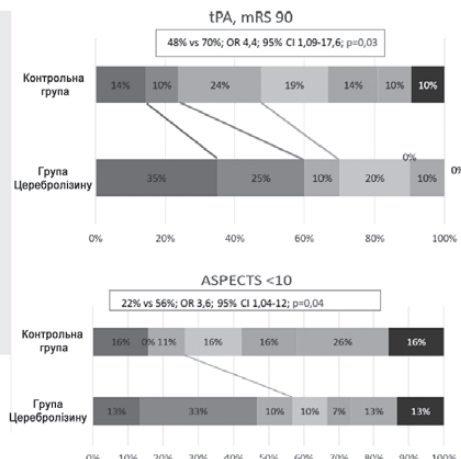
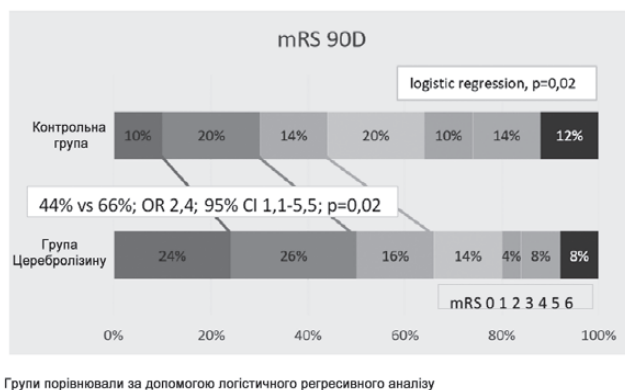
Jacek Staszewski подав дослідження CERECAP-WIM (Wojskowy Instytut Medyczny), у якому вивчали Церебролізін як додатковий засіб щодо ендоваскулярної терапії в пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. При початковому нейровізуалізаційному обстеженні на зображеннях у цих пацієнтів виявлялися невелике ішемічне ядро, якісні колатералі, ефективна реканалізація після механічної тромбектомії, але при цьому були стійкі виражені дефіцити.

Результати дослідження показали, що в групі пацієнтів, яким призначався Церебролізін, показник сприятливих функціональних результатів через 90 днів і 12 місяців був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою.

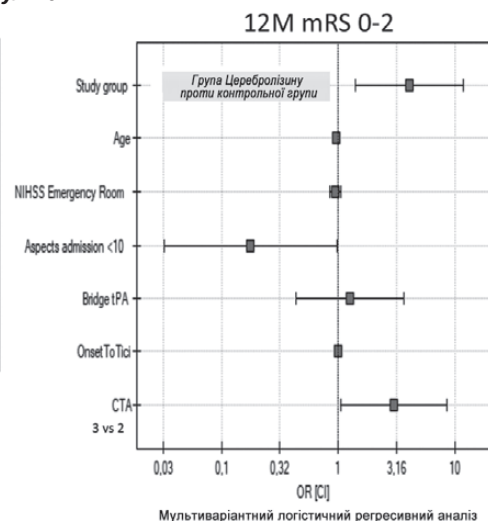
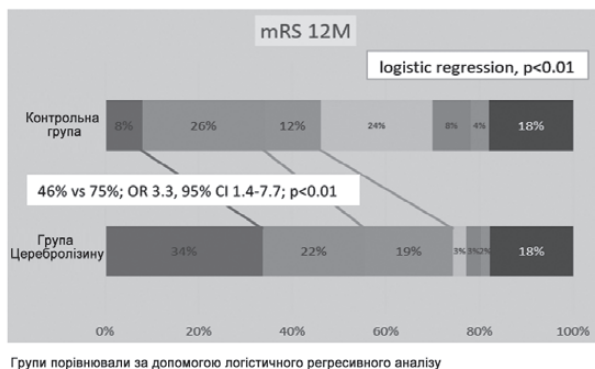
Додатково Церебролізін знижував ризик симптомних та асимптомних церебральних крововиливів більше ніж на 60 %.

Також Jacek Staszewski поділився досвідом застосування Церебролізіну в пацієнтів з різними неврологічними патологіями, у тому числі з інсультом, травматичним ураженням головного мозку, судинною деменцією, хворобою Альцгеймера, інфарктом сітківки, інфарктом спинного мозку. Він підкреслив потенційні переваги застосування Церебролізіну в разі цих уражень, а також відзначив необхідність подальших досліджень.

Кінцеві результати Первинні кінцеві точки: сприятливі результати (mRS 0–2) на 90-ту добу



Вторинні кінцеві точки Довгострокові результати



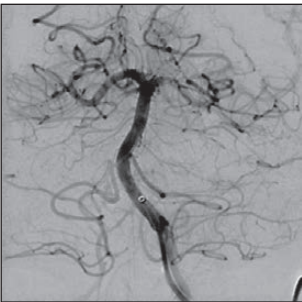
Dr. Marina Roje-Bedekovic (Хорватія)

Доктор Marina Roje-Bedekovic розпочала свою доповідь з презентації історії хвороби 52-річного чоловіка з оклюзією базилярної артерії (ОБА). Незважаючи на повторну механічну тромбектомію та рятувальне внутрішньоартеріальне введення tPA, у пацієнта розвилася повторна оклюзія базилярної артерії протягом 75 годин. Однак після ще одного внутрішньовенного введення tPA і механічної тромбектомії пацієнт повністю одужав і був виписаний на 18-й день з показниками 0 балів за шкалами NIHSS і Ренкіна.

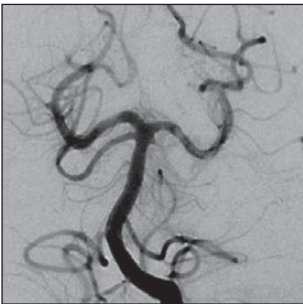
Marina Roje-Bedekovic підкреслила, що це був щасливий виняток, оскільки більшість пацієнтів з ОБА мають значно гірші результати. Вона обговорила проблеми діагностики й лікування ОБА, високий рівень

смертності й обмежені можливості лікування, підкресливши нагальну потребу в нових методах лікування для поліпшення результатів.

Потім вона подала власне проспективне відкрите одногрупове дослідження, яке ще триває. У ньому оцінюється ефективність і безпека Церебралізіну у 20 пацієнтів з гострою оклюзією базилярної артерії. На додаток до стандартної терапії хворі отримують 30 мл Церебралізіну в/в щоденно протягом 14 днів. Основними кінцевими точками дослідження є частка пацієнтів з показником 0–3 бали за шкалою Ренкіна через 90 днів і рівень смертності, порівнянний з історичними контрольними групами. Початкові результати дуже обнадійливі.



Після першої механічної тромбектомії з невідкладним внутрішньоартеріальним введенням tPA — відновлення кровотоку в базилярній артерії та часткова реканалізація в правій середньомозковій артерії (TICI 2b)



Після другої механічної тромбектомії — повна реканалізація в базилярній артерії та правій середньомозковій артерії (TICI 2b)

Методи ОБА + Церебралізін

- проспективне одноцентрове одноплечове відкрите дослідження
- 20 пацієнтів з гострою оклюзією базилярної артерії
- стандартне лікування гострого інсульту (механічна тромбектомія + в/в tPA або консервативне) + Церебралізін як додаткова терапія + реабілітація/контроль
- Церебралізін у дозі 30 мг 1 раз на добу протягом 14 днів
- нейровізуалізаційні знахідки й клінічні результати:
 - протягом періоду призначення препарату
 - при виписці
 - через місяць
 - через 3 місяці після інсульту

Критерії включення:

- вік 18 років і старі
- гостра оклюзія базилярної артерії, підтверджена МРТ-ангіографією
- преморбідний показник mRS ≤ 3
- відсутня інформована згода

Критерії виключення:

- гіперчутливість до компонентів препарату
- годування груддю або вагітність
- епілепсія, епілептичні судижки
- також черева неадекватність (ступень IV або V)
- ішемічний інсульт у попередні три місяці
- метастатичний рак
- сепсис або інша інфекція при надходженні в лікарню
- гострий коронарний синдром, легенева емболія, тромбоз глибоких вен при надходженні в лікарню

Методи ОБА + Церебралізін

Групи втручання й контролю мають бути виділені на основі таких критеріїв:

- зона оклюзії базилярної артерії — проксимальна, середня, дистальна частина
- показник за NIHSS при надходженні в лікарню (0–4, 4–15, 16–20, 21–42)
- преморбідний показник mRS
- знахідки на МРТ при надходженні в лікарню (ішемія/немає ішемії)
- час від початку симптомів до лікування (0–3 год, 3–6 год, понад 6 год)
- вік (± 5 років)
- тип лікування (консервативне лікування, в/в tPA, механічна тромбектомія, tPA + механічна тромбектомія)
- тип механічної тромбектомії (проведення/непроведення стентування базилярної артерії)
- коморбідна артеріальна гіпертензія (так/ні)

Контрольні дані будуть отримані ретроспективно із центральної бази даних госпіталю, вони включатимуть інформацію про пацієнтів з ОБА, які отримували лікування в період із січня 2015 року до травня 2024 року

Результати ОБА + Церебралізін

Оцінка первинних результатів:

- відсоток учасників у групі Церебралізіну з показником mRS 0–3 на 90-й день після інсульту/в контрольній групі
- рівень смертності в групі Церебралізіну/контрольній групі

Оцінка вторинних результатів:

- будь-які зміни та симптоми внутрішньочеребральної кровотечі в групі Церебралізіну/контрольній групі
- зміни показника за NIHSS/у контрольній групі

Dr. Minwoo Lee (Південна Корея)

Dr. Minwoo Lee звернув увагу на виклики, з якими доводиться стикатися при лікуванні пацієнтів з інсультом «пробудження», коли точний час появи симптомів невідомий, що ускладнює прийняття

рішень щодо тромболізісу й ендovasкулярної терапії. Він подав нещодавні висновки, які свідчать про те, що симптоми інсульту «пробудження» часто виникають незадовго до того, як пацієнт про-

кинеться, що дозволяє проводити цілеспрямовані невідкладні втручання. Незважаючи на прогрес, результати для пацієнтів з інсультом після пробудження залишаються гіршими, ніж для пацієнтів, у яких момент початку інсульту відомий, головним чином через менш часте призначення невідкладної терапії. Minwoo Lee наголосив на розширенні вікон використання внутрішньовенного тромболізу при інсультах «пробудження», що підтверджено такими дослідженнями, як WAKE-UP, DEFUSE 3 і DAWN. Він підкреслив важливість церебрального захисту в пацієнтів з інсультом у стані пробудження, подавши Церебролізін

як багатообіцяючий препарат із плейотропними ефектами, спрямованими на численні механізми ішемічного каскаду, включно з ексайтотоксичністю, запаленням, окиснювальним стресом і дисфункцією гематоенцефалічного бар'єра.

Minwoo Lee також надав огляд корейського ретроспективного багатоцентрового обсерваційного дослідження CERECAP, що оцінює ефективність і безпеку Церебролізу в пацієнтів з інсультом «пробудження», у яких використовується ендovasкулярна терапія. Він подав структуру дослідження, а також навів первинні та вторинні результати.



Первинні результати

- Первинними результатами дослідження будуть добрі функціональні результати за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) у діапазоні від 0 до 2 при оцінці на 90-й день з моменту початку інсульту.
- Ця шкала визначає ступінь інвалідності або залежності від сторонньої допомоги в реалізації щоденної активності, а також дає критичну оцінку функціональним результатам.

Вторинні результати

- **Тяжкість інсульту**
Шкала інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS): оцінка проводиться двічі — при виписці та на 90-й день, щоб оцінити неврологічний статус пацієнтів.
- **Рівень смертності**
Дослідження буде оцінювати рівень смертності за 90-денний період, щоб встановити, чи є вірогідне зниження рівня смертності в пацієнтів, у яких застосовується Церебролізін, порівняно з тими, хто не отримує Церебролізін.
- **Рівні геморагічної трансформації**
Буде проводитися оцінка частоти як симптомної, так і асимптомної трансформації через 90 днів, щоб оцінити профіль безпеки Церебролізу в цій популяції пацієнтів.
- **Когнітивні результати**
Оцінка когнітивних функцій за шкалою MoCA буде проводитися на 90-й день після початку інсульту з метою оцінити будь-які когнітивні зміни протягом лікування.

Висновки

На вебінарі було підкреслено недостатність використання тільки реканалізації для поліпшення віддалених результатів у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. Усі доповідачі вебінару підкреслили необхідність призначення додаткового лікування для запобігання ускладненням після реканалізації, таким як запалення, дисфункція гематоенцефалічного бар'єра й ішемічне ураження. Усі доповідачі ви-

діляли Церебролізін як багатообіцяючий препарат із плейотропним ефектом, що підтверджується кількома дослідженнями, які показують його потенціал для поліпшення одужання, зменшення ускладнень і поліпшення функціональних результатів при різних сценаріях інсульту. Дослідження, що постійно проводяться в рамках ініціативи CERECAP, спрямовані на подальше підтвердження ролі Церебролізу в лікуванні інсульту. ■

UDC 616-006.484.04

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1151>

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

Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Exploring the effect of subtotal resection on survival outcome in glioblastoma: a case study

Abstract. Glioblastoma characterized by aggressive nature and poor prognosis remains a challenging entity in neuro-oncology. Standard treatment modalities, including maximal safe surgical resection followed by adjuvant chemotherapy and radiotherapy, aim to prolong survival and alleviate symptoms. However, despite these interventions, prognosis remains dismal, particularly in cases of subtotal resection. This case study delves into the effect of subtotal resection on survival outcomes in glioblastoma patients. A 46-year-old male presented with symptoms of headache and left-sided weakness, prompting admission and subsequent surgical intervention. Subtotal resection, achieving approximately 95 % tumor removal, was performed. Following surgery, the patient underwent chemotherapy with temozolomide (75 mg/m²) for six weeks, omitting radiotherapy. Remarkably, the patient experienced symptom alleviation post-treatment and survived for six months. This case highlights the potential of subtotal resection in managing glioblastoma, particularly in cases where complete excision is not feasible. Additionally, it underscores the need for individualized treatment approaches and further research to optimize outcomes in glioblastoma patients with less favorable prognoses.

Keywords: glioblastoma; subtotal resection; extent of resection; survival outcome

Introduction

Glioblastoma multiforme (GBM) stands as one of the prevalent and highly aggressive glial neoplasms within the primary central nervous system of adult individuals. Despite employing aggressive therapeutic strategies such as surgical intervention, radiotherapy, and chemotherapy, the prognosis remains notably limited [1, 2].

Glioblastoma accounts for 15 % of brain tumors. It affects mostly individuals over 50, males more often than women [3]. Surgical resection serves as a pivotal component in the multimodal management of GBM. Extensive observational studies and comprehensive literature reviews, employing objective assessments of the extent of resection, consistently indicate a significant correlation between maximal tumor resection and improved outcomes for GBM [4, 5].

Surgical resection alone has been shown to increase the median survival of GBM patients to 6 months. However, combining it with radiation therapy yields a significantly improved mean survival of 12 months. Given GBM's highly infiltrative nature, the use of radiation therapy alongside concomitant chemotherapy presents enhanced prospects for survival. Specifically, the addition of concomitant chemotherapy with temozolomide to the regimen of surgical resection plus radiation therapy has demonstrated further improvements, resulting in a median survival of 14.6 months [6].

Glioblastoma surgery is becoming more individualized and multimodal. Imaging, surgical instruments, and intra-operative monitoring have improved tumor removal while minimizing brain tissue injury [7]. Subtotal resection (STR) seldom causes spontaneous tumor regression. Overall sur-

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Діпак Чаулагайн, відділення нейрохірургії, Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, Ужгородський національний університет, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, 88018, Україна; e-mail: neurodipak@gmail.com; тел.: +380 (50) 561-90-18

For correspondence: Dipak Chaulagain, Neurosurgery Department, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Kapushanska st., 24, Uzhhorod, 88018, Ukraine; e-mail: neurodipak@gmail.com; phone: +380 (50) 561-90-18

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

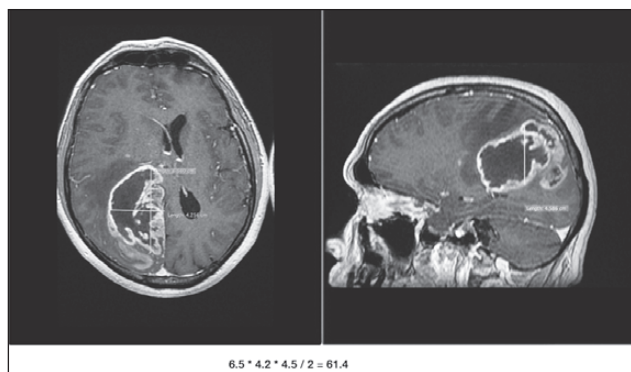


Figure 1. Volumetric analysis of tumor pre-operatively

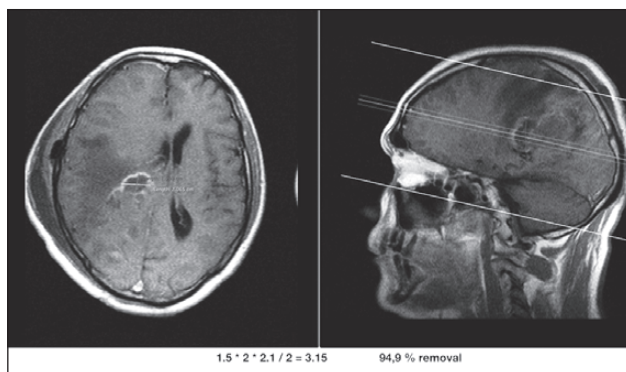


Figure 2. Volumetric analysis of tumor residue post-operatively

vival and progression-free survival are worse than with gross total resection [8]. Several studies have used STR with adjuvant radiation treatment and chemotherapy to treat these tumors [9, 10]. Although the survival effects of such surgeries have not been proven, glioblastoma patients have had reduced symptoms and longer survival.

We present a case study of a patient who underwent subtotal resection of glioblastoma followed by a 6-week course of temozolomide use, without adjunctive radiotherapy. Despite not undergoing radiotherapy, the patient achieved a 6-month survival outcome.

Case report

A 46-year-old male who was employed as an educator sought medical attention at the Neurosurgery Department of the Regional Clinical Center of Neurology and Neurosurgery in Uzhhorod (Ukraine). He complained of left-sided arm and limb weakness for one week and severe headache that had been persistent for two months. There was no documented history of trauma or familial medical conditions. Magnetic resonance imaging revealed the presence of a heterogeneous lesion characterized by irregular borders and necrotic regions. Following contrast administration, peritumoral edema and mass effect were observed, which were accompanied by substantial enhancement. Glioblastoma is distinguished by these characteristics, which attest to its infiltrative and aggressive nature. According to volumetric analysis, the tumor volume was measured as 61.4 cm³ (Fig. 1).

On the second day, the patient was administered steroid medication in order to control inflammation and edema, subsequently he underwent surgical intervention, which included subtotal tumor resection. Volumetric analysis performed on the second day after surgery during magnetic resonance imaging revealed a removal of 94.5 % of tumor volume after calculation of residue volume as 3.15 cm³ (Fig. 2).

Post-operatively, there was no complication. The patient was subsequently recommended to receive adjuvant chemotherapy and radiotherapy. He elected to undergo a chemotherapy regimen consisting of temozolomide for six weeks at a daily dose of 75 mg/m². Throughout the three-month follow-up period, the patient documented a reduc-

tion in symptoms. Nevertheless, he refused to undergo radiotherapy. Unfortunately, the patient passed away six months later.

Discussion

GBM, the most prevalent malignant primary brain tumor, is categorized as a high-grade glioma [6].

Gross total resection in GBM, which is known for its high invasiveness, is a formidable undertaking due to the persistent nature of the microscopic tumors; this ultimately contributes to the dismal prognosis. Priority is given to the highest possible safe resection, which is especially achievable in tumor sites that are anatomically accessible. Subsequently, adjuvant radiation and chemotherapy with temozolomide are used. Furthermore, as potential adjuncts, emergent therapeutic strategies, including immunotherapy and antiangiogenic agents, have been suggested. Notwithstanding progress in treatment modalities, the median survival for patients diagnosed with GBM remains below 15 months [1, 6, 8].

Marko et al. conducted a study to evaluate the postoperative outcomes of 721 glioblastoma patients. The findings revealed that more than 10 % of the cohort underwent resection with a volume spanning from 95 to 99 % [11].

Previous research suggests that a greater degree of resection, specifically 80–100 %, is associated with more favorable results [12]. Therefore, it is possible that patients who underwent resections surpassing 95 % will experience improved outcomes in comparison to those who underwent resections below 95 % [5, 13]. Moreover, prior investigations have sought to ascertain the maximum residual tumor volumes that continue to result in favorable outcomes [13], as demonstrated by the research of Chaichana et al.

It has been found that the optimal surgical strategy for managing glioblastoma is maximal safe resection. In newly diagnosed glioblastoma patients, optimizing the extent of tumor resection has been linked to improved survival outcomes, according to accumulating evidence from recent years [14].

The extent of resection was identified as a crucial independent predictor of protracted survival in a single-institution study involving 949 patients who had been diagnosed with high-grade gliomas. The study identified significant

discrepancies in median overall survival when comparing gross total resection to near total resection (NTR) and NTR to STR: 11 months for STR, 9 for STR, and 5 months for NTR [15].

The correlation between the extent of resection and the improvement in survival rate remains consistent, even when tumors pose difficulties in terms of resection. When compared to a biopsy alone, resection of the dominant lesion emerged as a strong predictor of improved overall survival in a multicentric study of high-grade gliomas. It is worth mentioning that median overall survival was higher in individuals who underwent resection (12 months) than in those who underwent biopsy followed by chemotherapy (just 4 months) [16].

When considering insular high-grade gliomas, which are difficult to access surgically due to their location in eloquent cortical regions, resection of at least 90 % of the tumor has been shown to yield substantial benefits. Individuals who underwent volumetric resections of 90 % of the tumor or more exhibited a significantly higher 2-year overall survival rate of 91 % compared to 75 % if the extent of resection was < 90 %. In addition, a minimum of 90 % resection extent was associated with improved progression-free survival rates [17].

Despite the patient's favorable prognostic indicators, including a MGMT methylation status, a high Karnofsky Performance Status of 100 %, and a relatively young age (46 years), a decision was made to perform STR followed by temozolomide therapy [18, 19]. But the patient decided to forgo radiotherapy, resulting in a restricted overall survival period of merely six months.

In conclusion, adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy is an effective therapeutic approach that can improve survival rates in newly diagnosed GBM patients subsequent to STR. As a result, in order to increase overall survival, chemotherapy and radiotherapy may be prescribed in combination for all GBM patients who have undergone surgical treatment.

Conclusions

This case highlights the challenges in managing glioblastoma, emphasizing the importance of prompt diagnosis, surgical intervention, and multimodal treatment approaches. Despite achieving a substantial reduction in tumor volume, the patient's decision to forego radiotherapy likely impacted long-term prognosis. The importance of multimodal treatment approaches, including surgery, chemotherapy, and radiotherapy, cannot be overstated in the management of glioblastoma. While subtotal resection may provide initial symptomatic relief, adjunctive treatments such as chemotherapy followed by radiotherapy are crucial for preventing disease progression and improving overall survival. This case underscores the need for comprehensive treatment strategies tailored to individual patient needs to optimize outcomes in glioblastoma management.

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

Availability of data and material. The datasets used during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References

1. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013;310:1842-1850.
2. Bryukhovetskii IS, Bryukhovetskii AS, Khotimchenko YS. New biomolecular approaches to the treatment of glioblastoma multiforme. *Bull Exp Biol Med*. 2015;158:794-799.
3. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. Glioblastoma: a literature review. *International Neurological Journal*. 2023;18(8):32-37. doi: 10.22141/2224-0713.18.8.2022.987.
4. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. 2008;62:753-764; discussion 264-266.
5. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115:3-8.
6. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Munakomi S. The Impact of Extent of Resection on the Prognosis of Glioblastoma Multiforme: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022 May 26;10(F):345-354. doi: 10.3889/oam-jms.2022.8970.
7. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. Advancements in surgical management of glioblastoma: current trends and promising future directions. *International Neurological Journal*. 2023;19(5):155-159. doi: 10.22141/2224-0713.19.5.2023.1015.
8. Kessler AF, Linsenmann T, Westermaier T, et al. Complete radiological response following subtotal resection in three glioblastoma patients under treatment with Tumor Treating Fields. *Oncol Lett*. 2020;19(1):557-561. doi: 10.3892/ol.2019.11110.
9. Aguilera DG, Tomita T, Rajaram V, et al. Glioblastoma multiforme in a patient with chronic granulomatous disease treated with subtotal resection, radiation, and thalidomide: case report of a long-term survivor. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:965-9. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b84751.
10. Nishio S, Morioka T, Suzuki S, et al. Thalamic gliomas: a clinicopathologic analysis of 20 cases with reference to patient age. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139:336-42.
11. Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol*. 2014;32:774-782.
12. Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, et al. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. *JAMA Oncol*. 2020;6:495-503.
13. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014;16:113-122.
14. Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *Journal of Neurosurgery*. 2003;99(3):467-473. doi: 10.3171/jns.2003.99.3.0467.
15. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malig-

nant brain astrocytoma. *Journal of Neurosurgery*. 2009;110(1):156-162. doi: 10.3171/2008.4.17536.

16. Di Russo P, Perrini P, Pasqualetti F, et al. Management and outcome of high-grade multicentric gliomas: a contemporary single-institution series and review of the literature. *Acta Neurochir*. 2013;155:2245-2251. doi: 10.1007/s00701-013-1892-9.

17. Sanai N, Polley M, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *Journal of Neurosurgery*. 2010;112(1):1-9. doi: 10.3171/2009.6.JNS0952.

18. Wang Y, Li S, Zhang Z, Chen X, You G, et al. Surgical extent impacts the value of the established prognosticators in glioblastoma patients: A prospective translational study in Asia. *Head Neck Oncol*. 2012;4:80.

19. Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival clinical article. *J Neurosurg*. 2012;117:1032-1038. doi: 10.3171/2012.9.JNS12504.

Received 15.04.2024
Revised 12.06.2024
Accepted 10.01.2025

Information about authors

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

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

Havryliv Taras, Neurosurgeon, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, 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>

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

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

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

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

Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Дослідження впливу субтотальної резекції на виживаність при гліобластомі: клінічний випадок

Резюме. Гліобластома, що характеризується агресивним перебігом і поганим прогнозом, залишається складною проблемою нейроонкології. Стандартні методи лікування, включно з максимально безпечною хірургічною резекцією, подальшою ад'ювантною хіміотерапією та променевою терапією, спрямовані на продовження життя й полегшення симптомів. Однак, незважаючи на ці втручання, прогноз залишається несприятливим, особливо за субтотальної резекції. У цьому клінічному випадку розглядається вплив субтотальної резекції на виживаність пацієнтів із гліобластомою. 46-річний чоловік звернувся зі скаргами на головний біль і слабкість лівої сторони тіла, що потребувало госпіталізації та подальшого хірургічного втручання. Проведено субтотальну резекцію з

видаленням приблизно 95 % пухлини. Після операції пацієнт отримував хіміотерапію темозоломідом (75 мг/м²) протягом шести тижнів, але від променевої терапії відмовився. Примітно, що після лікування чоловік відчув полегшення симптомів і прожив шість місяців. Цей клінічний випадок підкреслює потенціал субтотальної резекції в лікуванні гліобластоми, особливо у випадках, коли повне видалення пухлини неможливо. Також наголошується на важливості індивідуального підходу до лікування й необхідності подальших досліджень для оптимізації результатів у пацієнтів із гліобластомою, які мають менш сприятливий прогноз.

Ключові слова: гліобластома; субтотальна резекція; обсяг резекції; результат виживання

UDC 616.74-005.1-092.9:575.22-056.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1152>

M.B. Mykhailova, M.M. Prokopiv, T.I. Ilyash
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Adult-onset spinal muscular atrophy in a patient with *SOD1* mutation: case report

Abstract. *Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and spinal muscular atrophy (SMA) are distinct motor neuron disorders with overlapping molecular mechanisms. ALS involves progressive upper and lower motor neuron degeneration, while SMA primarily affects lower motor neurons. Mutations in SOD1 (superoxide dismutase 1), a well-established cause of familial ALS, have been identified in patients with atypical motor neuron disease phenotypes, suggestive of their broader role in motor neuron dysfunction. A 28-year-old male presented with progressive distal muscle weakness, atrophy, and a steppage gait, without upper motor neuron involvement. Electromyography confirmed chronic motor neuron dysfunction, raising suspicion of SMA. Genetic testing excluded SMN1 deletions but identified a pathogenic SOD1 mutation. Despite this, slow disease progression and phenotype were more consistent with adult-onset SMA type IV than ALS. This case highlights the diagnostic challenges posed by overlapping features of ALS and SMA. The findings emphasize the need for further research into the clinical features associated with SOD1 mutations and their potential contributions to SMA-like presentations, refining our understanding of motor neuron disorders.*

Keywords: *motor neuron disease; amyotrophic lateral sclerosis; spinal muscular atrophy; SOD1*

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and spinal muscular atrophy (SMA) are distinct motor neuron disorders with overlapping clinical features. Both involve motor neuron dysfunction and loss, leading to progressive muscle weakness and atrophy [1]. ALS, or Lou Gehrig's disease, is a neurodegenerative disorder affecting upper and lower motor neurons, causing progressive weakness and reduced survival [2]. While most ALS cases are sporadic, 5–10 % are familial, with approximately 20 % of these linked to *SOD1* (superoxide dismutase 1) mutations [2]. In contrast, SMA is caused by mutations in the *SMN1* (survival motor neuron 1) gene on chromosome 5q13, leading to insufficient SMN protein, which is critical for motor neuron function. The severity of SMA is determined by the copy number of *SMN2*, a paralog of *SMN1* that partially compensates for its loss by producing small amounts of functional SMN protein. A higher number of *SMN2* copies is linked to milder disease phenotypes, with

SMA classified into types I–IV based on the age of onset and clinical progression [3].

Though primarily linked to familial ALS, *SOD1* mutations have also been investigated for their potential influence on molecular pathways shared with other motor neuron disorders. Experimental studies suggest that *SOD1* mutations, a cause of familial ALS, may impact SMA-related pathways. ALS mouse models show that mutant *SOD1* disrupts SMN protein function, while restoring SMN levels mitigates motor neuron loss and delays symptoms, highlighting potential mechanistic overlap [4]. These findings suggest that mutations in *SOD1* may influence motor neuron dysfunction beyond classical ALS phenotypes.

Here, we present the case of a patient with adult-onset SMA type IV harbouring a rare *SOD1* mutation (c.260A>G). While this mutation is predominantly linked to ALS, the patient's clinical presentation defined by slow progression and a lack of upper motor neuron signs is more well-aligned with the characteristic features of SMA.

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Михайлова Марія Богданівна, лікар-інтерн, кафедра неврології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна, e-mail: m.mykhailm@gmail.com; тел. +38 (073) 101-88-48

For correspondence: Mariia Mykhailova, Postgraduate Student, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Ukraine, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine; e-mail: m.mykhailm@gmail.com; phone: +38 (073) 101-88-48

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

Case description

The patient, a 28-year-old male, first presented with distal lower limb weakness in 2019 at the age of 23, initially characterized by difficulties standing on his toes. Over the next three years, the weakness gradually progressed, spreading to the proximal lower limbs and leading to challenges with climbing stairs and rising from a squat. Muscle atrophy extended to the calves, feet, thighs, shoulders, and small muscles of the hands, resulting in difficulties with fine motor tasks. These symptoms were accompanied by intermittent cramps, fasciculations, and gait disturbances. In 2022, a neurological assessment was performed as the symptoms persisted. Electromyography (EMG) revealed chronic motor neuron damage in the anterior horns of the spinal cord, and serum creatine kinase levels were elevated at 1168 U/L (normal range: 39–308 U/L), suggesting neuromuscular involvement. However, no further diagnostic tests were performed at that time, and the patient's condition continued to evolve.

By May 2024, the patient presented with worsening weakness in both hands, impaired gait, and pronounced muscle atrophy, which eventually led to further evaluation at Kyiv City Clinical Hospital No. 11. Neurological examination revealed moderate tetraparesis, more prominent in the lower extremities, accompanied

by hypotrophy in the hands and calves. Reflexes were diminished in both upper and lower limbs, and fasciculations were noted in the back and proximal limb muscles. The patient exhibited a steppage gait. Repeat EMG confirmed chronic motor neuron damage at cervical, thoracic, and lumbar levels, raising suspicion of SMA. Magnetic resonance imaging revealed degenerative changes but no structural lesions to account for the motor neuron pathology. Serum creatine kinase levels were further elevated at 1350.6 U/L. Based on these findings, a provisional diagnosis of SMA type IV was made, with genetic testing for *SMN1* and *SMN2* deletions recommended, alongside repeat EMG and ongoing neurological follow-up.

In October 2024, genetic testing at the OHMADYT Centre for Orphan Diseases identified a heterozygous pathogenic variant in the *SOD1* gene: c.260A>G (p.Asn87Ser). This mutation has been observed in both autosomal recessive juvenile-onset ALS and autosomal dominant ALS [5–7]. However, the clinical presentation was inconsistent with ALS, prompting the need for further assessments. Genetic analysis of *SMN1* and *SMN2* revealed no deletions, complicating confirmation of SMA but not entirely excluding it, as point mutations and rare variants were not assessed. Additionally, Kennedy's di-

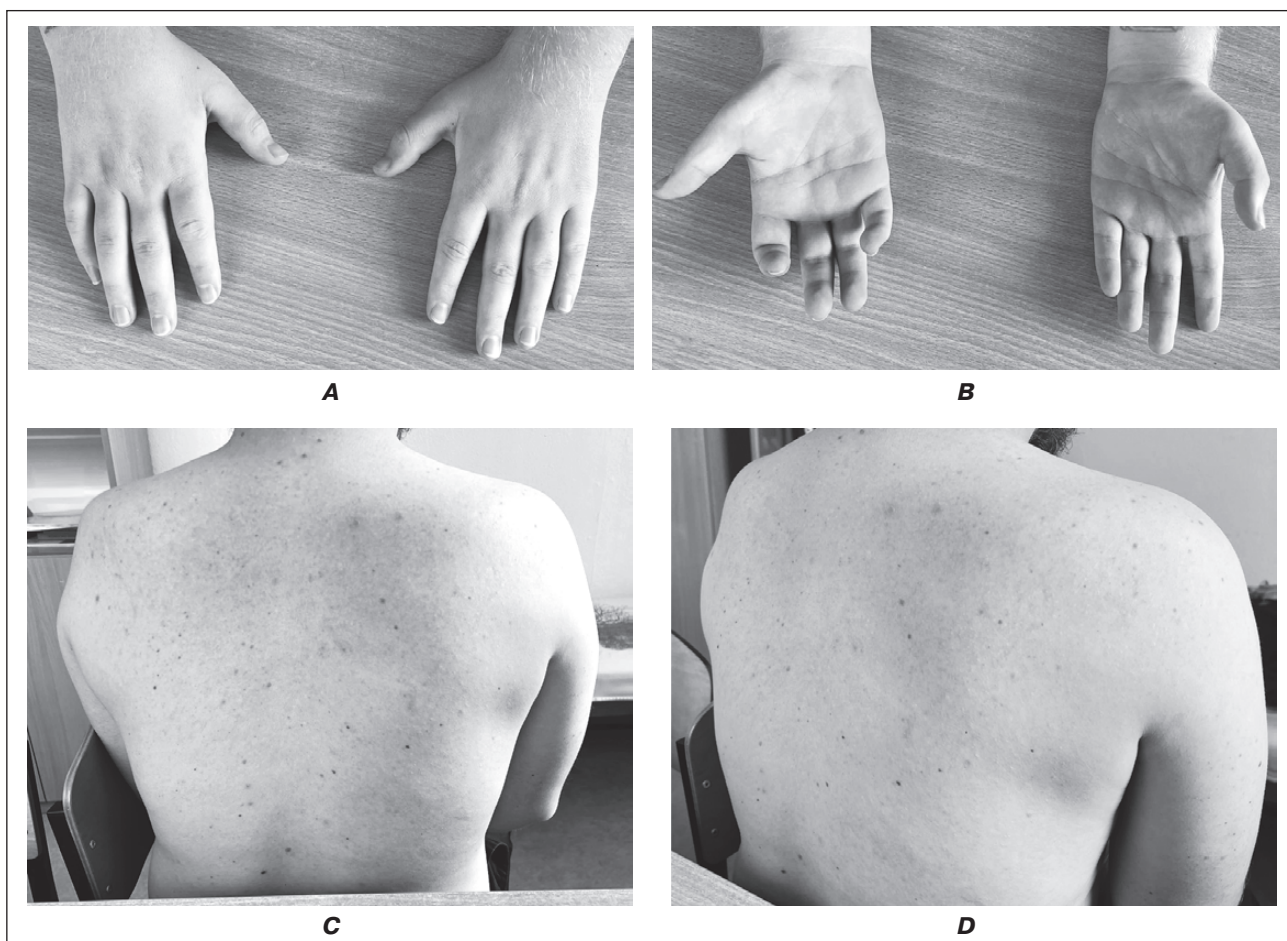


Figure 1. Clinical features. Muscle atrophy observed in the dorsal and palmar aspects of the hand (A, B), shoulder and back muscles (C, D)

sease was excluded through genetic testing, which confirmed the absence of CAG repeat expansions in the AR (androgen receptor) gene.

In November 2024, the patient was referred to the Neurology Department of the Bogomolets National Medical University for additional clinical evaluation due to the complexity of the case. Examination revealed a steppage gait and the use of a “ladder” technique to rise from a sitting position, often suggestive of myopathic or motor neuron disorders. Muscle strength evaluated on the Medical Research Council scale showed scores of 3.5 in the hands, 2.5 in the shoulders, 2 in the feet, and 4 in the calves and thighs. Fasciculations were noted in the proximal upper limb muscles, reflexes were diminished across all limbs, muscle tone was normal with no evidence of spasticity, and sensory function was preserved. Differential diagnoses included polyneuropathy, ALS, and myopathy. Polyneuropathy was excluded due to preserved sensory function, ALS was ruled out based on the absence of upper motor neuron signs such as spasticity and hyperreflexia, and myopathy was excluded due to the neurogenic pattern observed in EMG findings. Despite the absence of *SMN1* deletions, the patient’s pattern of progressive weakness, slow clinical course, and lack of upper motor neuron signs aligned more closely with adult-onset SMA type IV, leading to a clinical diagnosis of SMA type IV.

Discussion

This case highlights the challenges of diagnosing motor neuron disorders with atypical clinical and genetic findings. The initial clinical presentation and EMG findings suggested SMA type IV, but the absence of deletions in *SMN1* and the discovery of a heterozygous pathogenic *SOD1* mutation, typically associated with ALS, introduced significant diagnostic uncertainty. These complexities reflect the need to explore the limitations of current diagnostic methods and the potential overlap between SMA- and ALS-associated mechanisms, as discussed in the following sections.

Although no deletions in *SMN1* exons 7 and 8 were identified via MLPA analysis, it is important to note the limitations of this method. While MLPA reliably identifies deletions responsible for approximately 96.4 % of 5q SMA cases, it cannot detect the remaining 3.6 % of cases involving subtle mutations such as a point mutation on one chromosome combined with a deletion or gene conversion on the other [3]. Additionally, the absence of SMN protein measurement in this patient leaves the possibility of functional SMN deficiency unresolved, highlighting the challenge of definitively excluding *SMN1*-related SMA in atypical presentations.

Most SMA cases are linked to *SMN1* mutations, but a smaller subset, classified as non-5q SMA, accounts for approximately 5 % of cases. These disorders, involving other genes implicated in motor neuron dysfunction, are unrelated to *SMN1* mutations but share overlapping features with both 5q SMA and ALS, further complicating diagnosis. For instance, Finkel type SMA (linked to *VAPB*) and Jokela type SMA (associated with *CHCHD10*) exhibit progressive proxi-

mal muscle weakness, resembling SMA type IV [8]. However, genetic testing in our patient did not reveal mutations in any known non-5q SMA-related genes, underscoring the diagnostic ambiguity and the evolving understanding of non-5q SMA etiology. Kennedy’s disease, or spinal and bulbar muscular atrophy, was also excluded through genetic testing that revealed no expansions in the AR gene. While Kennedy’s disease shares features such as pure lower motor neuron symptoms and proximal weakness, its hallmark systemic manifestations, including endocrinopathies, were absent in this patient [8].

The identification of a *SOD1* mutation introduces another layer of complexity, raising questions about its potential role in SMA-like presentations. Experimental studies have shown that mutant *SOD1* disrupts SMN protein function in ALS mouse models, and restoring SMN levels mitigated motor neuron loss and delayed symptom onset [4]. Additionally, co-transfection studies in NSC34 cells revealed that SMN protects against cell death induced by mutant *SOD1* under oxidative stress, potentially through its chaperone activity, which prevents protein aggregation [9]. Mutations in SMN or its suppression by shRNA significantly reduced this protective effect, emphasizing the interplay between SMN and *SOD1* in motor neuron survival [9]. Furthermore, reduced SMN levels have been observed in the spinal cord of ALS patients and *SOD1*(G93A) mouse models, where overexpression of SMN improved locomotor function and rescued motor neurons, though survival benefits were limited by SMN mislocalisation caused by mutant *SOD1* [10]. Similarly, clinical data indicate that lower SMN protein levels, influenced by *SMN1* and *SMN2* copy numbers, increase ALS susceptibility and worsen disease progression [11]. These insights suggest a functional overlap between *SOD1* and SMA-associated pathways, expanding our understanding of motor neuron dysfunction beyond classical ALS.

Interestingly, in cases with SMA-like symptoms but no *SMN1* mutations, a subset of patients was found to carry mutations in ALS-associated genes, including *SOD1* and *FUS*, implying that these mutations may contribute to SMA-like syndromes [12]. Supporting this, a case report described a 63-year-old female with a novel *SOD1* mutation (c.358G>C, p.V120L) who was clinically diagnosed with SMA. Her presentation of symmetrical distal weakness, steppage gait, and absence of upper motor neuron signs resembled SMA rather than classical ALS, with slow disease progression aligning her phenotype with SMA type IV [13]. Electromyographic findings confirmed a chronic neurogenic process without evidence of primary myopathy, mirroring features observed in our patient. Both cases exhibited slow disease progression and lacked hallmark ALS signs, challenging traditional genotype-phenotype correlations for *SOD1* mutations [13].

The *SOD1* c.260A>G mutation identified in our patient has also been previously reported in ALS cases from Iranian, Pakistani, and Japanese families, demonstrating notable clinical variability. Age of onset in these cases ranged from 13 to 52 years, with survival times spanning weeks to

over a decade. For example, in the Iranian case, symptoms began at age 34 with lower extremity weakness, while survival outcomes varied widely even within the same genetic background [5–7]. In contrast, our patient, who carries the same *SOD1* mutation, exhibited a distinctly SMA-like phenotype characterized by slow progression, selective distal atrophy, and the absence of upper motor neuron signs. This divergence highlights the potential for certain *SOD1* mutations to manifest along a spectrum of motor neuron disorders, expanding the phenotypic variability associated with *SOD1*.

These findings collectively highlight the intricate relationships between genotype and phenotype in *SOD1* mutations. They emphasize the need for further research into the potential overlap between SMA and ALS mechanisms and the broader genetic and environmental factors shaping motor neuron disorder presentations.

Conclusions

This case highlights diagnostic challenges of motor neuron disorders due to the phenotypic overlap. While the absence of *SMN1* deletions, the slow progression of symptoms, and the presence of a *SOD1* mutation collectively suggest that this patient's phenotype aligns more closely with SMA type IV, the exact contribution of the *SOD1* mutation remains unclear. Further research is essential to elucidate the role of *SOD1* mutations in SMA-like presentations and their interplay with *SMN* pathways. A better understanding of these shared molecular mechanisms could refine diagnostic criteria and open new avenues for targeted therapies in atypical motor neuron disorders.

Consent. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available upon request.

References

1. Gonçalves ID, Rehorst WA, Kye MJ. Dysregulation of RNA Mediated Gene Expression in Motor Neuron Diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(8):887–95. doi: 10.2174/1871527315666160815164808.
2. Wijesekera LC, Nigel Leigh P. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009;4(1):3. doi: 10.1186/1750-1172-4-3.
3. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (*SMN1*) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat*. 2000;15(3):228–37. doi: 10.1002/(sici)1098-1004(200003)15:3<228::Aid-humu3>3.0.Co;2-9.
4. Kariya S, Re DB, Jacquier A, Nelson K, Przedborski S, Mo-nani UR. Mutant superoxide dismutase 1 (*SOD1*), a cause of amyotrophic lateral sclerosis, disrupts the recruitment of *SMN*, the spinal muscular atrophy protein to nuclear Cajal bodies. *Hum Mol Genet*. 2012;21(15):3421–34. doi: 10.1093/hmg/dds174.
5. Radunovic A, Leigh PN. Cu/Zn superoxide dismutase gene mutations in amyotrophic lateral sclerosis: correlation between genotype and clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(6):565–72. doi: 10.1136/jnnp.61.6.565.
6. Khani M, Alavi A, Nafissi S, Elahi E. Observation of c.260A > G mutation in superoxide dismutase 1 that causes p.Asn86Ser in Iranian amyotrophic lateral sclerosis patient and absence of genotype/phenotype correlation. *Iran J Neurol*. 2015;14(3):152–7.
7. Hayward C, Brock DJ, Minns RA, Swingler RJ. Homozygosity for Asn86Ser mutation in the CuZn-superoxide dismutase gene produces a severe clinical phenotype in a juvenile onset case of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Genet*. 1998;35(2):174. doi: 10.1136/jmg.35.2.174.
8. Pinto W, Souza PVS, Badia BML, Farias IB, Albuquerque Filho JMV, Gonçalves EA, et al. Adult-onset non-5q proximal spinal muscular atrophy: a comprehensive review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(10):912–23. doi: 10.1590/0004-282x-anp-2020-0429.
9. Zou T, Ilangovan R, Yu F, Xu Z, Zhou J. *SMN* protects cells against mutant *SOD1* toxicity by increasing chaperone activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007;364(4):850–5. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.10.096.
10. Turner BJ, Alfazema N, Sheean RK, Sleight JN, Davies KE, Horne MK, Talbot K. Overexpression of survival motor neuron improves neuromuscular function and motor neuron survival in mutant *SOD1* mice. *Neurobiol Aging*. 2014;35(4):906–15. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.030.
11. Veldink JH, Kalmijn S, Van der Hout AH, Lemmink HH, Groeneveld GJ, Lummen C, et al. *SMN* genotypes producing less *SMN* protein increase susceptibility to and severity of sporadic ALS. *Neurology*. 2005;65(6):820–5. doi: 10.1212/01.wnl.0000174472.03292.dd.
12. Karakaya M, Storbeck M, Strathmann EA, Delle Vedove A, Hölker I, Altmueller J, et al. Targeted sequencing with expanded gene profile enables high diagnostic yield in non-5q-spinal muscular atrophies. *Hum Mutat*. 2018;39(9):1284–98. doi: 10.1002/humu.23560.
13. De Fuenmayor-Fernández de la Hoz CP, Hernández-Lain A, Olivé M, Artech López A, Esteban J, Domínguez-González C. *SOD1* mutations in adult-onset distal spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol*. 2020;27(11):e75–e6. doi: 10.1111/ene.14426.

Received 01.11.2024

Revised 14.12.2024

Accepted 12.01.2025

Information about authors

Mariia Mykhailova, Postgraduate Student, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: m.mykhailm@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-9332-6677>

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>

Tetiana Ilyash, Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0902-4597>

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 work was performed in accordance with the scientific research work of the Neurology Department of the Bogomolets National Medical University.

Authors' contribution. M. Mykhailova (first author) — manuscript writing, data analysis; M. Prokopiv (senior author) — supervision, clinical management of the patient, diagnosis, study concept, manuscript finalization; T. Ilyash — clinical diagnosis, patient observation, data collection, manuscript finalization.

Михайлова М.Б., Прокопів М.М., Ілляш Т.І.

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

Спінальна м'язова атрофія з початком у дорослому віці в пацієнта з мутацією *SOD1*: клінічний випадок

Резюме. Бічний аміотрофічний склероз (БАС) та спінальна м'язова атрофія (СМА) є одними з найпоширеніших генетично обумовлених захворювань, які характеризуються ураженням мотонейронів. Для БАС типовим є прогресуюче ураження як верхніх, так і нижніх мотонейронів, тоді як СМА переважно вражає нижні мотонейрони. Однак іноді генетичні мутації, зокрема у гені *SOD1*, що зазвичай пов'язані з БАС, можуть викликати атипові прояви, ускладнюючи диференціальну діагностику. У цьому клінічному випадку 28-річний пацієнт звернувся зі скаргами на прогресуючу дистальну м'язову слабкість, атрофію та степажну ходу, без ознак ураження верхніх мотонейронів. Електроміографія підтвердила хронічну дисфункцію нижніх мотонейронів, що викликало підозру на СМА. Генетичне тестування

не виявило делецій у гені *SMN1*, проте було ідентифіковано патогенну мутацію в гені *SOD1*. Однак клінічний перебіг захворювання, а саме повільне прогресування симптомів та відсутність ураження верхніх мотонейронів, був більш характерний для СМА IV типу з початком у дорослому віці, а не БАС. Цей випадок демонструє складність діагностики уражень мотонейронів при атипових клінічних і генетичних ознаках. Таким чином, підкреслюється необхідність глибокого генетичного аналізу й мультидисциплінарного підходу для точного встановлення діагнозу та кращого розуміння ролі мутацій *SOD1* у формуванні фенотипів, схожих на СМА.

Ключові слова: хвороба мотонейронів; бічний аміотрофічний склероз; спінальна м'язова атрофія; *SOD1*

УДК 613.62:616-009

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1153>

Ткачишин В.С., Думка І.В., Алексійчук О.Ю.

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

Професійні неврози

Резюме. Неврози — група нервово-психічних розладів, в основі яких лежать оборотні порушення діяльності нервової системи, що виникають в результаті гострого або хронічного психологічного перенапруження. Неврози — одні з наймасовіших нервово-психічних захворювань у світі. На сьогодні неврози класифікуються як професійні захворювання відповідно до постанови Кабінету Міністрів України. Етіологічним фактором розвитку неврозів є одноразовий або тривалий вплив психічних травм, які несуть негативну або проблематичну інформацію. Сила впливу на психіку визначається не фізичною інтенсивністю сигналу, а значимістю інформації. Основним фактором розвитку захворювання є індивідуальні психофізичні особливості людини. Симптоматика при неврозах поділяється на дві основні групи — соматичну і психопатичну. Симптоми неврозу завжди присутні протягом тривалого часу. Вони часто сприймаються болісно не лише пацієнтом, а і його оточенням, тим самим порушуючи якість життя багатьох людей як у побуті, так і в умовах виробництва. Основними клінічними формами неврозів є неврастенія, істеричний невроз і невроз нав'язливих станів. Діагностика неврозів ґрунтується на даних клінічної картини, професійного анамнезу, професійного маршруту і додаткових методів обстеження, що дозволяють виключити соматичну патологію. Неврозам легше запобігти, ніж лікувати, тому важливе значення має їх профілактика. Основними напрямками лікування неврозів є психотерапія та інші немедикаментозні та медикаментозні методи терапії. Працездатність при неврозах значно залежить від зацікавленості пацієнта у продовженні своєї трудової діяльності. Визначення ступеня непрацездатності залежить також від тяжкості перебігу патологічного процесу.

Ключові слова: психологічне перенапруження; професійні неврози; симптоми; неврастенія; істеричний невроз; невроз нав'язливих станів; діагностика; лікування; профілактика; експертиза працездатності

Вступ

Неврози (neurosis, від грецьк. neuron — «нерв») — група нервово-психічних розладів, в основі яких лежать тимчасові (оборотні) порушення діяльності нервової системи, що виникають в результаті гострого або хронічного стресу, психотравми, психологічного перенапруження. Неврози — одні з наймасовіших нервово-психічних захворювань у світі, і в Україні зокрема.

Досить часто неврози можуть виникати як результат виконання людиною її виробничих обов'язків. У такому разі вони розглядаються як професійні неврози [3, 4].

Термін «професійні неврози» вперше з'явився у 1888 році у підручнику з нервових хвороб, який був напи-

саний англійським неврологом Вільямом Говерсом. У своїй праці автор склав великий перелік професій з ризиком виникнення подібної патології.

На сучасному етапі неврози класифікуються як професійні захворювання відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 8 листопада 2000 р. № 1662 «Про затвердження переліку професійних захворювань» (табл. 1). Вони наведені у пункті 8 розділу IV «За захворювання, пов'язані з фізичним перевантаженням та перенапруженням окремих органів і систем».

Етіологічним фактором розвитку неврозів є одноразовий або тривалий вплив психотравмуючих подразників (психічних травм), які несуть негативну або пробле-

Таблиця 1. Класифікація неврозів згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 8 листопада 2000 р. № 1662 «Про затвердження переліку професійних захворювань»

Найменування захворювання	Код згідно з МКХ-10	Небезпечні та шкідливі речовини і виробничі фактори, вплив яких може викликати професійне захворювання	Перелік робіт та виробництв, на яких можливе виникнення професійного захворювання
8. Неврози	F48	Тривале безпосереднє обслуговування психічно хворих людей	Робота медичного персоналу у психіатричних закладах, у тому числі викладачів та обслуговуючого персоналу спецшкіл для дітей з психічними порушеннями

матичну інформацію. Сила впливу на психіку визначається не фізичною інтенсивністю сигналу, а значимістю інформації. Психічною травмою може бути як мовний, так і безмовний вплив на організм індивідуума.

Важливе значення мають індивідуальні особливості характеру. До виникнення неврозів частіше схильні люди, яким властиві емоційна лабільність, підвищена тривожність і чутливість, труднощі в адаптації до нових умов життя або роботи.

Появі неврозів сприяють ослаблення захисних сил організму, тривала перевтома. Вони частіше розвиваються в осіб з акцентуаціями характеру (посилення його окремих рис). Відповідно до «Переліку професійних захворювань» (табл. 1) професійні неврози виникають в осіб, які займаються тривалим безпосереднім обслуговуванням дітей, які мають психічні порушення.

Патогенез. Незважаючи на те, що неврози відомі вже давно і було проведено безліч досліджень у цій сфері, точної причини виникнення захворювання встановити не вдалося. Однак відомо, що основним фактором розвитку захворювання є індивідуальні психофізичні особливості людини. Неврози часто виникають у працівників, що мають досить високу емоційну лабільність. У жінок захворювання фіксується удвічі частіше, ніж у чоловіків, тому вони перебувають у зоні підвищеного ризику. Причинами розвитку неврозів у жінок можуть бути гормональні перебудови організму під час клімаксу або спадкова схильність.

Невроз викликається широким спектром психологічних травм, що наносяться інформаційним впливом. Патогенними можуть бути одноразові (надмірні) або багаторазові (слабкі) подразники. У першому випадку говорять про гострі, в другому — про хронічні психічні травми або психотравмуючі ситуації. Вплив слабких повторних подразників має ефект сумачії.

Захворювання належить до групи функціональних психогенних розладів і може розглядатися як невралгічна проблема, викликана порушенням нормальної діяльності центральної нервової системи (ЦНС) і вегетативної нервової системи.

Загальним патогенетичним механізмом розвитку неврозів є перенапруження процесів збудження, їх гальмування або рухливості. Перенапруження процесів збудження може відбуватися під впливом надмірних, шоккових психічних травм, гальмування — при їх тривалому або достатньо сильному впливі. Перенапруження рухливості нервових процесів є однією з найбільш

частих причин розвитку неврозів, оскільки індивідуум часто має вирішувати складні проблеми.

У виникненні захворювання має значення нерівноваженість нервової системи внаслідок певних якостей характеру конкретного працівника. Дослідження показали, що ризик розвитку патології підвищений у людей егоїстичного складу — зарозумілих, які прагнуть першості, які прагнуть зразкового виконання, переймаються станом власного здоров'я, критично ставляться до оточуючих, категоричні у своїх висловлюваннях та діях. Через егоїзм, дратівливість, невдоволення, емоційну лабільність багато ситуацій у процесі роботи перебігають як стресові, що сприяє виникненню змін функціонування ЦНС, пов'язаних з професійною діяльністю.

У будь-якому з перерахованих випадків порушення або можуть дифузно захоплювати кору головного мозку, або переважати в певному її пункті, зокрема в тій функціональній системі, яка зазнала максимального впливу психотравмуючого фактора або була ослаблена на момент впливу патогенного подразника.

Причиною неврозів може стати будь-яка ситуація з негативним забарвленням. Психіку людини травмує її багаторазове повторення в реальності або уяві. Виникнення неврозу прямо залежить від фізичних і психологічних факторів, зокрема:

1) тривалих психологічних переживань, нервового перенапруження або розумових перевантажень. Вони можуть бути викликані:

- втратою близької людини;
- розлукою з близькою людиною;
- подіями, що відбуваються навколо сім'ї;
- конфліктами в сім'ї або в іншому колективі;
- фінансовими, побутовими та іншими проблемами;
- високими навантаженнями під час навчання або трудової діяльності, труднощами на роботі;
- недосипанням і хронічною втомою;
- стійкою незадоволеністю власним повсякденним життям;

2) професійної діяльності, пов'язаної з емоційним, інформаційним перевантаженням, тривалими стресами, підвищеною відповідальністю на робочому місці, в тому числі і за безпеку інших людей;

3) неувважності, яка призвела до тяжких наслідків або трагедії на виробництві або в побутових умовах. У таких випадках може розвинути навіязливий стан, що супроводжується постійними сумнівами;

4) розвитку фонових патологічних змін в ЦНС, що призводять до зниження продуктивності праці, швидкої розумової втомлюваності.

Побутові та виробничі причини розвитку неврозів можуть мати ефект сумації.

Клініка неврозів досить різноманітна, захворювання може супроводжуватися виникненням різних фобій і емоційно-мнестичних проблем.

Виникнення неврозу супроводжується низкою ознак. Симптоматика при неврозах поділяється на дві основні групи: соматичну і психопатичну [1, 2].

1. Соматична симптоматика проявляється:

- у головних болях, запамороченні, потемнінні в очах, підвищенні пітливості;

- епізодичних болях і відчутті дискомфорту в ділянці серця, тахікардії, коливаннях артеріального тиску;

- відчутті клубка у горлі, нестачі повітря, безпричинному кашлі;

- треморі в кінцівках та у всьому тілі, посмикуванні м'язів;

- болях в животі, нудоті, блюванні, печії, порушеннях випорожнень;

- частих позивах до сечовипускання та болях під час сечовипускання, енурезі;

- сексуальній дисфункції (зниження лібідо та потенції, фригідність);

При неврозах, як бачимо, часто присутні психалгії. Психалгія — психогенний фантомний біль, який часто супроводжується відчуттям тривоги і страху. Істинного анатомічного субстрату для виникнення такого болю немає. Вважається, що має місце лише психологічне сприйняття болю, якого не існує.

2. Психопатична симптоматика проявляється:

- у невпевненості у власних силах, нерішучості, комплексі неповноцінності, вразливості, неадекватній самооцінці (заниженій або завищеній);

- частих відчуттях тривоги та страху навіть за відсутності реального приводу, постійній настороженості;

- зниженні працездатності на роботі і в навчанні, розсіяності уваги та пам'яті (коли виконання щоденних обов'язків відбувається «на автопілоті» або коли увага людини зосереджена на одному завданні, а все інше залишається без уваги);

- швидкій втомлюваності і хронічній втомі, які не зменшуються навіть після тривалого відпочинку чи сну;

- безсонні, сонливості вдень, складнощам під час засинання, неспокійному і неглибокому сні;

- надмірній сумлінності, скнарості, перфекціонізмі, прямолінійності, емоційному збудженні;

- підвищеній чутливості до стресів (замкнутості та зацикленості у відповідь на стресові ситуації), гіперчутливості до гучних звуків, яскравого світла, перепадів температур;

- підвищеній дратівливості, агресивності, конфліктності, озлобленості, підозрливості, впертості, різких змінах настрою;

— наявності нав'язливих думок і дій, панічних нападів, а також у спотвореному (викривленому) сприйнятті реальності.

Симптоми неврозу завжди присутні довго. Вони часто болісно сприймаються не лише самим пацієнтом, а і його оточенням, порушуючи якість життя багатьох людей як у побуті, так і в умовах виробництва.

Основними клінічними формами неврозів є неврастенія, істеричний невроз і невроз нав'язливих станів [2–4].

1. Неврастенія проявляється у підвищеній дратівливості, збудливості та втраті самоконтролю в поєднанні із пригніченим настроєм, швидкою втомлюваністю, частим головним болем, порушенням сну, нездатністю розслабитися, слізливістю, відчуттям безсилля. На початку хвороби виникають скарги на труднощі або неможливість виконання тривалої розумової роботи у зв'язку з неухильною, зниженням пам'яті та частим відволіканням. Для цього періоду характерні нетерплячість, непосидючість, а також пов'язана з ними неможливість займатися якою-небудь однією справою. На цьому фоні легко виникає пригнічений настрій. При неврастенії спостерігаються вегетативні та соматичні порушення (астенічний синдром), що приймаються хворими за симптоми соматичної хвороби. Як і при астенічному синдромі, при неврастенії розлади виражені слабше в ранкові години, тобто після відпочинку, і значно посилюються під вечір, а також після фізичних і психічних навантажень.

2. Істеричні неврози (істерія) мають надзвичайно різноманітні прояви і зовні можуть нагадувати всілякі захворювання. Істерія супроводжується демонстрацією емоцій та поведінки. Однак здебільшого переважають неврологічні і психічні розлади. До неврологічних симптомів відносять різні за інтенсивністю і поширенням паралічі, парези, порушення больової чутливості і координації рухів, гіперкінези, тремтіння, різноманітні розлади мовлення — від беззвучності аж до повної німоти. Особливість неврологічних порушень при істеричному неврозі полягає в тому, що вони не супроводжуються іншими розладами, звичайними для неврологічних порушень органічного походження. Так, при істеричних паралічах і парезах не буває змін рефлексів, трофічних змін, порушень функцій тазових органів та інших розладів. Розлади чутливості не відповідають зонам анатомічної іннервації. Характерними є порушення чутливості у формі «рукавичок», «шкарпеток», «панчів». При істеричному неврозі часто спостерігається астазія-абазія — стан, при якому хворий не може ні стояти, ні ходити, незважаючи на збереження м'язової сили і рухів у нижніх кінцівках. Істеричні напади завжди виникають після психотравмуючих ситуацій у присутності інших осіб. Від епілептичного нападу істеричний відрізняється меншою різкістю падіння, нерідко осіданням, відсутністю судом. Під час істеричного нападу рухові реакції характеризуються розмаїтістю, часто великою вираженістю, а також безладністю, зберігаються реакції на больові подразнення, не буває прикушення язика і слизової оболонки рота, а також

мимовільного сечовипускання і дефекації. Напади при істеричному неврозі продовжуються від 10–15 хвилин до декількох годин. З психічних розладів при істеричному неврозі частіше зустрічається сутінкове потьмарення свідомості, що виникає завжди після психічних травм. У такому разі водночас зі зміною свідомості, що супроводжується театральною поведінкою, можуть спостерігатися істеричні напади, астазія-абазія і низка інших істеричних неврологічних розладів. Характерна неповна амнезія періоду розладів свідомості. Серед психічних розладів зустрічаються також псевдодемоні та пuerильні стани, що переважно спостерігаються в умовах судово-психіатричної експертизи.

3. Невроз нав'язливих станів характеризується постійною появою одних і тих же думок, дій і відчуттів. Проявляються ознаки тривоги, побоювання, пригнічений настрій, а також різноманітні вегетативні розлади — тахікардія, підвищена пітливість, мерзлякуватість, коливання артеріального тиску, вазомоторні реакції.

Неврозам властива переважно повна оборотність симптомів. Однак в деяких випадках вони можуть набувати затяжного багаторічного характеру та переходити в невротичний розвиток особистості. Хворих на невроз завжди варто направляти до лікаря-психіатра. Особливої уваги потребують хворі з нерідкими при неврозах гіпотимічними розладами (депресії, манії).

Крім перерахованих вище, виділяють і інші види невротичних розладів [2]:

- тривожний (фобічний) розлад, який проявляється у формі генералізованого тривожного розладу, панічних атак, різних фобій (клаустрофобія — страх закритого простору, агорафобія — страх перебування в людному місці);

- депресивний розлад, який супроводжується зниженням або пригніченим настроєм, послабленням мотивації;

- іпохондричний розлад, який характеризується зайвим занепокоєнням своїм самопочуттям, постійним пошуком у себе якихось захворювань шляхом численних обстежень і відвідувань різних лікарів-спеціалістів;

- посттравматичний розлад, який виникає у людей, які стали учасниками фізичного чи сексуального насильства, свідками нещасних випадків, катастроф, війни, тортур, а також тих, які тривало доглядали за тяжкохворою людиною, перенесли смерть близької людини.

Діагностика неврозів ґрунтується на даних клінічної картини, професійного анамнезу і професійного маршруту.

Діагностику неврозів проводить невролог або психіатр: вивчає скарги пацієнта, оцінює психоемоційний стан за спеціальними шкалами, проводить об'єктивний огляд пацієнта. З метою виключення органічних захворювань різних органів призначають інструментальні (МРТ, КТ, УЗД) та лабораторні дослідження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, визначення гормонального статусу).

Профілактика виникнення неврозів полягає:

- 1) в правильній організації режиму «робота — відпочинок», дотриманні режиму праці і відпочинку,

здорового способу життя. Необхідно достатньо спати, правильно харчуватися, займатися спортом, уникати шкідливих звичок;

- 2) рекомендації щорічного проведення відпусток, дотримання перерв і мікропауз під час робочого процесу, контролю робочої пози, правильної організації робочого місця;

- 3) запобіганні психотравмуючим впливам і дії всіх факторів, що ведуть до астенізації нервової системи;

- 4) тренуванні процесів врівноваженості вищої нервової діяльності;

- 5) виробленні правильної реакції на неприємні події (зменшенні значимості ситуації). Не можна звинувачувати себе за те, що вже відбулося. Потрібно робити певні висновки, не соромитися висловлювати свої почуття та ставлення до певних ситуацій (у сім'ї, в робочому колективі);

- 5) прийомі загальнозміцнювальних засобів;

- 6) вихованні позитивних нееегістичних якостей характеру, що дозволяють доброзичливо і толерантно ставитися до людей, ситуації, що склалася, неприємних подій, а також прислухатися до власних потреб і бажань та вчасно їх реалізовувати;

- 7) максимальному уникненні стресових факторів під час робочого процесу;

- 8) вмінні вчасно переключатися у своїй діяльності, тобто мати хобі, наповнювати своє життя приємними подіями.

Лікування неврозу проводиться на індивідуальній основі та з урахуванням даних первинного обстеження і результатів аналізів. Воно проводиться в кілька основних етапів і починається зі зниження емоційної напруги хворого. Основними напрямками лікування неврозів є психотерапія та інша немедикаментозна і медикаментозна терапія.

Важливе значення має психотерапія. Психотерапія дозволяє вилучити внутрішні причини невротизації. Завдяки психотерапії відбувається відновлення соціальної значущості пацієнта, нормалізуються соціальні відносини між близькими, колегами, друзями, а також відбувається відновлення нормальної трудової діяльності.

Велике значення має ЛФК — ранкова гімнастика, пішохідні і лижні прогулянки, плавання, веслування. Вибір виду ЛФК і методика її проведення індивідуальні. Застосовують автогенне тренування, лікування сном.

Серед медикаментозних препаратів використовують: седативні, анксиолітики (протитривожні), транквілізатори, антидепресанти, вітаміни. Прийом даних медикаментів призначають, коли необхідно полегшити психічний і соматичний стан пацієнта. Основою завжди є терапевтичне лікування з застосуванням комплексу препаратів: знімаються основні симптоматичні прояви і відновлюються всі функції організму.

При неврозах рекомендують заспокоїливі трав'яні чаї (меліса, валеріана, пустирник) та мінеральну воду.

Головним є виключення психотравмуючого фактора і забезпечення повноцінного сну та раціонального харчування.

Санаторно-курортне лікування проводиться у місцевих санаторіях, на кліматичних, приморських та лісових курортах.

Експертиза працездатності. Працездатність при неврозах значно залежить від зацікавленості пацієнта у продовженні трудової діяльності. Тимчасово непрацездатними таких хворих можна вважати лише в гострому періоді захворювання, при вираженій клінічній симптоматиці, інвалідність оформлюється лише у крайніх, виключних ситуаціях. Якщо хворі можуть бути фактично працездатними, слід уникати звільнення їх від роботи. Активна праця у більшості випадків сприяє відновленню працездатності.

При неврастенії хворі потребують лише звільнення від понаднормових робіт і додаткових навантажень. У більшості випадків вони працездатні і можуть продовжувати роботу за спеціальністю. Тимчасово непрацездатними є лише особи, робота яких пов'язана зі значним напруженням уваги і ризиком для життя інших людей. Тривалість тимчасової непрацездатності в таких випадках максимально становить 2 місяці. На цей час можливе їх переведення в полегшені умови праці з видачею профбюлетеня.

Нерідко неврастенія супроводжує загострення соматичної патології. У таких випадках можливе встановлення ІІІ, рідше — ІІ групи інвалідності. Критерієм встановлення групи інвалідності у такому випадку є тяжкість перебігу основного захворювання, а неврастенія розглядається як ускладнюючий фактор.

При істерії вирішення питання працездатності іноді викликає певні труднощі. Звільнення хворого від робо-

ти і проведення його лікування часто є для нього сигналами визнання його захворювання важким, що має несприятливий прогноз. Після цього симптоматика через таке сприйняття поглиблюється. Отже, іноді доцільне ігнорування скарг хворого і примусове направлення його на роботу. Водночас наявність грубих порушень (паралічів, гіперкінезів, сліпоти, істеричних психозів) нерідко примушує лікаря визнати хворого непрацездатним. У разі затяжних істеричних психозів і тривалих грубих порушень з боку моторної або сенсорної сфери хворих доводиться визнавати особами з інвалідністю ІІ, а іноді і І групи.

У випадку неврозу нав'язливих станів втрата працездатності є тимчасовою і спостерігається під час гострого періоду. Рідше хворих переводять на інвалідність.

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

Список літератури

1. Лікування неврозів. <https://impuls24.com.ua/uk/likuvannya-nevroziv/> (дата звернення: 24.01.2025).
2. Невроз. <https://universum.clinic.ua/service/zagalni-napryamki/nevrologiya/nevroz/> (дата звернення: 24.01.2025).
3. Ткачишин В.С. Бережіть нерви: чим небезпечні неврози. Довідник спеціаліста з охорони праці. 2019;463-66.
4. Ткачишин В.С. Професійні хвороби. Київ: Інформаційно-аналітичне агентство, 2011:304-308.

Отримано/Received 07.01.2025

Рецензовано/Revised 18.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2025

Information about authors

Volodymyr S. Tkachyshyn, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tkachishin@i.ua; phone: +380 (97) 255-14-72; <https://orcid.org/0000-0003-2217-7416>

Iryna V. Dumka, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 093166@ukr.net; phone: +380 (68) 680-26-64; <https://orcid.org/0000-0002-6482-985X>

Oleksandr Yu. Aleksichuk, PhD, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alexeychuk@ukr.net; phone: +380 (97) 937-51-26; <https://orcid.org/0000-0002-6039-2574>

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

V.S. Tkachyshyn, I.V. Dumka, O.Yu. Aleksichuk
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Professional neuroses

Abstract. Neuroses are a group of neuropsychiatric disorders that are based on reversible disorders of the nervous system, which arise as a result of acute or chronic psychological overstrain. Neuroses are one of the most widespread neuropsychiatric diseases in the world. At the present stage, they are also distinguished as an occupational disease in accordance with the resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine. The etiological factor in the development of neuroses is a single or prolonged exposure to mental traumas that carry negative or problematic information. The strength of the impact on the psyche is determined not by the physical intensity of the signal, but by the significance of the information. The main factor contributing to the development of the disease is the individual psychophysical characteristics of a particular person. The symptoms of neuroses are divided into two main groups: somatic and psychopathic. Symptoms of neurosis are always present for a long time. They are often painfully perceived not only by the pa-

tient, but also their environment, thereby impairing the quality of life of many people both in everyday life and in production conditions. The main clinical forms of neuroses are neurasthenia, hysterical neurosis and obsessional neurosis. The diagnosis of neuroses is based on data from the clinical picture, occupational history, professional journey and additional examination methods that allow you to exclude somatic pathology. Neuroses are easier to prevent than to treat, so their prevention is of great importance. The main areas of neuroses treatment are psychotherapy and other non-drug and drug therapies. Working capacity in neuroses largely depends on the patient's interest in continuing their work. Determining the degree of disability also depends on the severity of the pathological process.

Keywords: psychological overstrain; professional neuroses; symptoms; neurasthenia; hysterical neurosis; obsessional neurosis; diagnosis; treatment; prevention; disability assessment

УДК 616.8-005-08:615.272

Бурчинський С.Г.

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

Фармакотерапія астеничного синдрому: за межами традицій

Резюме. У статті розглянуті медико-соціальні, патогенетичні та фармакотерапевтичні аспекти астеничного синдрому як одного з найчастіших клінічних проявів стрес-залежних порушень. Особливу увагу приділено класифікації, клінічному перебігу та центральним нейрометаболічним і нейромедіаторним механізмам розвитку астенії. Проаналізовані сучасні критерії вибору лікарської стратегії та адекватного фармакологічного засобу з метою реалізації патогенетичної фармакотерапії астеничного синдрому. Розглянуті переваги й недоліки препаратів, що найчастіше призначаються в рамках зазначеного синдрому. Проаналізовані клінічні можливості застосування нової лікарської стратегії лікування — нейроімунотерапевтичної. Детально розглянуті імунні механізми, що лежать в основі розвитку астеничного синдрому, зокрема роль у них специфічного білка S100. Відповідно висвітлені переваги використання в лікуванні астенії засобів, що впливають на фізіологічні функції і патологічні зміни білка S100. Обґрунтовано застосування препарату Тенотен як оптимального засобу лікування астенії. Тенотен є інструментом патогенетичної терапії астеничного синдрому, що впливає на основні механізми його розвитку. Розглянуті клінічні дослідження, які є доказовою базою ефективності Тенотену при астеничному синдромі в рамках різних нозологічних форм, особливо при стрес-залежній патології (психосоматика, неврози тощо), щодо комплексного клініко-фармакологічного ефекту та критеріїв безпеки Тенотену. У результаті Тенотен на сьогодні можна розглядати як препарат вибору в лікуванні астенії різної етіології в неврологічній і загальномедичній практиці.

Ключові слова: астеничний синдром; стрес-залежна патологія; нейроімунотерапевтика; білок S100; Тенотен

Серед багатьох чинників розвитку різноманітних патологій, які мають універсальне значення щодо їх етіології та патогенезу, одне з провідних місць посідає хронічний стрес. Нині ця проблема є особливо актуальною для нашої країни, де в умовах повномасштабної війни значна кількість населення зазнає дії хронічного стресу, що формує потужне підґрунтя для розвитку так званих хвороб цивілізації, куди входять цереброваскулярна і психосоматична патологія, а також неврози [2, 3, 14], тобто основних нозологічних форм захворювань у практиці як невролога, так і сімейного лікаря. Згадані нозології об'єднує первинність ура-

ження центральної нервової системи (ЦНС) на всіх рівнях структурно-функціональної організації мозку — від молекулярного до системного з подальшим розвитком дизрегуляції психоемоційної сфери, внутрішніх органів, центрального й периферичного кровообігу. Тому «хвороби цивілізації» також належать до категорії дизрегуляторної патології.

Важливо підкреслити, що вплив хронічного стресу на головний мозок зачіпає як нейромедіаторний баланс у цілому (тобто механізми центральної регуляції), так і нейрометаболічні процеси на рівні окремих нейронів, а також включає зміни трофічних і

пластичних процесів у ЦНС і порушення мозкового кровообігу.

Серед патологічних наслідків дії хронічного стресу чільне місце посідає астеничний синдром.

Астеничний синдром на сьогодні є однією з провідних медико-соціальних проблем. Поширеність астенії в популяції надзвичайно висока. До 60 % усіх скарг хворих, які висуваються при первинному зверненні до лікаря загальної практики або невролога, пов'язані з тими чи іншими проявами астенії [12]. При цьому надзвичайно великим є соціально-економічне значення астенії (витрати на лікування, оплата непрацездатності, зниження ефективності праці тощо), а також її психологічна роль (вплив на соціальні й особистісні контакти, десоціалізація тощо). Тому проблема ефективної діагностики та лікування астеничного синдрому виходить на одне з перших місць у медицині та фармакології.

Астенія, або стан нервово-психічної та фізичної слабкості, проявляється підвищеною стомлюваністю, ослабленням або втратою здатності до тривалої фізичної чи розумової напруги, психоемоційними розладами (тривога, депресія), мотиваційними й сексуальними порушеннями сну, зниженням апетиту, пам'яті, уваги, гіперестезією, причому конкретні симптоми астенії можуть варіювати залежно від форми і/або стадії патологічного процесу, реактивного стану, віку тощо.

Астенія — загалом синдром неспецифічний. Її поширення значно прискорилося за останні десятиліття, і це істотно впливає на ефективність використання нозологічного принципу в медицині, розмиваючи ланцюжок «конкретна причина — специфічний патогенез і клінічні прояви — нозологічна форма — відповідне етіотропне й патогенетичне лікування». У зв'язку з цим у випадках «хвороб цивілізації» певною мірою важко використовувати традиційні методи терапії, засновані на нозологічному принципі.

Отже, астеничний синдром можна розглядати як патологічно змінену реакцію адаптації нервової системи у відповідь на хронічний стрес, фізичну й психічну перенапругу, екзо- або ендогенні інтоксикації, судинні розлади тощо [1, 6].

Разом з тим у практичній медицині ще не сформувалося ставлення до астеничного синдрому як до окремої, виключно важливої проблеми, що має загальноклінічне значення та заслуговує на специфічну терапію незалежно від конкретної нозології або стану, у рамках яких даний синдром спостерігається. Клінічні прояви астеничного синдрому при різних захворюваннях можуть бути дуже подібними, проте його розвиток може відбуватися цілком автономно і незалежно від клінічної картини конкретного захворювання.

Відповідно до етіологічного критерію астенія поділяється на органічну (45 %) і функціональну (55 %). До найчастіших причин органічної астенії

належать інфекційні, ендокринні, неврологічні, онкологічні, гематологічні захворювання, порушення функції шлунково-кишкового тракту органічної природи, а також патологія імунної системи. Розвиток функціональної астенії пов'язаний з порушеннями психічної сфери (тривога, депресивні розлади, циклотимії), нервової системи (неврози), різними реактивними станами (хронічний стрес, перевтома, післяпологовий період, стан після інфаркту, алкогольна абстиненція тощо) [6, 7]. Особливо слід відзначити астенію, що виникає при старінні, як порушення реакції адаптації організму до природних змін на етапі пізнього онтогенезу, а також астенію, що супроводжує значну кількість форм психосоматичної патології (синдром подразненого кишечника, передменструальний синдром, гіпертонічна хвороба тощо). Нерідко астенія розвивається при частій зміні часових поясів і порушеннях біологічних ритмів (десинхроноз).

Різні методи діагностики дозволяють виявити той чи інший тип астенії — реактивний, соматичний, психопатологічний тощо. При цьому основними диференціально-діагностичними ознаками астеничного синдрому, що дозволяють відокремити його від простої втоми, служать: відсутність прямого зв'язку з попередньою фізичною або психічною напругою, відсутність ефекту навіть від тривалого й повноцінного відпочинку, супутні когнітивні й емоційні порушення, неефективність традиційних загальностимулюючих засобів (кава, водні процедури, сауна тощо).

Принциповою відмінністю астеничного синдрому від простої втоми є те, що втома виникає внаслідок виснаження енергетичних запасів, тоді як астенія є наслідком порушення регуляції використання енергетичних ресурсів.

Патогенез астеничного синдрому досить складний, ще не всі його аспекти з'ясовано. Однак немає сумнівів, що провідну роль у ньому відіграють порушення діяльності ретикулярної активуючої системи (РАС) і тісно пов'язаних з нею структур лімбічної системи.

Ретикулярна активуюча система являє собою складне комплексне багатоланкове утворення, що забезпечує передачу висхідних активуючих імпульсів від спинного мозку через нейрони стовбура до підкіркових структур (таламуса, гіпоталамуса) і далі, через відповідні таламокортикальні шляхи, до кори великих півкуль [21]. За сучасними уявленнями, РАС є провідним компонентом, своєрідним диригентом регуляції енергетичного потенціалу організму. РАС бере участь у забезпеченні рухової активності, регуляції ендокринної та вегетативної нервової систем, сенсорної сфери. При цьому важливу функціональну роль відіграють і взаємозв'язки ретикулярної та лімбічної систем, насамперед з гіпокампом — ключовим центром регуляції когнітивних процесів та емоційних реакцій.

Через таламокортикальні шляхи РАС впливає також на вищі психічні функції.

Отже, РАС у найширшому значенні цього поняття координує процеси нейрогуморальної та психічної регуляції. Зазначена координація забезпечується через активність різних нейромедіаторних систем, серед яких провідну роль відіграють холінергічна та серотонінергічна, а також дофамін- та адренергічна медіація. Відома, зокрема, провідна роль ацетилхоліну в забезпеченні пам'яті та когнітивних функцій, серотоніну — у регуляції емоцій, вегетативної та ендокринної систем, підтримці біоритмів тощо.

Порушення балансу нейромедіаторних систем у межах РАС може бути пусковим механізмом розвитку різних патологічних процесів [12, 21], зокрема астенічного синдрому. Ослаблення активуючого впливу на вищі коркові центри призводить до розвитку відповідного симптомокомплексу, пов'язаного з порушенням центральної регуляції енергозабезпечення нейронів різних структур мозку, у тому числі тих, що формують РАС. Тому на клітинному рівні провідним нейрометаболічним механізмом розвитку астенії є гіпоксія, що призводить до енергодефіциту нейрональних структур, ослаблення біосинтезу макроергічних сполук, порушення тканинного дихання і, нарешті, до активації процесів вільнорадикального окиснення з подальшим пошкодженням нейрональних структур, у тому числі основних «енергогенераторів» нейронів — мітохондрій. У результаті запускається типове порочне коло, де РАС відіграє роль тригерного, пускового механізму й водночас є найбільш вразливою його ланкою.

У результаті механізми розвитку астенічного синдрому багато в чому подібні до змін, що спостерігаються при ішемії мозку, а також при хронічному стресі й старінні, що потребує застосування особливої комплексної стратегії в лікуванні астенії, відмінної від стратегії лікування основного захворювання або реактивного стану.

З огляду на багатогранність і комплексний характер патогенезу астенічного синдрому його фармакотерапія становить значні складнощі. Якщо при астенії органічного походження основою лікування є вплив на основний патологічний процес, то при функціональній астенії терапія має бути спрямована безпосередньо на основні механізми її розвитку.

У зв'язку із цим слід зазначити, що, на відміну від фармакотерапії депресій, тривоги, фобій та інших форм психопатологічних розладів, принципи й інструменти яких досить добре розроблені, стратегія та засоби лікування астенічного синдрому, особливо в поєднанні з психоемоційними розладами, до останнього часу залишалися темною плямою клінічної медицини. Застосування із цією метою різноманітних нейро- і психотропних препаратів (антидепресанти, психостимулятори, ати-

пові нейролептики), ноотропів (пірацетам, фенібут), фітопрепаратів-адаптогенів (женьшень, родіола), вітамінів тощо не дало очікуваного результату.

Жодна наведена вище група фармакологічних засобів не може бути визнана оптимальним інструментом лікування астенії. І це не дивно, бо всі зазначені вище засоби в даному випадку є інструментами симптоматичної, а не патогенетичної терапії астенії.

Зокрема, найчастіше з цією метою застосовуються ноотропні засоби. Однак для більшості препаратів цієї групи характерна загальна нейрометаболічна дія, без будь-якого специфічного впливу на нервові центри й провідні шляхи, відповідальні за активацію енергетичного потенціалу організму. Тому ноотропи лише опосередковано впливають на основні механізми розвитку астенічного синдрому. Вони можуть виявитися корисними при супутніх виражених порушеннях пам'яті, уваги, концентрації та інших проявах дисфункції когнітивної сфери, але мало впливають на комплекс симптомів астенії в цілому.

Аналогічно діють і фітопрепарати-стимулятори (женьшень, родіола, різні бальзами, пантокрин тощо). Підвищуючи загальний тонус центральної нервової системи, вони не впливають на основні ланки розвитку астенії — не забезпечують регуляцію енергозабезпечення нейронів, нормалізацію порушеного балансу вищих психічних, вегетативних і рухових функцій, тому не можуть розглядатись як реальний інструмент лікування астенії — комплексного патологічного стану, до того ж часто вони викликають порушення сну та підвищену збудливість, що особливо небажано в даному випадку.

Що стосується вітамінів і різних вітамінно-мікроелементних комплексів, то їх ефекти тим більше не є специфічними, і їх застосування може бути доцільним лише як додаткова терапія при поєднанні астенії із сезонним дефіцитом вітаміну С (аскорбінова кислота), ламкістю судин (вітамін РР), анемією (залізовмісні препарати) тощо.

Нарешті, нейро- і психотропні препарати (зокрема, анксиолітики, антидепресанти, снодійні) можуть бути рекомендовані тільки при виражених супутніх тривожних або депресивних проявах чи порушеннях сну, але жодною мірою не є засобом лікування астенії як такої, та й не призначені для цього.

Головна проблема — комплексний вплив на фундаментальні механізми формування астенічного синдрому — залишалася невирешеною. Тому особливий інтерес фармакологів і клініцистів викликали розробка та впровадження в клінічну практику лікарського засобу з принципово відмінними механізмами та клініко-фармакологічним спектром дії — **Тенотену**, що ознаменувало новий етап розвитку відносно молодой, але вельми перспек-

тивної галузі фармакології — нейроімунофармакології.

У принципі лікарські засоби зі спрямованим впливом на імунні процеси давно застосовуються в ревматології, онкології, ендокринології, гематології та інших галузях медицини. У неврології зазначений підхід упроваджено у сферу лікування деяких нейродегенеративних форм патології, енцефалопатій тощо. Але саме з метою комплексної корекції нейромедіаторного балансу й енергетичного потенціалу нейронів імунофармакологічні механізми вперше реалізовані в ідеї створення та клінічній апробації Тенотену.

Тенотен являє собою антитіла до мозкоспецифічного білка S100 у вигляді суміші розведень C12, C30 і C200 — 3 мг в 1 таблетці. Щоб зрозуміти механізми дії і клініко-фармакологічні ефекти Тенотену, варто коротко охарактеризувати сам білок S100 як потенційну і перспективну терапевтичну мішень у лікуванні багатьох захворювань ЦНС, зокрема астеничного синдрому.

Під назвою S100 об'єднані підтипи специфічного протеїну, який продукується астроцитами у ЦНС, але за рахунок його подальшого транспорту всередину нейронів має як екстра-, так і інтранейрональні механізми впливу [5, 17, 22]. Головними функціями зазначеного протеїну є:

- 1) регуляція нейромедіаторного балансу;
- 2) забезпечення реакцій енергетичного обміну в нейронах;
- 3) регуляція іонного току крізь нейрональні мембрани та участь у формуванні структури мембран;
- 4) участь у процесах проліферації і диференціації нейронів;
- 5) участь у процесах нейропластичності та нейротрофіки [5, 8].

Отже, білок S100 можна вважати універсальним регулятором і модулятором багатьох процесів у ЦНС. Особливо цікавими з точки зору впливу на патогенез астеничного синдрому видаються його нейромедіаторні й нейрометаболическі механізми.

Білок S100 модулює активність переважної більшості нейротрансмітерів мозку. Зокрема, через алостеричний вплив на серотонінові 5-HT_{1F}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₃-рецептори він активує серотонінергічну систему, а через вплив на дофамінові D₃-рецептори — і дофамінергічну [4, 10], тобто саме ті нейромедіаторні системи, які відіграють провідну роль у функціонуванні РАС і активність яких послаблюється в умовах хронічного стресу й астенії, а також є одним з важливих чинників розвитку тривожних і депресивних розладів. Крім того, S100 виявляє антагоністичну дію щодо сигма-1-, ГАМК-А- і ГАМК-В1-/В2-рецепторів, тобто нормалізує порушений нейромедіаторний баланс при хронічному стресі, фактично відіграючи дуже важливу роль центрального адаптогену [19].

Щодо дії на енергетику нейронів, то S100 шляхом регуляції кальцієвого току як у зовнішній, так і

у внутрішній мітохондріальній мембрані нормалізує активність біоенергетичних процесів у мітохондріях, порушених при хронічному стресі, старінні та всіх формах «хвороб цивілізації» [11].

У результаті сімейство підтипів білка S100 (а їх на сьогодні налічується понад 20) можна вважати одним з провідних нейрохімічних факторів, що забезпечує повноцінну і, головне (!), збалансовану діяльність ЦНС як на системному (нейромедіаторний баланс), так і на клітинному (структура і функції нейрональних мембран, енергетика нейронів) рівнях.

У нормальних умовах білок S100 відіграє ключову роль у підтримці нейрональної пластичності, регуляції синаптичних процесів та енергетичного обміну. Проте при патологічних станах, зокрема при астенії чи хронічному стресі, рівень експресії чи функціонування S100 може змінюватися — надмірна експресія або дисфункція цього білка можуть сприяти розвитку нейрозапалення, порушенню регуляції збудження та іншим негативним процесам [24].

Тенотен базується на реліз-активних антитілах до білка S100, які отримані за допомогою спеціальної технологічної обробки. Завдяки цьому процесу антитіла набувають властивості реліз-активності, тобто вони не просто блокують білок, а модифікують його конформацію і, відповідно, функціональну активність [23].

У випадку Тенотену ці реліз-активні антитіла коригують патологічну активність білка S100. При патологічних станах (наприклад, при астенії чи нейрозапаленні) рівень S100 може змінюватись, а функція цього білка може порушуватись, що спричиняє дисбаланс у нейрональній системі. Реліз-активні антитіла Тенотену модулюють S100, повертаючи його активність до нормального фізіологічного рівня [23].

Тенотен впливає на основні патофізіологічні механізми розвитку астенії завдяки дії антитіл до білка S100. Завдяки відновленню енергетичного метаболізму й активності серотонінергічної, дофамінергічної та ГАМКергічної систем препарат відновлює функцію ретикулярної активуючої системи, яка є центральною ланкою регуляції енергозабезпечення головного мозку (свого роду енергетичним центром). Також Тенотен сприяє усуненню нейрональної гіпоксії, зменшенню оксидативного стресу та стабілізації мембран нейронів, що сприяє поліпшенню енергетичного потенціалу й адаптивних можливостей нервової системи. У результаті препарат ефективно усуває характерні симптоми астенії: когнітивні порушення, підвищену стомлюваність і психоемоційний дисбаланс, сприяючи підвищенню загальної якості життя пацієнтів.

У доклінічних дослідженнях на різноманітних тваринних поведінкових моделях були доведені виражені антистресорний і анкіолітичний ефек-

ти Тенотену, що були порівнянні з дією еталонних анксиолітиків (феназепам, діазепам) [13]. У рамках досліджень з використанням різноманітних радіолігандів показаний активуючий вплив Тенотену на рецепторне зв'язування дофаміну, норадреналіну й серотоніну [4, 10]. Особливо важливим при цьому виявився різноспрямований вплив Тенотену на різні підтипи серотонінових рецепторів: активуючий — на 5-HT_{1a}, 5-HT_{2b}, 5-HT_{1f} і водночас пригнічуючий — на 5-HT_{1b} [10]. Зважаючи на той факт, що саме дисбаланс в активності зазначених підтипів, особливо підвищення концентрації рецепторів 5-HT_{1b} поруч зі зниженням концентрації рецепторів 5-HT_{1a}, розглядається як важлива ланка патогенезу тривожних розладів [14], Тенотен можна розглядати як патогенетичний інструмент лікування тривожних проявів при різних формах неврологічної патології, які в переважній більшості випадків супроводжуються астенічним синдромом, що є важливим чинником погіршення клінічного перебігу основного захворювання й подальшої соціальної дезадаптації пацієнтів.

Тенотен має достатньо широку доказову базу клінічної ефективності щодо різноманітних нозологічних форм патології. Особливу увагу привертають дослідження, що верифікують потужний потенціал Тенотену як інструменту впливу на тривожно-астенічні розлади в рамках неврозів, кардіологічної і цереброваскулярної патології, а також в умовах хронічного стресу.

Зокрема, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [18] та ішемічною хворобою серця (ІХС) [16] було виявлено вірогідне зменшення параметрів як психічної, так і фізичної тривоги на фоні вегетостабілізуючого й антиастенічного ефектів при прийомі Тенотену протягом 4 тижнів (2 тижні — по 6 таблеток/добу і ще 2 тижні — по 3 таблетки/добу). При цьому Тенотен сприяв більш швидкому розвитку власне антигіпертензивного ефекту в рамках комбінованої терапії [18], у пацієнтів з ІХС і супутніми аритміями — зменшенню частоти й вираженості нападів аритмії (екстрасистолії), а також поліпшенню показників гемодинаміки [16]. Отже, Тенотен у пацієнтів кардіологічного профілю здатен не тільки зменшувати прояви супутньої астенії та тривоги, але й безпосередньо впливати на провідні кардіологічні синдроми за рахунок нормалізації центральних регуляторних процесів (нейромедіаторний баланс), тобто проявляти клінічно значущі властивості центрального адаптогену. При цьому особливо важливою з практичної точки зору видається ефективність Тенотену саме в коморбідних пацієнтів з поєднаними тривожно-астенічними розладами з тією чи іншою формою кардіологічної або кардіоневрологічної патології [20], тобто в тих пацієнтів, фармакотерапія яких є найбільш складною і в яких найчастіше спостерігається поліпрагмація та її негативні наслідки.

Також заслуговують на увагу порівняльні дослідження Тенотену й еталонних анксиолітиків — бензодіазепінів (діазепам, феназепам, клоназепам) у лікуванні тривоги й астенії в пацієнтів з невротичними розладами (неврастенія, психастенія) [4, 20]. При застосуванні Тенотену й одного з бензодіазепінів як препарату порівняння протягом 1 місяця виявився трохи переважаючий ефект бензодіазепінів з точки зору потужності їх анксиолітичного ефекту, але разом з тим — суттєво гірший профіль безпеки бензодіазепінів і розвиток при їх прийомі чималої кількості побічних ефектів — сонливість, міорелаксація, ортостатична гіпотензія. У Тенотену були відсутні будь-які побічні ефекти протягом курсу прийому, що визначає його безсумнівну перевагу як препарату вибору в пацієнтів з невротичними розладами. Це особливо важливо підкреслити зараз, в умовах повномасштабної війни, коли кількість пацієнтів із стресозалежною патологією, зокрема кардіологічною та невротичною, у нашій країні стрімко збільшується [3].

Також слід згадати про ефективність Тенотену в пацієнтів із тривогою, депресією та астенією на фоні хронічних больових синдромів [15], зокрема при остеохондрозі хребта. Зменшення проявів тривожно-депресивного й астенічного синдромів суттєво полегшило суб'єктивний стан пацієнтів, вираженість больового синдрому й поліпшило якість їх життя.

Нарешті, необхідно особливо підкреслити когнітивні ефекти Тенотену в пацієнтів із синдромом помірних когнітивних порушень судинного генезу (хронічна ішемія головного мозку) та супутньою астенією. 2-тижневий курс прийому Тенотену (6 таблеток/добу) як монотерапії привів до суттєвого поліпшення когнітивного стану пацієнтів за різними нейропсихологічними шкалами (MMSE, HDRS, CDT тощо) [9] на фоні вираженого антиастенічного ефекту. З огляду на вельми обмежений клініко-фармакологічний інструментарій лікування синдрому помірних когнітивних порушень (коли ноотропні засоби вже не працюють, а інгібітори ацетилхолінестерази ще не показані), саме Тенотен виглядає оптимальним засобом впливу на когнітивну сферу в зазначеній категорії пацієнтів.

Окремо слід підкреслити, що в переважній більшості розглянутих досліджень спеціально аналізувалася безпека Тенотену як при короткостроковому (2 тижні), так і при більш тривалому лікуванні [4]. У жодному дослідженні не зафіксовано будь-яких його побічних ефектів на відміну від усіх препаратів порівняння (серцево-судинні, анксиолітики тощо). Отже, крім теоретично можливої індивідуальної непереносимості окремих інгредієнтів, а також періодів вагітності та лактації (спеціальні дослідження в цих категоріях пацієнток не проводилися), Тенотен не має жодних протипоказань

або ризиків щодо застосування і цим вигідно відрізняється від усіх інших нейротропних засобів хімічної природи або навіть натуральних адаптогенів.

Практичне застосування препарату не становить складнощів. Тенотен застосовується 2 рази/добу (можливо до 4 разів/добу) по 1 або 2 таблетки курсом 1–3 місяці (за необхідності, зважаючи на безпеку препарату, курс можливо подовжити до 6 місяців). Жодних складних процедур титрування дози або поступової відміни препарату при цьому не потрібно.

На завершення слід підкреслити, що проблема лікування астеничного синдрому в рамках різноманітних форм неврологічної, кардіологічної чи кардіоневрологічної патології є однією з найбільш актуальних у сучасній медицині для лікарів різних спеціальностей. Універсальні можливості застосування Тенотену при різних захворюваннях роблять знайомство із цим засобом доцільним для кожного клініциста, а подальше накопичення вітчизняного досвіду його призначення надасть змогу включити Тенотен до стандартів лікування цілої низки патологічних форм, особливо в умовах поліморбідності, яка все частіше спостерігається в медичній практиці.

Конфлікт інтересів. Не заявлено.

Список літератури

1. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как средства первого выбора при астенических расстройствах. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2007. № 1. С. 101–104.
2. Бурчинский С.Г., Райченко Е.В., Шулькевич А.А. и др. *Хронический стресс и «болезни цивилизации»: новые возможности фармакотерапии. Практикующий лікар*. 2020. № 1. С. 58–64.
3. *Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану*. За ред. В.М. Коваленка. Київ, 2022. 463 с.
4. Ткаченко В.І. Тенотен у лікуванні невротичних розладів. *Здоров'я України*. 2022. № 15–16. С. 30–31.
5. Траилин А.В., Левада О.А. Белок S100B: нейробиология, значение при неврологической и психиатрической патологии. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2009. № 1. С. 166–175.
6. Adams G. *Asthenia in general practice: causes and consequences*. Handb Clin Pract. Vol. 2. N.Y., Waverly Press, 2023. P. 264–282.
7. Chutko LS, Surushkina SYu. Asthenic disorders. History and modernity. *Zh Nevrol Psychiat*. 2020;120(6):131–136.
8. Donato R, Cannon BR, Sorci G et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med*. 2013;13:24–57.
9. Duma SA, Shishkin SV. Tenoten in the therapy of patients with moderate cognitive impairment. *Bull Exp Biol Med*. 2009;148(Suppl 1):353–356.
10. Gorbunov EA, Ertuzun IA, Kachaeva EV et al. In vitro screening of major neurotransmitter systems possible involved in the mechanisms of action of antibodies to S100 protein in released-active form. *Neuropsychiat Dis Treat*. 2015;11:2837–2846.
11. Hermann A, Donato R, Weiger TM et al. S100 Calcium Binding Proteins and Ion Channels. *Front Pharmacol*. 2012;3:67.
12. Jordan AL, Peters M, Tollenback R. Chronic fatigue syndrome in neurological practice. *NY Rev Clin Neurol*. 2006;15:124–138.
13. Kheifetz IA, Molodavkin GM, Voronina TA et al. Involvement of the GABA-B system in the mechanism of action of ultralow-dose antibodies to S-100 protein. *Bull Exp Biol Med*. 2008;145(5):614–616.
14. Lindmark AP. *Anxiety Disorders. Psychopathological Syndromes in General Practice*. NY, Owen Press, 2014. P. 64–92.
15. Loginov VG, Tsurko KI, Fedulov AS. The effect of Tenoten on levels of anxiety and depression in patients with chronic pain syndrome with neurological manifestations of osteochondrosis. *Neurol Neurosurg East. Eur*. 2015;1(25):132–138.
16. Matyushin GV, Yurin VV, Golovenkin SE et al. The experience of using anxiolytic drugs in the treatment of patients with premature beats and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Lech Vrach*. 2009;2:76–78.
17. Michetti F, Clementi ME, Di Liddo R et al. The S100B protein: a multifaceted pathogenic factor more than a biomarker. *Int J Mol Sci*. 2023;24:9605–9616.
18. Nikol'skaya IN, Guseva IA, Bliznevskaya EV et al. The role of anxiety disorders in hypertensive disease and the ways of its correction. *Lech Vrach*. 2007;3:89–90.
19. Pietzsch J. S100 proteins in health and disease. *Amino Acids*. 2010; 41:755–760.
20. Shavlovskaya OA, Kuznetsov SJ. Correction of anxiety disorders: focus on a comorbid patient. *Ther Archiv*. 2018;4:67–71.
21. Taran S, Gros P, Gofton T et al. The reticular activating system: a narrative review of discovery, evolving understanding, and relevance to current formulations of brain death. *Can J Anaesth*. 2023;70:788–795.
22. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC et al. S100 proteins as an important regulator of macrophage inflammation. *Front Immunol*. 2018;8:1908–1918.
23. Voronina T. The role of hypoxia in stroke and convulsive states. *Antihypoxants Rev Clin Pharmacol Med Ther*. 2016;14:63–70.
24. Hernández-Ortega K, Canul-Euan A, Solis Paredes J et al. S100B actions on glial and neuronal cells in the developing brain: an overview. *Front Neurosci*. 2024;18.

Отримано/Received 05.01.2025

Рецензовано/Revised 16.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2025

Information about author

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

Conflicts of interests. Not declare.

S.H. Burchinsky

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

Pharmacotherapy of asthenic syndrome: beyond traditions

Abstract. The article considers the medical-social, pathogenetic and pharmacotherapeutic aspects of asthenic syndrome as one of the most frequent clinical manifestations of stress-related disorders. Particular attention is paid to the classification, clinical course and central neurometabolic and neurotransmitter mechanisms of asthenia development. Modern criteria for choosing a drug strategy and an adequate pharmacological agent for the implementation of pathogenetic pharmacotherapy of asthenic syndrome are analyzed. The advantages and disadvantages of drugs that are most often prescribed for the specified syndrome are considered. The clinical possibilities of using a new drug treatment strategy — neuroimmunopharmacological — are analyzed. The immune mechanisms underlying the development of asthenic syndrome are considered in detail, in particular the role of the specific protein S100 in them. Accordingly, the advantages of using drugs

that affect physiological functions and pathological changes in the S100 protein in the treatment of asthenia are highlighted. The use of Tenoten as an optimal means for the treatment of asthenia is justified. Tenoten is a tool for pathogenetic therapy of asthenic syndrome, which affects the main mechanisms of its development. Clinical studies are considered, which are the evidence base for the effectiveness of Tenoten for asthenic syndrome within various nosological forms, especially in stress-dependent pathology (psychosomatics, neuroses, etc.) from the point of view of integrated clinical and pharmacological effect and safety criteria of the drug. As a result, Tenoten can currently be considered as the drug of choice in the treatment of asthenia of various etiologies in neurological and general medical practice.

Keywords: asthenic syndrome; stress-dependent pathology; neuroimmunopharmacology; S100 protein; Tenoten

ТЕНОТЕН

ДОПОМОГА НЕРВОВІЙ СИСТЕМІ:

- Усуває астеновегетативні порушення¹
- Покращує переносимість психоемоційних навантажень²
- Покращує розумову діяльність^{2,3}



PROPHARMA

1. Мітюряєва-Корнієнко І.О. Постінфекційний астеновегетативний синдром: шляхи профілактики та лікування в практиці сімейного лікаря. Здоров'я України. 2021; 8 (501); 30-32. 2. Інструкція для медичного застосування. Реєстраційне посвідчення UA/4206/01/01. 3. Під покращенням розумової діяльності мається на увазі ноотропна дія.

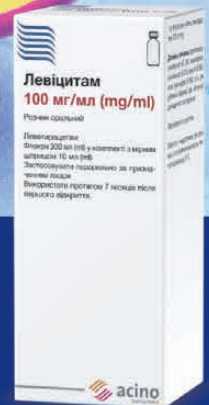
Коротка інформація з безпеки для лікарського засобу ТЕНОТЕН. Реєстраційне посвідчення UA/4206/01/01. Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить антитіла до мозкоспецифічного білка S-100 афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень C12, C30 та C200 – 3 мг. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів лікарського засобу; вагітність або період годування груддю. Передозування. При випадковому передозуванні можливі диспептичні прояви, спричинені допоміжними речовинами, що входять до складу препарату. Побічні реакції. Можливі реакції підвищеної індивідуальної чутливості до компонентів препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Випадків взаємодії з іншими лікарськими засобами не виявлено. Особливості застосування. До складу препарату входить лактоза, у зв'язку з чим його не рекомендується призначати пацієнтам із вродженою галактоземією, синдромом мальабсорбції глюкози або галактози та при вродженій лактазній недостатності. У зв'язку з активуючою дією препарату останній прийом слід здійснювати не пізніше як за 2 години до сну. Діти. Препарат у даній лікарській формі не застосовувати дітям. Застосування у період вагітності або годування груддю. Дані про ефективність та безпеку застосування препарату в період вагітності або годування груддю відсутні, тому його не слід призначати в ці періоди. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Препарат не чинить седативної дії, тому не впливає на швидкість реакції. Категорія відпуску. Без рецепта.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування. Перед призначенням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Цей матеріал створено за інформаційної / фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». ©2025 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені.

Ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. +38 044 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua. Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам: +38 044 4225072 або напишіть: phv@pro-pharma.com.ua.

Матеріал дійсний до: 25.02.2027

Приборкай енергію *ХВИЛІ*



ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

- ◆ Доведена ефективність при фокальних та генералізованих типах епілептичних нападів^{1, 2}
- ◆ Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії³⁻⁵
- ◆ Левіцитам (розчин оральний) – вироблено в Європі (Bluepharma, Португалія)

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ.

Діюча речовина. Леветирацетам. Лікарська форма. Розчин оральний. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. Фармакологічні властивості. Леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca^{2+} шляхом часткового пригнічення току через Ca^{2+} канали N-типу і зниження вивільнення Ca^{2+} з інтронейрональних депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку і β -карболінами, а також зв'язується зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. Показання. Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої (у дорослих і підлітків віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої (у дорослих і дітей віком від 1 місяця), при лікуванні міоклонічних судом (у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію), при лікуванні первинних генералізованих тоніко-клонічних нападів (у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію). Протипоказання. Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піралідону, а також до будь-яких компонентів препарату. Побічні реакції. Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судороги, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топіраматом), вертиго, нозофарингіт, кашель, шкірне висипання, астенія/стомлюваність тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України. UA/11396/02/01, наказ № 1030 від 08.05.2019. Виробник: Блуфарма - Індустрія Фармасьютика, С.А. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. 1. Epilepsies in children, young people and adults, NICE guideline. Published: 27 April 2022. www.nice.org.uk/guidance/ng217. 2. Застосування леветирацетаму для лікування дітей, осіб молодого віку та дорослих із епілептичними нападами. Здоров'я України, тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» №3(62) 2022 р., 19-20. 3. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Епілепсія у дорослих. Епілепсія у дітей (наказ МОЗ України № 276 від 17.04.2014). 4. Andres M, Kanner, MD et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology® 2018;91:82-90. doi: 10.1212/WNL.0000000000005756. 5. Prof Emilio Perucca, MD et al. Drug resistance in epilepsy. Lancet neurology, volume 22, Issue 8, p723-734 August 2023.

UA-LEVI-IMI-122024-053

УДК 616.853+616.895-004.2-06

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1154>Сухоносорова О.Ю.¹, Літовченко Т.А.¹, Танцуро Л.М.³, Коренев С.М.¹, Тондій О.Л.¹, Кунта О.В.²¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²Комунальний заклад Львівської обласної ради НРЦ «Левеня», м. Львів, Україна³ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В. Волошина НАМН України», м. Харків, Україна

Перспективи використання новітніх класифікацій епілепсії для підвищення якості надання медичної допомоги

Резюме. Класифікація хвороб є важливою для систематизації захворювань, що дозволяє порівнювати результати досліджень на міжнародному рівні, стандартизувати підходи до лікування і діагностики та покращувати якість медичних послуг. Однією з основних класифікацій є Міжнародна класифікація хвороб (МКХ), яка використовується для збору та аналізу даних про захворюваність і смертність у різних країнах. У 2017 році Міжнародна протиепілептична ліга (МПЕЛ) оновила класифікацію епілепсії, а у 2021 році було оновлено і МКХ, включно зі змінами в класифікації епілепсії. Метою статті є ознайомлення з новою класифікацією епілепсії за МКХ-11, а також аналіз відмінностей між МКХ-10 і МКХ-11. Міжнародна класифікація хвороб має велике значення для організації охорони здоров'я, аналізу епідеміологічної інформації, оптимізації медичних ресурсів і поліпшення лікування. МКХ-11, упроваджена у 2019 році, враховує останні досягнення в науці та технологіях і містить суттєві зміни в класифікації епілепсії, що була адаптована до класифікації епілепсії МПЕЛ 2017 року. Класифікація епілепсії МПЕЛ 2017 року дозволяє більш точно класифікувати типи нападів і епілепсії. Класифікація передбачає три рівні: тип нападів, тип епілепсії та епілептичний синдром з урахуванням етіології на кожному етапі. Вона дозволяє розробляти індивідуалізовані підходи до лікування, враховуючи генетичні й молекулярні чинники. В Україні на сьогодні використовуються протоколи лікування епілепсії, які потребують оновлення, щоб відповідати сучасним стандартам класифікації. Перехід на МКХ-11 є перспективним, але потребує часу для адаптації в клінічній практиці та дослідженнях.

Ключові слова: епілепсія; Міжнародна класифікація хвороб; МКХ-10; МКХ-11; Міжнародна протиепілептична ліга; класифікація епілепсії; медичні стандарти; медична допомога

Вступ

Класифікація хвороб — це система, яка об'єднує різні захворювання в певні групи або категорії на основі спільних ознак, таких як причини, симптоми, механізми розвитку чи ураження органів. Вона дозволяє стандартизувати підходи до вивчення різних захворювань, що забезпечує порівнянність результатів досліджень на міжнародному рівні. Класифікація дозволяє ефективно реєструвати, систематизувати й аналізувати дані про захворюваність і смертність у різних країнах і регіонах,

що важливо для глобальних досліджень і епідеміологічних спостережень. Використання класифікації допомагає створювати відповідні норми, правила та нормативи для надання медичної допомоги, а також визначати індикатори її якості. Завдяки класифікації фахівці можуть удосконалювати методи лікування та діагностики, орієнтуючись на сучасний рівень медичних знань і практик. Отже, класифікація хвороб є основою для стандартизації медичних підходів, моніторингу здоров'я на глобальному рівні та підвищення якості медичних послуг.

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrológičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Сухоносорова Ольга Юріївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології та дитячої неврології Харківського національного медичного університету, проспект Науки, 4, м. Харків, 61000, Україна; e-mail: oy.sukhonosova@knmu.edu.ua; тел.: +380 (67) 576-48-52

For correspondence: Olga Sukhonosova, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv National Medical University, Nauky Avenue, 4, Kharkiv, 61000, Ukraine; e-mail: oy.sukhonosova@knmu.edu.ua; phone: +380 (67) 576-48-52

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

Епілепсія є однією з найпоширеніших хвороб у світі, тому знання та застосування новітніх класифікацій епілепсії є важливим інструментом для підвищення якості діагностики, лікування і профілактики цього захворювання, а також для розвитку медичної науки. У 2017 році Міжнародна протиепілептична ліга (МПЕЛ, ILAE) запропонувала нову систему класифікації нападів та епілепсії, оновлену 2021 року, а Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 2018 році опублікувала, а у 2019 році — затвердила 11-й перегляд Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-11) зі значними змінами в класифікації епілепсії та нападів [1–4].

Метою даної статті є ознайомлення з класифікацією епілепсії за МКХ-11, узагальнення кодів МКХ-10 і МКХ-11 для епілепсії та нападів, зіставлення кодів епілепсії у цих двох версіях, обговорення зв'язку МКХ-11 з переглянutoю термінологією та концепціями класифікації нападів та епілепсії Міжнародної протиепілептичної ліги, а також її потенційного впливу на клінічну допомогу, спостереження, охорону здоров'я та дослідження.

Однією з найбільш відомих класифікацій є Міжнародна класифікація хвороб (англ.: International Classification of Diseases (ICD)). МКХ включає десятки тисяч кодів, що охоплюють усі відомі захворювання та їх різні форми. Міжнародна класифікація хвороб є стандартною для всього світу методикою збору даних про смертність і захворюваність, що дозволяє оптимально кодувати і статистично обробляти медичну інформацію. Також вона дозволяє організовувати процеси управління охороною здоров'я, перерозподіл фінансових та інших ресурсів, оптимізувати наукові дослідження, збирати й враховувати епідеміологічну інформацію, сприяти поліпшенню медико-санітарної допомоги первинної ланки, регулювати питання профілактики та лікування, допомагаючи отримувати уявлення про ситуацію в галузі здоров'я в окремих країнах, різних групах населення, вікових прошарках тощо.

МКХ має колосальну значущість за рахунок забезпечення загальної мови звітування та моніторингу захворювань для всього світу. МКХ сприяє зіставленню даних у всьому світі, полегшуючи обмін інформацією стандартизованим способом між окремими лікарнями, населеними пунктами та цілими країнами. Також МКХ спрощує збирання та зберігання інформації з метою подальшої обробки, статистичного аналізу та вироблення методів вирішення різних питань охорони здоров'я [3].

МКХ-11 — одинадцятий перегляд Міжнародної статистичної класифікації хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, що розроблена ВООЗ. 11-й перегляд було розпочато у 2007 році, він був необхідний «для врахування досягнень у сфері медицини, науки та інформаційних технологій». Бета-версія МКХ-11 була підготовлена до травня 2012 року, до кінця 2015 року було запропоновано понад 5000 змін до неї, проєкт планували подати в Токіо в жовтні 2016 року.

Для кожної нозологічної форми вказані етіологія, симптоми, діагностичні критерії, вплив на повсякденне життя і вагітність, а також принципи лікування. Підготовча версія (версія для подання асамблеї та переклади на національні мови) була офіційно випущена 18 червня 2018 року. МКХ-11 була подана на 144-му засіданні Виконавчої ради у січні 2019 року і затверджена в рамках 72-ї сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я у травні 2019 року. Перехід на нову класифікацію рекомендований ВООЗ із 1 січня 2022 року, перехідний період продовжено до 2027 року. На думку ВООЗ, країни не зразу перейдуть на неї у зв'язку з підготовкою фахівців і через те, що деякі країни досі використовують МКХ-9 [2, 3].

На даний момент чинною версією є МКХ-10, з офіційного виходу якої минуло понад 30 років.

МКХ-11 було адаптовано відповідно до нової класифікації епілепсії МПЕЛ. Під час підготовки до перегляду кодів епілепсії для МКХ-11 відразу стало очевидно, що потрібен компроміс між структурою найновішої класифікації епілепсії МПЕЛ (інструмент, який зосереджується на необхідності подання всіх різновидів захворювання на користь практикуючих лікарів і дослідників) і переглянутими кодами МКХ (структуровані так, щоб зберегти мету ВООЗ щодо визначення тягара захворювання з точки зору частоти, причинно-наслідкового зв'язку, ускладнень, смертності та витрат).

Згідно з МПЕЛ, епілепсія вважається захворюванням, яке проявляється схильністю до повторних нападів. Однак велика частина нападів у всьому світі виникає в контексті гострих неврологічних станів, таких як інфекція центральної нервової системи, запалення та травма, які не входять у визначення епілепсії.

Отже, для адекватної всебічної оцінки загального тягара захворювання для ВООЗ необхідно враховувати як судомні напади, так і епілепсію. Хоча МПЕЛ вимагає чіткого розмежування між хворобою (епілепсією) та її симптомами (судомними нападами), обидва мають бути частиною різних класифікацій після завершення діагностичного процесу; ВООЗ має погодитися з обмеженнями класифікації випадків через відмінності в доступності технологій і досвіді в кожній окремій країні. ВООЗ узгодила нові коди МКХ-11 зі структурою нової класифікації МПЕЛ, включно з епілептичними синдромами й етіологією, а також коди, пов'язані з нападами: гострі симптоматичні напади, епілептичний статус і напади ускладнень, включно з раптовими/несподіваними нападами, смертю при епілепсії.

Коди хвороб МКХ-11

МКХ-11 містить 28 класів хвороб. Хвороби нервової системи подані у 8-му розділі.

08 — Хвороби нервової системи

Діагноз містить 29 уточнюючих діагнозів.

Опис діагнозу. Це група станів, що характеризуються ураженням нервової системи або стосуються нервової системи.

Епілепсія або епілептичні напади знаходяться в 4-му підрозділі хвороб нервової системи.

Опис діагнозу. Як мінімум 2 неспровоковані (або рефлекторні) напади, що виникли з інтервалом понад 24 години.

Діагноз виключає 1 позицію: непритомність (MG45).

Діагноз містить 13 уточнюючих діагнозів.

8A60 — Епілепсія внаслідок структурних або метаболічних розладів або хвороб (Epilepsy due to structural or metabolic conditions or diseases)

Опис діагнозу. Епілепсія, що виникає у зв'язку з певними структурними або метаболічними змінами або хворобою, які відомі своїм зв'язком зі значно підвищеним ризиком розвитку епілепсії.

Діагноз із кодом 8A60 містить 14 уточнюючих діагнозів.

8A60.0 — Епілепсія внаслідок пренатального або перинатального ураження головного мозку (Epilepsy due to prenatal or perinatal brain insults)

Опис діагнозу. Епілепсія, що виникає у зв'язку з певними структурними або метаболічними змінами або хворобою, які відомі своїм зв'язком зі значно підвищеним ризиком розвитку епілепсії, з ураженням, що виникає до народження [пренатально] або між 22-м тижнем гестації та 7-м днем після народження. Початок епілепсії може бути в дитинстві або дорослому віці.

Діагноз виключає 1 позицію: неонатальні судоми (KB06).

Діагноз з кодом 8A60.0 містить 4 уточнюючі діагнози:

8A60.00 — Епілепсія внаслідок пренатального або перинатального судинного ураження головного мозку

8A60.01 — Епілепсія внаслідок неонатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії

8A60.0Y — Епілепсія внаслідок іншого пренатального або перинатального ураження головного мозку

8A60.0Z — Епілепсія внаслідок неуточненого пренатального або перинатального ураження головного мозку

8A60.1 — Епілепсія внаслідок цереброваскулярних розладів

8A60.2 — Епілепсія внаслідок дегенеративних розладів головного мозку

8A60.3 — Епілепсія внаслідок деменцій

8A60.4 — Епілепсія внаслідок інфекцій або інвазій центральної нервової системи

Включено: епілепсія внаслідок паразитарних хвороб

8A60.5 — Епілепсія внаслідок травм голови

8A60.6 — Епілепсія внаслідок пухлин нервової системи

8A60.7 — Епілепсія внаслідок мезіального темпорального склерозу

8A60.8 — Епілепсія внаслідок імунних розладів

8A60.9 — Епілепсія внаслідок порушень розвитку головного мозку

8A60.A — Епілепсія внаслідок генетичних синдромів з поширеними або прогресуючими наслідками

8A60.B — Епілепсія внаслідок розсіяного склерозу або інших демієлінізуючих розладів

8A60.Y — Епілепсія внаслідок інших структурних або метаболічних розладів або хвороб

8A60.Z — Епілепсія внаслідок неуточнених структурних або метаболічних розладів або хвороб

8A61 — Генетичні або, імовірно, генетичні синдроми, які переважно проявляються епілепсією (Genetic or presumed genetic syndromes primarily expressed as epilepsy).

Опис діагнозу. Епілепсія, що є прямим наслідком відомого чи передбачуваного генетичного дефекту (або дефектів), у якому епілептичні напади є ключовим симптомом розладу.

Діагноз із кодом 8A61 містить 7 уточнюючих діагнозів.

8A61.0 — Генетичні епілептичні синдроми з неонатальним початком (Genetic epileptic syndromes with neonatal onset)

Опис діагнозу. Епілепсія, що виникає в перші 30 днів життя в результаті відомого або передбачуваного генетичного дефекту (або дефектів), при якому епілептичні напади є ключовими симптомами розладу.

Діагноз виключає дві позиції: неонатальні судоми (KB06), епілепсія внаслідок пренатального або перинатального ураження головного мозку (8A60.0).

Діагноз із кодом 8A61.0 містить 3 уточнюючі діагнози:

8A61.00 — Піридоксин-залежна епілепсія

8A61.0Y — Інші уточнені генетичні епілептичні синдроми з неонатальним початком

8A61.0Z — Генетичні епілептичні синдроми з неонатальним початком, неуточнені

8A61.1 — Генетичні епілептичні синдроми з початком у дитинстві (Genetic epileptic syndromes with onset in infancy)

Опис діагнозу. Включає широкий спектр фенотипів, які поєднують наявність генетичного фону і початок у дитинстві. Вони варіюють від доброякісних, які купіруються самостійно, до тяжких лікарсько-резистентних синдромів. Наявність епілепсії в сімейному анамнезі є типовою при одних синдромах і винятком — при інших.

Діагноз із кодом 8A61.1 містить 5 уточнюючих діагнозів:

8A61.10 — Доброякісна сімейна дитяча епілепсія

8A61.11 — Синдром Драве

8A61.12 — Епілепсія дитинства з мігруючими фокальними нападами

8A61.1Y — Інші уточнені генетичні епілептичні синдроми з початком у дитинстві

8A61.1Z — Генетичні епілептичні синдроми з початком у дитинстві, неуточнені

8A61.2 — Генетичні епілептичні синдроми з початком у дитячому віці (Genetic epileptic syndromes with childhood onset)

Діагноз із кодом 8A61.2 містить 6 уточнюючих діагнозів:

8A61.20 — Доброякісна епілепсія дитячого віку із центральноскроневиими спайками

8A61.21 — Дитяча абсансна епілепсія

8A61.22 — Епілепсія з міоклонічно-астатичними нападами

8A61.23 — Міоклонічні абсанси або абсанси з міоклоніями

8A61.2Y — Інші уточнені генетичні епілептичні синдроми з початком у дитячому віці

8A61.2Z — Генетичні епілептичні синдроми з початком у дитячому віці, неуточнені

8A61.3 — Генетичний епілептичний синдром із початком у підлітковому або дорослому віці (Genetic epileptic syndrome with adolescent or adult onset)

Опис діагнозу. Включає широкий спектр епілептичних синдромів, що мають (імовірно) генетичну природу, з початком у підлітковому чи дорослому віці. Розвиток зазвичай нормальний. У сімейному анамнезі часто є епілепсія. Фокальні й генералізовані напади присутні найчастіше ізольовано один від одного, відповідно до діагностичних категорій, і рідко — у комбінації. На інтеріктальній та іктальній ЕЕГ можуть реєструватися типові, іноді — патогномонічні патерни. Результати нейровізуалізаційних досліджень нормальні, незважаючи на епізодичні повідомлення про виявлені фокальні зміни.

Діагноз із кодом 8A61.3 містить 5 уточнюючих діагнозів:

8A61.30 — Ювенільна міоклонічна епілепсія

8A61.31 — Ювенільна абсансна епілепсія

8A61.32 — Доброякісна сімейна міоклонічна епілепсія дорослих

8A61.3Y — Інший уточнений генетичний епілептичний синдром з початком у підлітковому або дорослому віці

8A61.3Z — Генетичний епілептичний синдром з початком у підлітковому або дорослому віці, неуточнений

8A61.4 — Генетичні епілептичні синдроми з початком у різному віці (Genetic epileptic syndromes with variable age of onset)

Опис діагнозу. Епілепсії, що виникають у решти здорових дітей або дорослих. Напади можуть виникати спонтанно або провокуватись зовнішніми стимулами. Епілептичні напади нерідко є в сімейному анамнезі, що часто зустрічається при окремих епілептичних синдромах. Генетичні аспекти можуть відрізнятися в широкому діапазоні, від складних спадкових патернів до класичного менделівського успадкування або точкових дефектів.

Діагноз із кодом 8A61.4 містить 4 уточнюючі діагнози:

8A61.40 — Рефлекторні епілепсії

8A61.41 — Прогресуюча міоклонічна епілепсія

8A61.4Y — Інші уточнені генетичні епілептичні синдроми з початком у різному віці

8A61.4Z — Генетичні епілептичні синдроми з початком у різному віці, неуточнені

8A61.Y — Інші уточнені генетичні або, імовірно, генетичні синдроми, які переважно проявляються епілепсією.

8A61.Z — Генетичні або, імовірно, генетичні синдроми, які переважно проявляються епілепсією, не уточнені

8A62 — Епілептичні енцефалопатії (Epileptic encephalopathies)

Опис діагнозу. Епілепсії, при яких не може бути визначена точна етіологія або які виникають за наявності двох або більше незмінних структурних або метаболічних порушень, що підвищують ризик виникнення епілептичних нападів. Епілептична активність сама по собі може сприяти розвитку когнітивних і поведінкових порушень, більш тяжких, ніж можна було б очікувати за наявності тільки патології, що лежить в основі епілепсії.

Діагноз із кодом 8A62 містить 5 уточнюючих діагнозів:

8A62.0 — Інфантильні спазми

8A62.1 — Синдром Леннокса — Гасто

8A62.2 — Набута епілептична афазія

8A62.Y — Інші уточнені епілептичні енцефалопатії

8A62.Z — Епілептичні енцефалопатії, неуточнені

8A63 — Напад унаслідок гострих захворювань (Seizure due to acute causes)

Виключено: напади, спровоковані мігренозною ау-рою (8A80.3).

Опис діагнозу. Напад, що виникає під час системного захворювання або в безпосередньому часовому зв'язку з документально підтвердженим ураженням головного мозку.

Діагноз із кодом 8A63 містить 3 уточнюючі діагнози:

8A63.0 — Фебрильні судоми (Febrile seizures)

Опис діагнозу. Напади, пов'язані з підвищенням температури тіла за відсутності внутрішньочерепної інфекції, метаболічних порушень або афебрильних нападів в анамнезі. Найчастіше вони виникають у дитячому віці між 6 місяцями та 5 роками.

8A63.00 — Прості фебрильні судоми

8A63.01 — Складні фебрильні судоми

8A63.0Y — Інші уточнені фебрильні судоми

8A63.Y — Напад унаслідок іншого гострого захворювання

8A63.Z — Напад унаслідок неуточненого гострого захворювання

8A64 — Поодинокий напад через віддалені причини

8A65 — Поодинокий неспровокований напад

8A66 — Епілептичний статус (Status epilepticus)

Опис діагнозу. Епілептичний статус визначають як триваючі 5 хвилин або більше (i) безперервні клінічні та/або електрографічні прояви нападу або (ii) прояви нападу, що повторюються, без відновлення (повернення до вихідного стану) між нападами.

Діагноз із кодом 8A66 містить 4 уточнюючі діагнози:

8A66.0 — Судомний епілептичний статус

8A66.1 — Безсудомний епілептичний статус

Опис діагнозу. Безсудомний епілептичний статус визначають як триваючі 5 хвилин або більше (i) безперервні клінічні та/або електрографічні прояви нападу або (ii) прояви нападу, що повторюються, без відновлення (повернення до вихідного стану) між нападами.

Діагноз із кодом 8A66.1 містить 3 уточнюючі діагнози:

8A66.10 — Епілептичний статус абсансів

8A66.1Y — Інший уточнений безсудомний епілептичний статус

8A66.1Z — Безсудомний епілептичний статус, не уточнений

8A66.Y — Інший уточнений епілептичний статус

8A66.Z — Епілептичний статус, не уточнений

8A67 — Серійні напади

8A68 — Типи нападів

Виключено: дисоціативний розлад з неврологічними симптомами, неепілептичними судомами (6B60.4), неонатальні судоми (KB06).

Діагноз із кодом 8A68 містить 10 уточнюючих діагнозів:

8A68.0 — Фокальні напади з порушенням свідомості

8A68.1 — Абсанси, атипові

8A68.2 — Абсанси, типові

8A68.3 — Фокальні напади без порушення свідомості

8A68.4 — Генералізовані тоніко-клонічні напади

8A68.5 — Генералізований міоклонічний напад

8A68.6 — Генералізований тонічний напад

8A68.7 — Генералізований атонічний напад

8A68.Y — Інший уточнений тип нападів

8A68.Z — Тип нападів, не уточнений

MH15 — Раптова смерть пацієнтів з епілепсією

KB06 — Неонатальні судоми

Виключено: доброякісна сімейна неонатальна епілепсія (8A61.0), епілепсія внаслідок пренатального або перинатального судинного ураження головного мозку (8A60.00).

8A6Y — Інші уточнені епілепсії або епілептичні напади

8A6Z — Епілепсія або епілептичні напади, не уточнені

Для переходу від МКХ-10 до МКХ-11, а також для пошуку зворотних відповідностей Всесвітня організація охорони здоров'я забезпечує підтримку таблиць відповідності кодів.

Сервіс mkb11.online вміє знаходити й показувати відповідність кодів МКХ-10 і МКХ-11 у режимі онлайн. Наприклад, «G40 — Епілепсія» за МКХ-10 конвертується у «8A6Z — Епілепсія або епілептичні напади, не уточнені» за МКХ-11 [6].

Міжнародна протиепілептична ліга у 2017 році оновила класифікацію епілепсій з метою відображення поглибленого розуміння епілепсій і механізмів їх розвитку відповідно до основних наукових досягнень, що мали місце з моменту затвердження попередньої класифікації в 1989 році. Оновлена класифікація була розроблена з кількох важливих причин. Вона дозволяє більш чітко розрізняти типи епілепсій та епілептичних нападів і вводить більш конкретні категорії, що дають змогу лікарям точніше визначити тип епілепсії, що важливо для вибору найбільш ефективного лікування. Розвиток нейробіології та генетики епілепсії привів до нових відкриттів щодо природи



Рисунок 1. Класифікація епілепсії (МПЕЛ, 2017)

захворювання. Оновлена класифікація враховує ці нові знання і дозволяє включати генетичні та молекулярні фактори, які допомагають краще зрозуміти етіологію епілепсії та розробити підходи до її лікування. Оскільки епілепсія має глобальний характер, нова класифікація була розроблена таким чином, щоб її могли використовувати лікарі й дослідники з різних країн. Це важливо для порівняння статистичних даних, ефективності лікування і розвитку міжнародних досліджень. Також система класифікації створена для поліпшення обміну інформацією між лікарями, дослідниками та іншими медичними працівниками. Це забезпечує більшу узгодженість у використанні термінів і категорій, що важливо для ефективного спілкування і спільних досліджень [1, 7].

Отже, нова класифікація епілепсії створена для того, щоб надати медичній спільноті більш точні інструменти для діагностики, лікування та дослідження епілепсії, а також сприяти поліпшенню якості медичної допомоги пацієнтам по всьому світу.

Класифікація включає три рівні, починаючи з типу нападів; передбачається, що напади в пацієнта відповідають визначенню, поданому в новій класифікації нападів (МПЕЛ, 2017). Після діагностики типу нападів наступним кроком є встановлення типу епілепсії (фокальна епілепсія, генералізована епілепсія, комбінована генералізована і фокальна епілепсія або неуточнена епілепсія). На третьому рівні визначається специфічний епілептичний синдром. Нова класифікація передбачає розгляд етіології на кожному етапі, що підкреслює важливість урахування цього фактора під час діагностики, оскільки це значно впливає на призначення лікування. Етіологічні чинники були розподілені на шість підгруп відповідно до їх потенційного значення для терапії (рис. 1) [7].

Класифікація епілептичних синдромів була офіційно затверджена Міжнародною протиепілептичною лігою у 2022 році [8]. Цільова група МПЕЛ з нозології та визначень дала епілептичному синдрому таке визначення: «характерний набір клінічних та електроенцефалографічних ознак, які часто підтримуються специфічними етіологічними чинниками (структурними, генетичними, метаболічними, імунними та інфекційними)». Під час діагностики епілептичного синдрому

Таблиця 1. Рекомендації NICE щодо лікування епілепсії (фокальні судоми з еволюцією до двосторонніх тоніко-клонічних судом або без неї)

	1-ша лінія терапії	2-га лінія терапії*	3-тя лінія терапії**
Монотерапія	Леветирацетам, ламотриджин	Карбамазепін, окскарбазепін, зонісамід	Лакосамід
Дуотерапія***	Карбамазепін, лакосамід, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін, топірамат, зонісамід	Прегабалін, бриварацетам, перампанел, ескарибазепін, ценобамат	Вальпроат, фенобарбітал, фенітоїн, вігабатрин, тіагабін

Примітки: * — якщо монотерапія першої лінії терапії є неефективною, розгляньте один з наведених варіантів монотерапії другої лінії; ** — якщо монотерапія другої лінії є неефективною, розгляньте один з наведених варіантів монотерапії третьої лінії; *** — до препаратів монотерапії додаються наступні ПНП.

Таблиця 2. Рекомендації NICE щодо лікування епілепсії

Тип нападу	Перша лінія терапії	Додаткова терапія 1-ї лінії	Додаткова терапія 2-ї лінії	Не рекомендовані ПНП
Генералізовані тоніко-клонічні	Вальпроат, ламотриджин, леветирацетам	Вальпроат, клобазам, ламотриджин, леветирацетам, топірамат, перампанел	Бриварацетам, лакосамід, фенобарбітал примідон, зонісамід	Такі ПНП можуть посилити напади в людей з абсансами або міоклонічними нападами, у тому числі при ЮМЕ: карбамазепін, габапентин, ламотриджин (при міоклонічних судамах), окскарбазепін, фенітоїн, прегабалін, тіагабін, вігабатрин
Атонічні чи тонічні	Вальпроат, ламотриджин	Ламотриджин, вальпроат	Руфінамід, топірамат, клобазам	Вігабатрин, габапентин, карбамазепін, окскарбазепін, прегабалін, тіагабін
Абсанси	Етосуксимід, вальпроат, ламотриджин, леветирацетам	Вальпроат, ламотриджин, етосуксимід, леветирацетам		Вігабатрин, габапентин, карбамазепін, окскарбазепін, прегабалін, тіагабін, фенобарбітал, фенітоїн
Абсанси з іншими типами судом	Вальпроат, ламотриджин, леветирацетам	Вальпроат, ламотриджин, леветирацетам	Етосуксимід	Вігабатрин, габапентин, карбамазепін, окскарбазепін, прегабалін, тіагабін, фенобарбітал, фенітоїн
Міоклонічні	Вальпроат, леветирацетам	Вальпроат, леветирацетам	Бриварацетам, клобазам, клоназепам, ламотриджин, фенобарбітал, пірацетам, топірамат, зонісамід	Ламотриджин іноді може посилювати міоклонічні судоми. Можуть посилити напади: вігабатрин, габапентин, карбамазепін, окскарбазепін, прегабалін, тіагабін, фенітоїн
Ідіопатичні генералізовані епілепсії	Вальпроат, ламотриджин, леветирацетам	Вальпроат, ламотриджин, леветирацетам	Перампанел, топірамат	

Примітки: при призначенні протинападкових препаратів (ПНП) треба перевіряти інструкцію до лікарського засобу та ліцензування для використання в Україні; ЮМЕ — ювенільна міоклонічна епілепсія.

Таблиця 3. Лікування епілепсії з початком у дитячому віці

Синдром Драве		
1-ша лінія терапії	Вальпроат* — якщо лише вальпроат є неефективним як монотерапія першого ряду для синдрому Драве, розгляньте потрібну терапію стіріпентолом і клобазамом як додаткову терапію першої лінії	
2-га лінія терапії	— якщо потрібна терапія неефективна при синдромі Драве і дитина старше 2 років, розглянути канабідіол у поєднанні з клобазамом як додатковий препарат другої лінії	
Додатково	— якщо потрібна терапія неефективна при синдромі Драве у дитини віком до 2 років або терапія другої лінії є неефективною у дитини старше 2 років, розгляньте 1 з наступних додаткових варіантів: кетогенна дієта, леветирацетам, топірамат**	
Наступні ліки можуть посилити напади	Карбамазепін, габапентин, лакозамід, ламотриджин, окскарбазепін, фенобарбітал, прегабалін, тіагабін, вігабатрин	
Синдром Леннокса — Гасто		
1-ша лінія терапії	Вальпроат*	
2-га лінія терапії	Ламотриджин (як друга лінія монотерапії або додаткове лікування для людей із синдромом Леннокса — Гасто)	
3-тя лінія терапії	Клобазам, канабідіол у комбінації з клобазамом (у дитини старше 2 років), руфінамід, топірамат**	
Додатково	Кетогенна дієта, фелбамат	
Синдром Дузе		
1-ша лінія терапії	Леветирацетам, вальпроат*	
2-га лінія терапії	Кетогенна дієта (як монотерапія другої лінії або додаткове лікування)	
3-тя лінія терапії	Якщо лікування другої лінії терапії безрезультатне, розгляньте наступне як монотерапію або додаткову терапію: клобазам, етосуксимід, зонісамід, топірамат	
Наступні ліки можуть посилити напади	Карбамазепін, габапентин, окскарбазепін, фенітоїн, прегабалін, вігабатрин	
Синдром інфантильних спазмів		
1-ша лінія терапії	Запропонуйте комбіновану терапію високими дозами перорального преднізолону та вігабатрину (при інфантильних спазмах, які не спричинені туберозним склерозом)	Запропонуйте тільки вігабатрин (при інфантильних спазмах, викликаних туберозним склерозом). Якщо вігабатрин неефективний через 1 тиждень, додайте високу дозу перорального преднізолону
2-га лінія терапії	Розгляньте наступне як монотерапію другої лінії або як додаткове лікування: кетогенна дієта, леветирацетам, нітразепам, вальпроат, топірамат	
Самообмежена епілепсія з центротемпоральними спайками		
1-ша лінія терапії	Ламотриджин, леветирацетам	
2-га лінія терапії	Карбамазепін, окскарбазепін, зонісамід	
3-тя лінія терапії	Якщо спроби лікування другої лінії виявилися неефективними, розгляньте сультім як монотерапію або додаткове лікування	
Наступні ліки можуть посилити напади	Карбамазепін, ламотриджин, окскарбазепін	

Примітки: * — вальпроат слід застосовувати з обережністю пацієнтам жіночого віку, але його рекомендують як лікування першої лінії при цьому синдромі через його тяжкість та відсутність доказів щодо інших варіантів ефективного лікування першої лінії; ** — не застосовувати топірамат жінкам і дівчатам репродуктивного віку, якщо не виконуються умови програми запобігання вагітності.

му в пацієнта з епілепсією зазвичай треба зважати на значення діагнозу для прогнозу і вибору лікування. Усі синдроми розподілили за типовим віком дебюту і додатково охарактеризували їх на підставі типів нападів та епілепсії й зв'язку з енцефалопатією розвитку і/або епілептичною енцефалопатією чи прогресуючим неврологічним дефіцитом. Епілептичні синдроми можна розподілити на синдроми: 1) з генералізованими нападами; 2) фокальними нападами; 3) генералізованими і фокальними нападами; 4) і/або енцефалопатією розвитку і/або епілептичною енцефалопатією чи прогресуючим неврологічним дефіцитом [8].

Отже, класифікація МПЕЛ 2017 року має певну гнучкість, щоб відобразити клінічну практику, і вона дозволяє клініцистам визначати епілепсію в найбільш клінічно відповідний спосіб. Організаційна структура не може бути лінійною, оскільки тип нападу не пов'язаний із синдромом чи етіологією. Крім того, один синдром може мати кілька генетичних або структурних етіологій, тоді як одна генетична етіологія може стосуватися різних синдромів і типів нападів. Конкретним прикладом може бути немовля, яке має епілептичні спазми, з клінічною та електроенцефалографічною картиною, що визначає синдром Веста; магнітно-резонансна томографія може підтвердити структурну етіологію, таку як комплекс туберозного склерозу (TSC), а тест ДНК може виявити генетичний варіант — TSC1-ген. З іншого боку, у людини з TSC можуть бути лише фокальні напади. Ця нелінійна структура відображає реальність багатьох взаємодіючих генетичних, структурних і етіологічних впливів на прояв епілептичних нападів [1].

Сучасний підхід до лікування епілепсії все більше спрямований на індивідуалізацію терапії залежно від типу епілепсії, її причин і генетичних особливостей пацієнта. Нова класифікація дозволяє краще орієнтуватися в цих питаннях і розробляти персоналізовані підходи до лікування [9].

Останні настанови Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії (The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) щодо лікування епілепсії подано в табл. 1–3 [10].

В Україні на сьогодні чинними є Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дорослих» та Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дітей», що були затверджені наказом МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при епілепсіях» № 276 від 17.04.2014. Зрозуміло, що чинні протоколи потребують оновлення, удосконалення й адаптації. Це сприятиме успішному впровадженню нових стандартів і поліпшенню якості лікування епілепсії в Україні [11].

Отже, зважаючи на те, що з розвитком науки класифікація епілепсії постійно вдосконалюється і по-

глиблюється розуміння її причин та механізмів, більше використовується класифікаційна система МПЕЛ 2017 року, оскільки вона забезпечує більш точні описи нападів та епілепсії.

Використання класифікаційної системи МКХ-11 у клінічній практиці та дослідженнях є перспективним, але це відносно нова система, і вона потребує додаткових зусиль і часу для ознайомлення з нею та впровадження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Vanderploeg RD, Curtiss G, Belanger HG. Long-term neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005 May;11(3):228-236. doi: 10.1017/S1355617705050289.
2. Hacker D, Jones CA, Yasin E, et al. Cognitive outcome after complicated mild traumatic brain injury: a literature review and meta-analysis. *J Neurotrauma.* 2023 Oct;40(19-20):1995-2014. doi: 10.1089/neu.2023.0020.
3. Dordevic M, Sulzer S, Barche D, Dieterich M, Arens C, Müller NG. Chronic, mild vestibulopathy leads to deficits in spatial tasks that rely on vestibular input while leaving other cognitive functions and brain volumes intact. *Life (Basel).* 2021 Dec 9;11(12):1369. doi: 10.3390/life11121369.
4. Chen AJ, Loya F. Mild-moderate TBI: clinical recommendations to optimize neurobehavioral functioning, learning, and adaptation. *Semin Neurol.* 2014 Nov;34(5):557-571. doi: 10.1055/s-0034-1396009.
5. Hovorun D, Horoshko VI. Complex recovery after ischemic stroke: manual therapy and diet therapy. *Rehabilitation and Recreation.* 2022;(12):10-14. Ukrainian. doi: 10.32782/2522-1795.2022.12.1.
6. Kravac AS, Yashchyshyn ZM, Horoshko VI. Patients with hemiparesis and myofascial pain syndrome during the implementation of the physical rehabilitation program. *Clinical and Preventive Medicine.* 2024;(1):87-91. doi: 10.31612/2616-4868.1.2024.11.
7. Karr JE, Leong SE, Ingram EO, Logan TK. Repetitive Head Injury and Cognitive, Physical, and Emotional Symptoms in Women Survivors of Intimate Partner Violence. *J Neurotrauma.* 2024 Feb;41(3-4):486-498. doi: 10.1089/neu.2023.0358.
8. Horoshko VI, Zhamardii VO, Hordiienko OV. Use of innovative technologies and computer programs for the recovery of cognitive functions after stroke. *Rehabilitation and Recreation.* 2024;18(1):10-17. doi: 10.32782/2522-1795.2024.18.1.
9. Silverberg ND, Iverson GL, Cogan A, et al.; ACRM Brain Injury Special Interest Group Mild TBI Task Force members; ACRM Mild TBI Diagnostic Criteria Expert Consensus Group. The American Congress of Rehabilitation Medicine Diagnostic Criteria for Mild Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2023 Aug;104(8):1343-1355. doi: 10.1016/j.apmr.2023.03.036.
10. Schramm E, Elsaesser M, Jenkner C, Hautzinger M, Herpertz SC. Algorithm-based modular psychotherapy vs. cognitive-behavioral therapy for patients with depression, psychiatric comorbidities and early trauma: a proof-of-concept randomized controlled trial. *World Psychiatry.* 2024 Jun;23(2):257-266. doi: 10.1002/wps.21204.
11. Möller MC, Lexell J, Wilbe Ramsay K. Effectiveness of specialized rehabilitation after mild traumatic brain injury: A systematic review

and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2021 Feb 5;53(2):jrm00149. doi: 10.2340/16501977-2791.

12. Vas A, Luedtke A, Ortiz E, Mackie N, Gonzalez S. Cognitive Rehabilitation: Mild Traumatic Brain Injury and Relevance of OTPF. *Occup Ther Int.* 2023 May 29;2023:8135592. doi: 10.1155/2023/8135592.

13. Caplain S, Chenuc G, Blanco S, Marque S, Aghakhani N. Efficacy of psychoeducation and cognitive rehabilitation after mild traumatic

brain injury for preventing post-concussional syndrome in individuals with high risk of poor prognosis: a randomized clinical trial. *Front Neurol.* 2019 Sep 4;10:929. doi: 10.3389/fneur.2019.00929.

UA-LEVI-PUB-022025-106

Отримано/Received 03.01.2025

Рецензовано/Revised 31.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2025 ■

Information about authors

Olga Sukhonosova, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oy.sukhonosova@knmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-1205-4896>

Tetyana Litovchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ta.litovchenko@knmu.edu.ua
Lyudmila Tantsura, Pediatric Neurologist, MD, PhD, professor, Head of the Department of Child Psychoneurology and Paroxysmal Conditions of the State Institution "P.V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: tantsura@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0002-7537-431X>

Sergiy Korenev, Associate Professor of the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: sm.koreniv@knmu.edu.ua

Oksana Tondiy, Associate Professor of the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ol.tondii@knmu.edu.ua

Olga Kunta, Pediatric Neurologist, Municipal Institution of the Lviv Regional Council "Educational and Rehabilitation Center "Levenya", Lviv, Ukraine; e-mail: lewenia@ukr.net

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

O.Yu. Sukhonosova¹, T.A. Litovchenko¹, L.M. Tantsura³, S.M. Korenev¹, O.L. Tondiy¹, O.V. Kunta²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Municipal Institution of Lviv Regional Council NRC "Levenya", Lviv, Ukraine

³State Institution "P.V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Prospects for the use of new epilepsy classifications to improve the quality of medical care

Abstract. Disease classification is an essential system for organizing diseases, allowing for international comparison of research results, standardizing treatment and diagnostic approaches, and improving the quality of healthcare services. One of the primary classifications is the International Classification of Diseases (ICD), which is used for collecting and analyzing data on morbidity and mortality across different countries. In 2017, the International League Against Epilepsy (ILAE) updated epilepsy classification, and in 2021, the ICD was revised, including changes in the classification of epilepsy. This study aims to introduce the new epilepsy classification according to ICD-11 and analyze the changes between ICD-10 and ICD-11. The ICD plays a significant role in organizing healthcare, analyzing epidemiological data, optimizing medical resources, and improving treatment. ICD-11, introduced in 2019, incorporates the latest

achievements in science and technology with significant changes in epilepsy classification and has been adapted to the ILAE 2017 epilepsy classification. The latter allows for more precise classification of seizure types and epilepsy. It includes three levels: seizure type, epilepsy type, and epileptic syndrome, with etiological factors considered at each stage, and enables the development of individualized treatment approaches, considering genetic and molecular factors. In Ukraine, epilepsy treatment protocols, which are currently used, need updating to align with modern classification standards. Transitioning to ICD-11 is promising but requires time for adaptation in clinical practice and research.

Keywords: epilepsy; International Classification of Diseases; ICD-10; ICD-11; International League Against Epilepsy; epilepsy classification; medical standards; healthcare

Пам'ятай ЯСКРАВІ МОМЕНТИ ЖИТТЯ!



ДОНЕКС® донепезил



- ◆ Рекомендований для лікування легкої та помірної деменції альцгеймерівського типу¹
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному донепезилу²
- ◆ Зручне застосування — диспергована таблетка, 1 раз на добу^{3, 4}

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Донекс®. Склад: 1 таблетка містить донепезилу гідрохлориду 5 мг або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині. Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовують при деменції. Інгібітори холінестерази. Код АТХ N06D A02. Фармакологічні властивості. Донепезилу гідрохлорид є специфічним оборотним інгібітором ацетилхолінестерази, яка є основним типом холінестерази у головному мозку. В умовах in vitro було показано, що здатність донепезилу гідрохлориду гальмувати активність цього ферменту в 1000 разів перевищує його здатність гальмувати активність бутирилхолінестерази, яка здебільшого знаходиться за межами центральної нервової системи (ЦНС). Показання. Лікарський засіб Донекс®, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, показаний для симптоматичного лікування деменції альцгеймерівського типу легкого або середнього ступеня тяжкості. Протипоказання. Підвищена чутливість до донепезилу гідрохлориду, похідних піперидину або до будь-яких допоміжних інгредієнтів лікарського засобу. Побічні реакції. Застуда, нежить, анорексія, галюцинації, ажитація, агресивна поведінка, порушення сну, нічні жахи, збудження, синкопе, запоморочення, безсоння, діарея, нудота, блювання, дискомфорт у животі, висипання, свербіж, судими м'язів, нетримання сечі, головний біль, підвищена втомлюваність, біль (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Дженефарм СА. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 18-й км Маратонос Аве, Палліні Аттікі, 15351, Греція.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування Донекс®. Р.П. МОЗ України № UA/19064/01/01, UA/19064/01/02; Наказ МОЗ України № 2594 від 23.11.2021. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. 1. Pink J, et al. Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2018. P. 361. 2. Randomised, open-label, 2-way crossover, bioequivalence study of donepezil 10 mg ODT and Aricept 10 mg (reference) ODT. Integrated clinical and statistical report № 110073, PharmaNet Canada INC. 3. Parkash V, Maan S, Yadav SK, Jogpal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. J Adv Pharm Tech Res 2011;2:223-35. 4. Інструкція для медичного застосування Донекс®. Р.П. МОЗ України № UA/19064/01/01, UA/19064/01/02; Наказ МОЗ України № 2594 від 23.11.2021.

Деменція з тільцями Леві: огляд останніх протоколів та рекомендацій

Резюме. В огляді наведені сучасні уявлення про клінічну картину, критерії, діагностику та лікування деменції з тільцями Леві, на яку припадає приблизно 10 % випадків деменції. У рекомендаціях NICE-2018 та в уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги МОЗ України відзначається, що монотерапію інгібіторами холінестерази (ІХЕ) використовують при легкій та помірній формі деменції, мемантин — помірній та тяжкій формі або при непереносимості ІХЕ. За відсутності позитивних результатів рекомендоване комбіноване лікування ІХЕ з мемантином. На сьогодні це оптимальний протокол терапії в багатьох країнах світу.

Ключові слова: деменція з тільцями Леві; сучасні рекомендації; донепезил; мемантин

Деменція з тільцями Леві (ДТЛ) — це нейродегенеративне захворювання, що проявляється когнітивним зниженням, симптомами паркінсонізму, психотичними порушеннями (найбільш часто зоровими галюцинаціями) та вегетативною дисфункцією, в основі яких лежить накопичення білка альфа-синуклеїну в клітинах головного мозку і вегетативної системи з формуванням внутрішньоклітинних включень — телець Леві (ТЛ) [1]. Етіологія цього захворювання залишається нез'ясованою. Більшість випадків захворювання спорадичні [2]. Однак виявлення у хворих ДТЛ з високою частотою алеля АПОЕ4 на 19-й хромосомі вказує на існування спадкової схильності, що дозволяє віднести ДТЛ до мультифакторіальних захворювань, які виникають у результаті взаємодії генетичних та екзогенних факторів [3].

За даними патоморфологічних досліджень, на частку ДТЛ припадає від 4,5 до 22 % (у середньому близько 10 %) випадків деменції [14]. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, захворюваність на ДТЛ коливається від 1 до 10 випадків на 100 000 населення на рік [15]. При цьому поширеність може досягати серед осіб старше 65 років 0,5–1 %. На сьогодні відзначається тенденція до зростання ДТЛ у країнах з низьким і середнім доходом [14, 16].

Патогенетичні аспекти деменції з тільцями Леві

Виникнення ДТЛ пов'язане з агрегацією альфа-синуклеїну, яка обумовлена зміною його конформації, надмірним утворенням, порушенням метаболічної

деградації в клітині або розладом його аксонального транспорту [4]. Крім того, в патогенезі загибелі клітин важливе значення може належати оксидативному стресу та активації мікроглії [5].

Тяжкість когнітивних порушень при ДТЛ переважно залежить від вираженості дегенеративних змін в корі скроневих і лобових часток, а також в підкіркових і стовбурових структурах, що є джерелом висхідних дофамінергічних та норадренергічних систем [6]. Інший найважливіший фактор розвитку когнітивних порушень — дегенерація нейронів базального ядра Мейнерта з втратою холінергічних проєкцій у кору та гіпокамп [7].

Однією з характерних особливостей ДТЛ є ранній розвиток зорових галюцинацій [8], що більшість дослідників пов'язують з ураженням лімбічної системи, оскільки в цих випадках при автопсії знаходять ТЛ у гіпокампі і паралімбічній корі [9]. З нейрохімічної точки зору галюцинації викликані дисбалансом основних нейромедіаторних систем мозку з абсолютним або відносним переважанням моноамінергічних (насамперед дофамінергічної і серотонінергічної) систем над холінергічною [10].

Розвиток синдрому паркінсонізму при ДТЛ пояснюється, як і при хворобі Паркінсона (ХП), дегенерацією нейронів компактною частини чорної субстанції [11]. Але зниження чисельності нейронів у чорній субстанції часто виявляється менш вираженим, ніж при ХП, і може не досягати критичної величини (50 %), що призводить до появи клінічних ознак паркінсонізму. Уміст дофаміну в стріатумі хворих на ДТЛ у середньому знижується на 50 %, тоді як при ХП — більш ніж на

80 % [12]. Низька концентрація дофаміну в шкаралупі в поєднанні з його підвищеним метаболізмом можуть лежати в основі гіперчутливості до нейролептиків (антипсихотиків) [13].

Класифікація ДТЛ

На сьогодні загально визнана класифікація відсутня. Однак американські автори пропонують класифікувати ДТЛ за клінічною картиною, даними нейровізуалізації та патоморфологічними змінами. Згідно з цим виділяють 3 підтипи ДТЛ [17, 18]:

1) класичний підтип з типовими (полісиндромними) проявами;

2) підтип з ранніми психотичними порушеннями (розвиток зорових галюцинацій випереджає когнітивне зниження);

3) змішаний підтип з комбінованим нейропсихологічним профілем, що включає поряд з порушенням керуючих функцій анамnestичні порушення альцгеймерівського типу і зниження семантичної мовної активності.

Клінічна картина деменції з тількими Леві

Симптоми ДТЛ клінічно порівнянні з хворобою Альцгеймера (ХА) та хворобою Паркінсона, але найчастіше пов'язані з ХП. Головними клінічними ознаками ДТЛ є: деменція, зниження когнітивних функцій, візуальні галюцинації, паркінсонізм. Особливість ДТЛ полягає в тому, що такі пацієнти більш схильні до труднощів із виконавчими діями, зокрема з послідовним розміщенням предметів, плануванням дій і пріоритизацією. Більшою мірою, ніж при ХА, у них виникають візуально-просторові порушення [19, 20].

Наявність візуально-просторових дисфункцій, а також візуальних галюцинацій — це основні симптоми, які допомагають вірогідно диференціювати ДТЛ від ХА. Так, порівняно зі здоровими особами або з тими, хто страждає на ХА, для пацієнтів із ДТЛ більш характерні нюхові порушення, запори, підвищена саливація, ознаки розладу швидкої фази сну на початкових етапах і зниження пам'яті [20].

Мнестичні порушення частіше бувають помірними і переважно характеризуються дефектом не запам'ятовування, консолідації та зберігання слідів, а відтворення інформації, що зберігається в пам'яті. У міру розвитку деменції когнітивний дефект стає все більш дифузним, але навіть на стадії тяжкої деменції у хворих на ДТЛ можна виявити диспропорційно більш грубе страждання лобових (керуючих) і зорово-просторових функцій [20, 21].

Характерною особливістю ДТЛ є флуктуації в психічному статусі, що виражаються в епізодах сплутаності свідомості і ареактивності, коли хворий пилює, але недостатньо ясно усвідомлює навколишнє. Флуктуації відзначаються у 80 % хворих, часто вже на ранній стадії захворювання — на тлі легкої або помірної деменції. Окремі епізоди тривають від декількох хвилин до декількох днів або годин. У проміжку

між ними настає «просвітлення»: орієнтація хворого, контакт з ним та частково відновлення когнітивних здібностей [20, 22, 23].

Психотичні порушення на ранній і розгорнутій стадіях захворювання спостерігаються у 25–50 % хворих, на пізній стадії їх частота становить до 80 % [23]. У деяких хворих галюцинації передують розвитку деменції. Зорові галюцинації при ДТЛ у більшості випадків мають складний характер і являють собою детальні реалістичні образи знайомих або, частіше, незнайомих людей, тварин, рослин або предметів. У частини хворих галюцинації супроводжуються маренням, найчастіше переслідування або збитку.

У хворих з ДТЛ часто зустрічаються афективні порушення (тривога, депресія, емоційна лабільність, апатія), збудження, зниження критики, розгальмованість [20].

У значного числа хворих виявляється розлад поведінки у фазу сну зі швидкими рухами очей (ШРО), що обумовлено відсутністю фізіологічної м'язової атонії під час цієї фази сну. ШРО може випереджати все інші симптоми захворювання на 2–6 років [20, 23]. Епізоди вираженого психомоторного збудження уві сні спостерігаються з різною періодичністю — від декількох разів на місяць до кількох разів за ніч. Більш легкі прояви синдрому виявляються тільки при полісомнографії.

Іноді пацієнти з ДТЛ мають виражені вегетативні симптоми, зокрема ортостатичну гіпотензію та запори. Відомо, що у таких хворих застосування леводопи може не давати необхідного ефекту, як, наприклад, у пацієнтів із ХП. Нетримання сечі та інші вегетативні дисфункції, які теж часто виникають на ранньому етапі прогресування захворювання, можуть допомогти у диференціації цього стану від ХА [20, 23, 24].

Діагностика при підозрі на ДТЛ

1. Збір скарг і анамнезу повинен бути активним і спрямованим на виявлення основних ознак захворювання — когнітивних порушень, паркінсонізму, вегетативної недостатності, синдрому розладу поведінки у фазі сну з ШРО, психотичних симптомів. Як правило, ці прояви захворювання з'являються поступово, але неухильно прогресують, що вказує на нейродегенеративну природу захворювання. Пацієнтам з підозрою на ДТЛ рекомендується ставити запитання, спрямовані на активне виявлення когнітивних порушень: зниження пам'яті, неуважності, коливання уваги і активності протягом дня, складності орієнтування у зовнішньому середовищі [21, 25, 26, 57, 58]. Також слід ставити запитання, спрямовані на виявлення синдрому розладів поведінки у фазі сну зі швидкими рухами очей [20, 21, 27–31] та виявлення психотичних порушень, перш за все екстракампільних, зорових галюцинацій та марення [9, 10, 20, 21].

2. Неврологічний огляд пацієнтів з ДТЛ необхідний для виявлення паркінсонізму, ортостатичної гіпотензії, постуральної нестійкості, порушень ходьби. Для своєчасної діагностики паркінсонізму всім пацієнтам з ДТЛ

рекомендується дослідження м'язового тону, проведення проб на гіпокінезію, проб з провокацією тремору і проб на постуральну нестійкість [10, 20, 25, 32]. Для виявлення ортостатичної гіпотензії всім пацієнтам з ДТЛ рекомендується проведення ортостатичної проби [33–37, 57, 58].

3. Лабораторна діагностика у пацієнтів з ДТЛ проводиться відповідно до загальних принципів (загальних аналізів сечі і крові, загальноотерапевтичного біохімічного аналізу крові (з оцінкою рівня глюкози, загального білка, загального білірубину, АЛТ, АСТ, креатиніну, сечовини, рівнів натрію, калію, кальцію)). При підозрі на нейродегенеративний характер захворювання можливе дослідження біомаркерів цереброспінальної рідини і крові [27, 38–40].

4. Усім пацієнтам з підозрою на ДТЛ для диференціальної діагностики з іншими причинами деменції і паркінсонізму рекомендується проведення структурної нейровізуалізації (МРТ/КТ) [41–44]. У складних клінічних випадках з метою диференціації ДТЛ від нормотензивної гідроцефалії, хвороби Альцгеймера, судинної деменції можливе виконання сцинтиграфії міокарда з радіофармацевтичним йодом [45, 46]. Для диференціальної діагностики ДТЛ з хворобою Альцгеймера — виконання одnofотонної емісійної комп'ютерної томографії, якщо іншими способами диференціювати ці захворювання не вдається [47]. У складних діагностичних ситуаціях при підозрі на ДТЛ для верифікації розладів поведінки у фазі сну з ШРО рекомендується виконання полісомнографії [48–50, 57, 58].

5. Нейропсихологічна оцінка є ключовим методом підтвердження та диференціальної діагностики ДТЛ. Для оцінки ступеня когнітивного зниження в динаміці у пацієнтів з ДТЛ рекомендується використовувати стандартні шкали (МоСА-тест, MMSE) [51–58]. Для виявлення розладу поведінки у фазі сну зі швидкими рухами очей у пацієнтів з ДТЛ — проведення тесту одного запитання R. Postuma [55–58].

Загальновизнані скореговані критерії ДТЛ

У клінічних настановах є чотири групи діагностичних ознак [20, 57, 58]. Це базові клінічні прояви, додаткові клінічні прояви, індикаторні біомаркери та додаткові біомаркери.

Базові клінічні прояви (ініціальні прояви, які персистують надалі):

- флюктуації когнітиву з вираженими змінами уваги та пильності (незібраність);
- рекурентні, чітко сформульовані та деталізовані галюцинації;
- поведінкові розлади у REM-фазу сну, які передують когнітивним порушенням;
- ≥ 1 базовий симптом паркінсонізму (брадикінезія, тремор спокою, ригідність).

Додаткові клінічні прояви:

- підвищена чутливість до нейролептиків;
- постуральна нестійкість;
- повторні падіння;

— синкопе або інші транзиторні порушення свідомості;

— тяжка вегетативна недостатність (ортостатична гіпотензія, імпотенція, запори, порушення сечовипускання);

— гіперсомнія;

— гіпосмія;

— галюцинації інших модальностей (слухові, смакові);

— систематичне марення;

— апатія, тривога, депресія.

Індикаторні біомаркери:

— зниження захоплення транспортера дофаміну в базальних гангліях на ПЕТ/ОФЕКТ;

— зниження 123йод-МІВГ на сцинтиграфії міокарда;

— полісомнографічне підтвердження порушень REM-сну без атонії.

Додаткові біомаркери:

— відносно збереження медіальних структур скровених часток на КТ/МРТ;

— потиличний $\pm$ задньоцигулярний гіпометаболізм на ПЕТ/ОФЕКТ;

— виражена задня повільно-хвильова ЕЕГ-активність з періодичними флюктуаціями пре- α /T ритму.

Вірогідна ДТЛ встановлюється: за наявності ≥ 2 базових клінічних проявів з індикаторними біомаркерами або без них; при 1 базовому клінічному прояві + ≥ 1 індикаторний біомаркер. Не діагностується тільки на підставі наявності біомаркерів.

Можлива ДТЛ діагностується: за наявності 1 клінічного прояву та відсутності біомаркерів або при ≥ 1 індикаторному біомаркері і жодній з базових клінічних ознак.

Малоймовірна ДТЛ — за наявності будь-якого об'єктивного ураження або захворювання головного мозку [20].

Рекомендації Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення щодо лікування ДТЛ (NICE, 2018)

Згідно з рекомендаціями NICE-2018, лікування деменції повинно включати терапію основного захворювання, що спричинило когнітивні порушення (корекція судинних, дисметаболических розладів). Патогенетично обґрунтована медикаментозна терапія при альцгеймеровських деменціях базується на використанні інгібіторів ацетилхолінестерази (донепезил, галантамін, ривастигмін), антагоніста NMDA-рецепторів — мемантину, антитіл до β -амілоїду (IgG1) (лечанемаб та донанемаб). Симптоматичне лікування спрямоване на корекцію когнітивних і вегетативних розладів, афективних порушень, психотичних симптомів та синдрому паркінсонізму [57].

В уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги МОЗ України для корекції когнітивних порушень у пацієнтів з деменцією як препарати першої лінії також рекомендується використовувати антихолінесте-

разні засоби — донепезил, галантамін і ривастигмін (інгібітор холінестерази, ІХЕ) та антагоніст NMDA-рецепторів — мемантин або комбіноване лікування — ІХЕ + мемантин [58].

У рекомендаціях NICE-2018 та в уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги МОЗ України відзначається, що монотерапію ІХЕ використовують при легкій та помірній формі деменції, мемантин — помірній та тяжкій формі або при непереносимості ІХЕ. За відсутності позитивних результатів рекомендоване комбіноване лікування ІХЕ з мемантином. Наразі це оптимальний протокол терапії в багатьох країнах, особливо при прогресуючій деменції [57].

Ефективність ІХЕ в корекції когнітивних розладів підтверджена у багатьох дослідженнях та метааналізах. За ступенем ефективності вірогідних відмінностей між донепезилом, галантаміном і ривастигміном не було. При цьому кількість небажаних побічних ефектів найнижча у групі донепезилу, що свідчить про його безпеку та хорошу переносимість. Титрація ІХЕ повинна здійснюватися поступово, з початкових доз до досягнення цільової ефективної дози. Для донепезилу (Донекс®, «Асіно») титрація препарату починається з 5 мг/добу протягом 1 місяця, з 2-го місяця і далі для тривалого лікування застосовується доза 10 мг/добу.

У дослідженні Е. Могі et al. [59] при оцінці ефективності та безпеки донепезилу в дозі 10 мг порівняно з плацебо у 142 пацієнтів з ДТЛ було продемонстровано поліпшення когнітивних функцій, яке зберігалось протягом 52 тижнів (бал за MMSE на 52-му тижні при дозі 10 мг: $2,8 \pm 3,5$). У тих, хто отримував плацебо, поліпшення спостерігалось після початку активного лікування. Показники нейропсихіатричного опитувальника NPI також поліпшувались у групі донепезилу. Частота будь-яких небажаних явищ не збільшувалася з плином часу. Таким чином, тривалий прийом донепезилу в дозі 10 мг/добу поліпшує когнітивні функції у пацієнтів з ДТЛ протягом 52 тижнів, без збільшення ризику клінічно значущих порушень безпеки.

У роботі Е. Rowan et al. [60] оцінювався вплив донепезилу на концентрацію і стійкість уваги у пацієнтів з ДТЛ та ХП. Після 20 тижнів лікування донепезилом дослідники за допомогою комп'ютерних тестів визначали, наскільки пацієнти наблизилися до норми для свого віку, порівнявши їх з контрольною групою людей похилого віку, які не мають деменції ($n = 183$, вік 71–75 років). Результати дослідження показали, що лікування донепезилом підвищує концентрацію уваги в групах ДТЛ та ХП на 38 та 56 % відповідно; стійкість уваги — на 22 та 10 % відповідно.

Для корекції когнітивних порушень у пацієнтів з ДТЛ у разі непереносимості або недостатньої ефективності ІХЕ рекомендується призначення мемантину як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з антихолінергічними засобами [57, 58].

D. Aarsland et al. провели подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, присвячене вивченню

ефективності і безпеки застосування мемантину при ХП та ДТЛ, що супроводжувалися як деменцією (або вираженими когнітивними розладами), так і екстрапірамідними порушеннями (паркінсонізмом, акатизією). Доза мемантину була фіксованою — 20 мг/добу [62]. Результати цього дослідження показали, що застосування мемантину призвело до статистично вірогідного поліпшення показників шкали загального клінічного враження (CGI) через 24 тижні порівняно із застосуванням плацебо як у пацієнтів з ХП, так і у пацієнтів з ДТЛ. При цьому значне поліпшення спостерігалось як щодо когнітивного функціонування, так і щодо рухових функцій, нормалізації поведінки, зменшення супутньої депресії, поліпшення здатності пацієнтів до самообслуговування [62].

У плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні М. Emre et al. також вивчалась ефективність та безпека застосування мемантину в лікуванні пацієнтів з ХП або ДТЛ. У ході дослідження було показано, що застосування мемантину в дозі 20 мг/добу протягом 24 тижнів приводить до значного поліпшення показників шкали CGI порівняно із застосуванням плацебо у пацієнтів з ДТЛ. Крім того, було виявлено, що у пацієнтів з ДТЛ, які отримували мемантин, спостерігалось виражене зменшення психічних і поведінкових симптомів деменції порівняно з пацієнтами з цією хворобою, які отримували плацебо ($-4,3$ бала проти $+1,7$ бала за шкалою NPI-12; $p = 0,041$) [63].

У 2019 році був опублікований великий метааналіз, присвячений вивченню порівняльної ефективності та безпеки мемантину й ІХЕ як засобів лікування когнітивних розладів, що розвиваються при таких нейродегенеративних захворюваннях, як ХП, ХА або ДТЛ. У цей метааналіз увійшли 15 РКД. За даними авторів цього метааналізу, мемантин надавав у середньому більш виражений, ніж ІХЕ, короткостроковий (у масштабах місяців або перших років хвороби) позитивний вплив на концентрацію уваги, швидкість психомоторних реакцій і обробки інформації, а також на виконавчі функції у цих пацієнтів [64].

У 2020 році було опубліковано одне з найбільших на сьогодні досліджень ефективності застосування мемантину й ІХЕ для симптоматичного лікування деменцій у реальній повсякденній клінічній практиці. Автори цього дослідження показали, що у 68 % пацієнтів з дементними станами різного генезу застосування мемантину і/або ІХЕ призводить до значного поліпшення когнітивного функціонування або принаймні до його стабілізації (тобто до запобігання або уповільнення подальшого прогресування когнітивних розладів) на термін не менше ніж 2–5 місяців, а часом і на значно більший термін [65].

Титрація мемантину (Мемокс®, «Асіно») при ДТЛ повинна здійснюватися більш повільно, ніж при хворобі Альцгеймера, починаючи з 5 мг і зі збільшенням на 5 мг 1 раз на 1–2 тижні до досягнення цільової дози 20 мг. Прийом препарату триває до тих пір, поки користь від його застосування переважає над можливими ризиками.

Для корекції психотичних порушень, за відсутності протипоказань, пацієнтам з ДТЛ рекомендується використовувати ІХЕ [64, 66]. У гострих ситуаціях, що супроводжуються вираженим збудженням, загрозою для життя і здоров'я як самого пацієнта, так і оточуючих, рекомендується застосування малих доз атипичних нейролептиків (клозапін або кветіапін). Застосування інших атипичних або типових нейролептиків (антипсихотиків) не рекомендується [67, 68].

Для лікування синдрому паркінсонізму у пацієнтів з ДТЛ рекомендується використовувати препарати на основі леводопи [69, 70]. Для корекції ортостатичної гіпотензії у пацієнтів з ДТЛ застосовуються немедикаментозні методи (бинтування нижніх кінцівок, корекція водно-сольового режиму, збільшення споживання води до 2 л/добу) [71, 72].

Немедикаментозні методи лікування когнітивних порушень повинні включати правильне харчування, достатню фізичну активність, підвищення когнітивного резерву шляхом когнітивних тренінгів, розвитку соціальних зв'язків, зниження рівня депресії, виконання розумових та фізичних вправ, тренування утримання балансу і запобігання падінню, ароматерапію, музикотерапію, арттерапію, масаж, психотерапію, психоосвіту пацієнта та членів його сім'ї, організацію повсякденної активності.

Висновки

— ДТЛ зустрічається приблизно у 10 % пацієнтів із деменцією. Ця хвороба супроводжується варіативним рівнем когнітивних функцій, візуальними галюцинаціями та паркінсонізмом. Серед її симптомів також є синкопе, часті неспровоковані падіння, розлади сну, ортостатична гіпотензія, нетримання сечі та депресія.

— Діагностика ДТЛ складається зі збору скарг і анамнезу, неврологічного огляду пацієнта, лабораторних досліджень та біомаркерів. Для диференціальної діагностики з іншими причинами деменції і паркінсонізму рекомендується проведення структурної нейровізуалізації (МРТ/КТ); у складних клінічних випадках — виконання сцинтиграфії міокарда з радіофармацевтичним йодом та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії, полісомнографії. Для оцінки ступеня когнітивного зниження в динаміці у пацієнтів з ДТЛ рекомендується використовувати стандартні шкали (МоСА-тест, MMSE).

— Для лікування когнітивних порушень при ДТЛ рекомендовані інгібітори холінестерази — донепезил, галантамін, ривастигмін. При їх порівнянні ефективності найкращу безпеку та добру переносимість має донепезил. Монотерапію ІХЕ використовують при легкій та помірній формі деменції, мемантин — помірній та тяжкій формі або при непереносимості ІХЕ. За відсутності позитивних результатів рекомендоване комбіноване лікування ІХЕ з мемантином.

Список літератури

1. McKeith I.G., Burn D.J., Ballard C.G. et al. Dementia with Lewy bodies. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2003 Jan;8(1):46-57. doi: 10.1053/scnp.2003.50006.

2. Guerreiro R. et al. Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: a two-stage genome-wide association study. *The Lancet Neurology*. 2018;17(1):64-74.

3. Vergouw L.J.M. et al. An update on the genetics of dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism & related disorders*. 2017;43:1-8.

4. Thomas M. (ed.). *Inflammation in Parkinson's Disease: Scientific and Clinical Aspects*. Springer, 2014. 222 p.

5. Kotzbauer P.T. et al. Pathologic accumulation of α -synuclein and A β in Parkinson disease patients with dementia. *Archives of neurology*. 2012;69(10):132-1331.

6. Jellinger K.A. Pathological substrate of dementia in Parkinson's disease — its relation to DLB and DLBD. *Parkinsonism & related disorders*. 2006;12(2):119-120.

7. Gomez-Tortosa E., Newell K., Irizarry M.C. et al. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 1999;53:1284-1291.

8. Cagnin A. et al. Clinical and cognitive correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(5):505-510.

9. Harding A.J., Broe G.A., Halliday G.M. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*. 2002;125(2):391-403.

10. Yokoi K. et al. Hallucinators find meaning in noises: pareidolic illusions in dementia with Lewy bodies. *Neuropsychologia*. 2014;56:245-254.

11. Postuma R.B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-1601.

12. Walker Z. et al. Lewy body dementias. *The Lancet*. 2015;386(10004):1683.

13. Fritz N.E. et al. Motor performance differentiates individuals with Lewy body dementia, Parkinson's and Alzheimer's disease. *Gait & Posture*. 2016;50:1-7.

14. Vann Jones S.A., O'Brien J.T. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. 2014;44:673-683.

15. Savica R. et al. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA neurology*. 2013;70(11):1396-1402.

16. Perez F. et al. A 15-year population-based cohort study of the incidence of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies in an elderly French cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81(7):742-746.

17. McKeith I., Taylor J., Thomas A. et al. Revisiting DLB Diagnosis: A Consideration of Prodromal DLB and of the Diagnostic Overlap With Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2016;29:249-253.

18. Hamilton J.M. et al. Early visuospatial deficits predict the occurrence of visual hallucinations in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012;20(9):773-781.

19. McKeith I., Taylor J., Thomas A. et al. Revisiting DLB Diagnosis: A consideration of prodromal DLB and of the diagnostic overlap with alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2016;29:249-253.

20. McKeith I.G., Boeve B.F., Dickson D.W. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89:1-13.

21. Ferman T.J. et al. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*. 2006;20(4):623-636.

22. Varanese S. et al. Fluctuating cognition and different cognitive and behavioural profiles in Parkinson's disease with dementia: comparison of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of neurology*. 2010;257(6):1004-1011.
23. McKeith I.G. Dementia with Lewy bodies: a clinical overview. *Dementia — CRC Press*. 2017. P. 739-749.
24. Ferman T.J. et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2011;77(9):875-882.
25. Mosimann U.P., Mather G., Wesnes K.A. et al. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2004;63(11):2091-2096.
26. Collerton D., Burn D., McKeith I., O'Brien J. Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2003;16(4):229-237.
27. Thomas A.J., Taylor J.P., McKeith I. et al. Revision of assessment toolkits for improving the diagnosis of Lewy body dementia: The DIAMOND Lewy study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2018;33(10):1293-1304.
28. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009;72:1296-1300.
29. Iranzo A., Fernandez-Arcos A., Tolosa E., et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One* 2014;9:e89741. URL:<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0089741&type=printable>
30. Postuma R.B., Arnulf I., Hogl B. et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov. Disord*. 2012;27(7):913-916.
31. Rizzo G., Arcuti S., Copetti M. et al. Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2018;89(4):358-366.
32. Lippa C.F., Duda J.E., Grossman M. et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*. 2007;68(11):812-819.
33. Horimoto Y., Matsumoto M., Akatsu H. et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *Journal of neurology*. 2003;250(5):530-533.
34. Andersson M., Hansson O., Minthon L. et al. The period of hypotension following orthostatic challenge is prolonged in dementia with Lewy bodies. *International Journal of Geriatric Psychiatry: a journal of the psychiatry of late life and allied sciences*. 2008;23(2):192-198.
35. Horimoto Y., Matsumoto M., Akatsu H. et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *Journal of neurology*. 2003;250(5):530-533.
36. Stubendorff K., Aarsland D., Minthon L., Londos E. The impact of autonomic dysfunction on survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *PloS One*. 2012;7(10):e45451.
37. Saito Y., Ishikawa J., Harada K. Postprandial and orthostatic hypotension treated by Sitagliptin in a patient with dementia with Lewy bodies. *The American journal of case reports*. 2016;17:887-893.
38. Forlenza O.V., Radanovic M., Talib L.L. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;1:455-463.
39. Ishiki A., Kamada M., Kawamura Y., et al. Glial fibrillar acidic protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration. *J. Neurochem*. 2016;136:258-261.
40. Mukaetova-Ladinska E.B., Monteith R., Perry E.K. Cerebrospinal fluid biomarkers for dementia with Lewy bodies. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;2010:536538.
41. Burton E.J. et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain*. 2009;132(1):195-203.
42. Harper L., Fumagalli G.G., Barkhof F. et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*. 2016;139(4):1211-1225.
43. Nedelska Z., Ferman T.J., Boeve B.F. et al. Pattern of brain atrophy rates in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of aging*. 2015;36(1):452-461.
44. Barber R., Ballard C., McKeith I.G. et al. MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. *Neurology*. 2000;54(6):1304-1309.
45. Tiraboschi P., Corso A., Guerra U.P., et al. I-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane single photon emission computed tomography and (123) I-metaiodobenzyl-guanidine myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from other dementias: a comparative study. *Ann. Neurol*. 2016;80:368-378.
46. Komatsu J., Samuraki M., Nakajima K., et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of DLB: a multicentre 3-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(11):1167-1173.
47. McKeith I., O'Brien J., Walker Z. et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *The Lancet Neurology*. 2007;6(4):305-313.
48. Bonanni L., Thomas A., Tiraboschi P. et al. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*. 2008;131(3):690-705.
49. Bonanni L., Perfetti B., Bifulchetti S. et al. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of aging*. 2015;36(1):434-445.
50. Colloby S.J., Cromarty R.A., Peraza L.R. et al. Multimodal EEG-MRI in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of psychiatric research*. 2016;78:48-55.
51. Biundo R., Weis L., Bostantjopoulou S. et al. MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study. *Journal of Neural Transmission*. 2016;123(4):431-438.
52. Wang C.S.M., Pai M.C., Chen P.L. et al. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination performance in patients with mild-to-moderate dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and normal participants in Taiwan. *International psychogeriatrics*. 2013;25(11):1839-1848.
53. Shimomura T., Mori E., Yamashita H. et al. Cognitive loss in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 1998;55(12):1547-1552.
54. Johnson D.K., Morris J.C., Galvin J.E. Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2005;65(8):1232-1238.

55. Hamilton J.M., Salmon D.P., Galasko D. et al. Visuospatial deficits predict rate of cognitive decline in autopsy-verified dementia with Lewy bodies. *Neuropsychology*. 2008;22(6):729-737.
56. Mori E., Shimomura T., Fujimori M. et al. Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Archives of Neurology*. 2000;57(4):489-493.
57. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline [NG97]. Published: 20 June 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>.
58. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.07.2016 р. № 736. <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2016/8/%2882%29/pages-55-61/demenciya#gsc.tab=0>.
59. Mori E., Ikeda M., Nagai R., Matsuo K., Nakagawa M., Kosaka K. Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies: results from an open-label extension of Phase III trial. *Alz Res Therapy*. 2015;7:5. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0081-2>.
60. Rowan E., McKeith I.G., Saxby B.K., et al. Effects of donepezil on central processing speed and attentional measures in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(3):161-7. doi: 10.1159/000098335.
61. Coulson B.S., Fenner S.G., Almeida O.P. Successful treatment of behavioural problems in dementia using a cholinesterase inhibitor: the ethical questions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002 Apr;36(2):259-62.
62. Aarsland D., Ballard C., Walker Z. et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:613-618.
63. Emre M., Tsolaki M., Bonucelli U. et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(10):969-977.
64. Meng Y.H., Wang P.P., Song Y.X., Wang J.H. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):1611-1624.
65. Vaci N., Koychev I., Kim C.H. Real-world effectiveness, its predictors and onset of action of cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: retrospective health record study. *Br J Psychiatry*. 2020;1-7.
66. Fischer C., Bozanovic R., Atkins J.H., Rourke S.B. Treatment of delusions in dementia with Lewy bodies — response to pharmacotherapy. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2007;23:307-311.
67. Ma H., Huang Y., Cong Z. et al. The Efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J. Alzheimers Dis*. 2014;42(3):915-937.
68. Yunusa I., Alsumali A., Garba A.E. et al. Assessment of reported comparative effectiveness and safety of atypical antipsychotics in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190828. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2728618>.
69. Molloy S., McKeith I.G., O'Brien J.T., Burn D.J. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005;76(9):1200-1203.
70. Molloy S., Minett T., O'Brien J.T. et al. Levodopa use and sleep in patients with dementia with Lewy bodies. *Mov. Disord*. 2009;24:609-612.
71. Arnold A.C., Raj S.R. Orthostatic hypotension: a practical approach to investigation and management. *Can. J. Cardiol*. 2017;33(12):1725-1728.
72. Taylor J.P., McKeith I.G. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):157-169.
75. Howard R., McShane R., Lindsay J. et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):893-903.

UA-MEMO-PUB-012025-020

Підготувала Тетяна Чистик

T. Chistyuk

Dementia with Lewy bodies: a review of recent protocols and guidelines

Abstract. The review presents current ideas about the clinical picture, criteria, diagnosis and treatment of dementia with Lewy bodies, which accounts for approximately 10 % of dementia cases. The 2018 NICE guidelines and the unified clinical protocol for primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) and palliative medical care of the Ministry of Health of Ukraine note that cholinesterase inhibitors (CEI) alone are used for mild and

moderate forms of dementia, memantine is used for moderate and severe forms, or in case of intolerance to CEI. In the absence of positive results, combined treatment with CEI and memantine is recommended. Today, this is the optimal therapy protocol in many countries of the world.

Keywords: dementia with Lewy bodies; current guidelines; donepezil; memantine

UDC 614.253:614.21

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1155>

Y. Flomin^{1,2}, A. Tsyhanii^{1,3}, M. Mykhailova^{1,3}, N. Khanenko², R. Sulik²

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

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Maintaining professionalism and ethical principles in neurology: considerations for clinical practice and medical education in a rapidly changing world

Abstract. *This review explores the significance of maintaining professionalism and ethical principles in neurology, focusing on their role in clinical practice and medical education. In medicine, professionalism is a multifaceted concept that entails upholding clinical proficiency, putting the needs of patients first, and abiding by moral precepts, including beneficence, fairness, and respect for patient's autonomy. The intricacy of neurological problems, the speed at which technology is developing, and the ethical conundrums surrounding informed consent, end-of-life care, and unequal access to cutting-edge treatments provide particular difficulties for the field of neurology. This review synthesizes research findings and guidance to offer practical insights for clinical practice and medical education. The literature search was performed in Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCO, The Cochrane Library, Embase, and Global Health databases. Search terms included "professionalism", "neurology education", "ethics in neurology", "interdisciplinary collaboration", "emerging technologies", and "patient-centered care". Relevant studies were used to formulate key definitions, consider the importance of professionalism and ethical challenges in neurology, as well as the impact of technical innovations on clinical practice and strategies for integrating professionalism into medical education. Research shows that including ethics in neurology training strengthens decision-making, communication, and critical thinking. Practical techniques for fostering professionalism in students and residents were emphasized, including case-based discussions, reflective practices, and mentorship. Some of the significant issues identified are managing conflicts of interest, resolving gender, ethnic and cultural differences in ethical standards, and balancing technical improvements and ethical considerations like equity and privacy. Strong institutional support and cooperative interdisciplinary approaches were essential for advancing moral behavior. The review highlights the necessity of a comprehensive strategy to uphold ethics and professionalism in neurology. To guarantee high-quality, patient-centered care, it is essential to prioritize interdisciplinary teamwork, incorporate ethical training into the curriculum, and address systemic issues. This educational and methodological review lays the groundwork for further discussions and research aimed at overcoming challenges in modern neurology.*

Keywords: *professionalism; ethics; neurology; clinical practice; medical education; interdisciplinary collaboration; review*

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

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; Associate Professor, Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua; tel. +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03

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

Introduction

As professionalism is often seen as a cornerstone of good medical practice, therefore clinicians and medical educators must consistently demonstrate professional behavior [1, 2]. While explaining the entire meaning of professionalism may be challenging, the four core values of medical professionalism are patient-centered care, fair and ethical stewardship of resources, integrity and accountability, and pursuit of excellence [3]. In addition, there seems to be a consensus on the core professional values and obligations of physicians: 1) to uphold the primacy of patients' interests, 2) to achieve and maintain medical competency, and 3) to abide by high ethical standards [4]. The principles of autonomy, beneficence, non-maleficence, and justice must be harmonized, often requiring nuanced decision-making and considerable ethical judgment [5]. The American Accreditation Council for Graduate Medical Education mentioned professionalism as one of six general competencies applicable to every specialty and formulated the following requirements (Panel 1) [6]:

- Demonstrate respect, compassion, and integrity; a responsiveness to the needs of patients and society that supersedes self-interest; accountability to patients, culture, and the profession; and a commitment to excellence and ongoing professional development.

- Demonstrate a commitment to ethical principles about the provision or withholding of clinical care, confidentiality of patient information, informed consent, and business practices.

- Demonstrate sensitivity and responsiveness to patients' culture, age, gender, and disabilities.

In addition to professionalism, it is essential to appreciate the meaning of professional competence, which R.M. Epstein and E.M. Hundert defined as the habitual and judicious use of communication, knowledge, technical skills, clinical reasoning, emotions, values, and reflection in daily practice for the benefit of the individual and community being served [7].

In neurology, professionalism is significant due to neurological disorders' unique and often profound nature [4]. These conditions frequently involve chronic, life-altering impacts beyond physical health, deeply affecting patients' emotional and social well-being. Neurologists must navigate intricate diagnostic pathways and provide compassionate, evidence-based care, balancing medicine's scientific and humanistic dimensions. However, professionalism in neurology faces significant challenges in today's healthcare environment. The commercialization of medicine, increasing legal and regulatory demands, and poorly designed regulations place external pressures on neurologists, often leading to conflicts between systemic obligations and patient-centered care [4, 8]. Rapid market-driven changes, increasing administrative burdens, and strict documentation requirements often intrude on clinical time and risk, eroding the quality of neurological care [4, 9]. These systemic demands also diminish physicians' fulfillment and satisfaction, creating a tension that requires neurologists to critically reflect on their responsibilities while ensuring that patient welfare remains paramount [4].

Overall, the landscape of modern healthcare presents growing challenges to maintain professionalism. Financial

and administrative constraints in modern medicine detract from the humanistic aspects of care, creating tension between efficiency and empathy [10]. Professionalism may serve as an anchor in this rapidly changing environment. It ensures that neurologists remain committed to the humanistic dimensions of medicine, placing patient welfare at the forefront while navigating systemic and technological challenges. This article explores the principles of professionalism relevant to clinical practice and professional training in neurology, focusing on continuous education and professional development and addressing strategies for upholding these values amidst contemporary healthcare challenges.

Professionalism in neurological clinical practice

Professionalism in neurology represents an unwavering commitment to prioritizing patient welfare, maintaining clinical competence, and adhering to ethical and humanistic principles. About 30 years ago, the American Academy of Neurology (AAN) espoused a broad concept of professionalism encompassing traditional moral principles of respect for the autonomy of patients, beneficence as the guiding principle for decisions about the care of individuals, and justice in the distribution of health care [4]. More recently, AAN emphasized that, beyond technical expertise, professionalism encompasses integrity, accountability, respect for patient autonomy, and justice in care delivery. It reflects the moral contract between society and the medical profession, ensuring that trust remains the foundation of the physician-patient relationship [9].

Neurologists face distinct challenges due to the intricate nature of nervous system disorders, which often involve complex diagnostic processes and long-term management strategies. Conditions such as epilepsy, multiple sclerosis, or amyotrophic lateral sclerosis carry significant physical, emotional, and social burdens for patients and their families. Building trust between healthcare providers and patients is crucial for effective treatment and positive health outcomes. Active listening, thorough communication, and demonstrating care and competence are key behaviors that foster trust [11]. Neurologists often work in systems where reimbursement structures prioritize procedure-based interventions over comprehensive evaluation and management, placing additional stress on the physician-patient relationship [4]. Navigating these pressures requires a steadfast commitment to upholding professional values, even when external forces threaten to undermine them [9].

Recent advances in neuroimaging, genomics, neuroscience, and technology, including artificial intelligence-based diagnostics, robotics, and neuroenhancement therapies, are transforming neurology, offering new diagnostic and therapeutic opportunities [9, 12, 13]. While these innovations enhance diagnostic accuracy and treatment outcomes, they raise critical questions about equity, accessibility, and privacy [4, 9]. While promising, many technological advancements remain far from universally understood or accepted, necessitating a reassessment of ethical considerations to ensure adherence to professional codes of conduct. Neurologists must thoughtfully integrate these advancements into their prac-

tice, ensuring that technological progress aligns with the core ethical principles of their profession [13]. In addition, these innovations may create tensions between evidence-based medicine and respecting patient autonomy, particularly in chronic pain management and surrogate decision-making for patients with impaired capacity [14]. Furthermore, the high costs of emerging technologies raise concerns about justice and equitable resource allocation, requiring neurologists to balance accessibility with fairness while ensuring that these advancements align with ethical standards and serve the best interests of patients [4, 14].

Cultural and societal diversity further complicates ethical decision-making in neurology. Differing cultural values and societal norms can influence attitudes toward autonomy, family involvement, and end-of-life care. These differences can lead to moral conflicts, particularly in cases where patient and family expectations clash with medical recommendations or established ethical principles. The global nature of healthcare today necessitates neurologists develop cultural competence to navigate these complexities effectively [15]. Understanding and respecting cultural differences is essential for building trust and ensuring that care aligns with the patient's values and beliefs.

At the heart of professionalism lies the neurologist's ability to integrate science with humanistic care. This involves respecting patient autonomy, fostering shared decision-making, and preserving the dignity of individuals living with chronic or debilitating conditions. Integrating professional knowledge with empathy, supported by critical reflection, is essential for advancing humanistic medical practice [16]. Neurologists are encouraged to continuously align their clinical practices with the highest ethical standards while navigating the dynamic demands of modern medicine [9].

Finally, professionalism in neurology extends beyond patient care to include mentoring and advancing the field. Effective mentoring significantly impacts neurologists' career choices, academic productivity, and professional trajectories [17]. Across generations, neurologists consistently value personal characteristics, patient interactions, and healthcare team dynamics as central to professionalism [18]. Through education, neurologists pass on the importance of professionalism, emphasizing the integration of compassion, integrity, and technical expertise. This ensures that neurology continues to address patients' needs with empathy and skill, even within an increasingly complex healthcare landscape [9].

Maintaining ethics in neurological practice

Ethical considerations in neurology are multifaceted, often lying at the intersection of clinical care, legal frameworks, and societal expectations. Neurologists must navigate these complexities while ensuring their practice aligns with ethical principles and prioritizes patient welfare. Ethical considerations in neurology involve applying core principles such as beneficence, non-maleficence, autonomy, and justice to neurological practice and research [19]. The AAN emphasizes that the humanistic core of neurology involves the art of listening, empathy, and com-

munication — elements as vital as the scientific foundation of the field [9].

Promoting institutional support is critical for sustaining professionalism and ethical behavior in neurology. Hospitals and healthcare organizations must provide robust resources to support ethical practices. This includes establishing clear procedures for addressing ethical breaches, creating supportive environments for ethical decision-making, and fostering a culture that prioritizes patient welfare above all else [20]. Neurology can advance its commitment to professionalism and ethics by addressing these challenges and embracing these perspectives, ensuring high-quality, compassionate care for all patients.

End-of-life care

Neurology often involves conditions with progressive and incurable trajectories, such as amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, and advanced dementia. These conditions present significant ethical challenges for patients, families, and clinicians [21, 22]. Ethical dilemmas frequently arise when determining the appropriateness of life-sustaining interventions versus palliative care. Neurologists play a vital role in aligning care with patient's values and goals through early discussions about prognosis, goals of care, and advance care planning [23]. The AAN highlights the neurologist's pivotal role in defining high-quality palliative and end-of-life care, emphasizing the importance of early advance care planning and aligning treatments with patient values [9]. A holistic approach to palliative care is essential for addressing the physical, psychological, social, and spiritual needs of patients with neurological conditions. Such an approach alleviates suffering and improves patients' and their caregivers' overall quality of life [21, 23]. Neurologists can navigate these challenges by fostering shared decision-making and emphasizing patient-centered care, ensuring treatment plans honor individual preferences while maintaining professional and ethical standards.

Emerging technologies and ethical challenges

As mentioned above, recent advances in science and technology offer transformative potential for diagnosing and treating neurological disorders while introducing significant ethical complexities [12, 24]. Integrating AI in diagnostics introduces methodological complexities and necessitates transparency to ensure these tools enhance, rather than depersonalize, patient care [4, 25]. These innovations require careful ethical considerations to ensure their implementation enhances patient care without compromising core ethical principles [26]. For instance, AI-driven diagnostic tools must be deployed in ways that complement, rather than replace, the physician's judgment. At the same time, telemedicine must ensure equitable access for all patients, regardless of socioeconomic status.

Many experts emphasize the need for globally coordinated ethical guidelines, robust privacy measures, and strategies to address potential biases in neurotechnology [12]. However, these innovations raise significant ethical concerns regarding privacy, autonomy, equity, and informed consent. As the AAN highlights, neurologists must ensure that techno-

logical progress aligns with humanistic principles, balancing innovation with their profession's core ethical responsibilities to serve patients' best interests [9]. Achieving responsible innovation in brain science requires interdisciplinary collaboration and public engagement to address these advancements' ethical, legal, and social implications [24, 27].

Conflicts of interest

Commercial influences in healthcare, such as pharmaceutical partnerships and research funding, can create conflicts of interest that risk compromising patient care. These conflicts arise when external pressures or financial incentives influence clinical decisions, often without the healthcare professional's awareness [28]. Financial incentives linked to physician-industry relationships or institutional pressures to prioritize profitability over patient-centered care can undermine ethical decision-making [29, 30]. Current self-regulation measures are insufficient to protect patients' interests fully, prompting calls for more stringent regulations, such as eliminating small gifts and pharmaceutical samples and ensuring robust disclosure practices [31]. Neurologists must recognize and address these conflicts, maintaining transparency about potential influences and prioritizing patients' needs. Ultimately, safeguarding the trust in the patient-physician relationship requires neurologists to uphold the highest ethical standards and ensure that external pressures do not compromise clinical decisions [28, 30].

Informed consent

Informed consent is a fundamental ethical and legal requirement in clinical medicine, including neurology, particularly in high-stakes scenarios such as experimental treatments and research involving patients with neurological disorders. The process has evolved from providing information to a shared decision-making model between patients and physicians [32]. Challenges arise when obtaining consent from patients with neurodegenerative disorders (e.g., Alzheimer's or Parkinson's disease), where cognitive impairments may affect decision-making capacity [33]. Neurologists must carefully balance the need for comprehensive information about risks, benefits, and uncertainties with sensitivity to these discussions' emotional and ethical complexities [4]. In the context of research, ensuring valid consent for first-in-human trials presents unique ethical dilemmas, particularly when patients face limited treatment options. Investigators must rigorously evaluate participants' capacity to consent while addressing the ethical challenges associated with their vulnerability [34]. As neurological research and practice continue to advance, maintaining transparency and prioritizing patient autonomy will remain central to upholding the ethical principles of informed consent.

Equity in access

Ensuring equitable access to advanced therapies, such as biologics for multiple sclerosis or gene therapies for rare neurological conditions, is a growing ethical imperative. These therapies offer transformative potential but often come with high costs, creating significant barriers to access, particularly in low- and middle-income countries [35, 36]. Disparities

in healthcare systems, diagnostic capabilities, and socioeconomic factors further exacerbate these challenges, highlighting the urgent need for equitable solutions. To address these barriers, researchers and stakeholders emphasize the importance of innovative approaches in clinical, regulatory, and reimbursement frameworks. Collaborative efforts between governments, pharmaceutical companies, clinicians, and patient advocacy groups are essential to ensure these therapies' safe and cost-effective implementation [36]. Additionally, promoting diversity in scientific leadership and fostering research in underserved regions can help bridge the gap in access to advanced treatments [37].

Balancing the high costs of innovative therapies with considerations of accessibility and justice remains a critical challenge for neurologists. By prioritizing patient-centered care and advocating for equitable healthcare policies, the medical community can work toward ensuring that all patients, regardless of socioeconomic status, can benefit from these advancements.

Professional values and ethical aspects in education

Professionalism and ethics are deeply interconnected and play a crucial role in the education of future neurologists. Understanding and integrating these values are essential for shaping neurologists with high-level soft skills. Below, we highlight elements that contribute to this topic.

Cultivating professionalism

A strong foundation in neurological sciences, diagnostic techniques, and treatment strategies is paramount for effective neurology education. This requires long and arduous academic training, hands-on clinical experience, and a desire for continuous professional development. During their training, resident doctors develop the ability to think critically, solve problems effectively, and apply evidence-based medicine, which also includes the formulation of differential diagnoses, and the creation of individualized treatment plans tailored to each patient [38].

Strengthening ethics training is fundamental to fostering a deeper understanding of ethical principles among neurology trainees. The curriculum can achieve this by incorporating case-based discussions, simulation exercises, and reflective practices. Such strategies help trainees develop critical thinking skills and an ethical compass, preparing them to navigate the complexities of modern neurological practice [39].

Effective communication is another critical component of neurology education. Students must learn to communicate clearly and empathetically with patients, families, and colleagues. This includes providing clear explanations that are sensitive to the patient's level of education and cultural background, active listening, and maintaining respectful relationships. D. Larriviere and H.R. Beresford highlight the critical role of communication in demonstrating professional competence and building trust [4].

Adherence to the code of professional conduct is equally critical. Trainees must realize the importance of ethical guidelines, respect for patient autonomy, and the assurance

of confidentiality. A thorough understanding of informed consent, navigating ethical dilemmas, and familiarizing with healthcare legal frameworks are essential skills for future neurologists [19].

In addition, neurology education must accentuate collaboration with other healthcare professionals. Interdisciplinary partnership plays a pivotal role in addressing ethical challenges. Neurology often involves complex cases that require input from various specialties. Neurologists can ensure comprehensive and ethically sound patient care by fostering teamwork and shared decision-making. Collaborative approaches enhance patient outcomes and create opportunities for ethical dilemmas to be discussed and resolved collectively [40]. These competencies ensure neurologists are well-prepared to provide comprehensive, patient-centered care in complex, collaborative environments.

Ethical considerations in education

Faculty play a critical role in shaping the ethical development of neurology trainees through role modeling and mentorship. Educators who exemplify professionalism, ethical behavior, and a commitment to patient well-being set a powerful example for their students to follow. As J.D. Greenspan emphasizes, educators need to uphold high ethical standards themselves, as their behavior significantly influences the values and practices of their trainees [41].

Ethics education should be integrated into the neurology curriculum instead of being treated as a standalone subject. Case discussions, exploring ethical dilemmas, and engaging in reflective practice are effective strategies for helping trainees develop their ethical reasoning skills. D. Jeder emphasizes the significance of embedding ethics education in broader teacher training to ensure its meaningful and enduring impact [42].

Formal assessment and feedback are also essential components of training. Regular formative and summative evaluations give trainees valuable insights into their strengths and areas for improvement. These assessments help them refine their ethical decision-making and cultivate a strong foundation. D. Larriviere and H.R. Beresford advocate for integrating teaching and role modeling of professionalism at all levels of training to reinforce these principles [4].

Precise mechanisms must be in place to address ethical violations or unprofessional behavior. Institutions should establish transparent reporting, ensure due process, and apply appropriate sanctions when necessary. C. Maphosa underscores the importance of accountability in maintaining professional ethics, emphasizing that such systems protect the integrity of the educational and clinical environment [43].

Neurology education should strongly emphasize patient-centered care, prioritizing patient well-being, autonomy, and respect in all aspects of clinical decision-making. Trainees must learn to align their medical recommendations with the patient's values and preferences. Campbell et al. note that educators are responsible for instilling moral awareness in their students, ensuring that the training process imparts knowledge and fosters a deeper understanding of the moral dimensions of patient care [44].

Conclusions

Maintaining professionalism in neurology involves a balance between humanistic and ethical principles, on the one hand, and the complex demands of patient-centered care and evolving legal, financial, societal, and technological contexts along with the rapidly changing environment, on the other hand. Neurologists must combine technical knowledge with empathy to build trust and encourage patient participation. Maintaining professionalism guarantees that neurologists deliver fair, patient-centered care and preserve the integrity of their practice despite outside obstacles like budgetary limitations and technological complexity. Nurturing the humanistic foundation of the physician-patient relationship is critical, especially in the face of increasing external pressures. By adhering to principles of autonomy, transparency, and equity, neurologists can navigate these challenges while maintaining the highest ethical standards. In a healthcare environment that is constantly evolving, neurological practice must continue to reflect compassion and progress through ongoing reflection and ethical education.

Future neurologists must be trained in professionalism and ethics through integrated curricula, good mentoring, and demanding training. Training programs can equip students to handle the intricacies of contemporary neurology by enhancing their communication, collaboration, and ethical reasoning abilities. Professionalism is maintained as a fundamental principle in training through strong procedures for handling ethical transgressions and role modeling by instructors.

Challenges in the rapidly evolving field of neurology include resolving treatment disparities, ethically using new technologies, and balancing clinical responsibilities and ethical standards. To overcome such barriers, a multimodal strategy, including improved ethics education, interdisciplinary cooperation, and institutional support. In a rapidly changing world, neurologists must maintain professionalism in an increasingly complicated healthcare system while providing compassionate, equitable care by developing cultural competence and universal ethical principles.

References

1. General Medical Council. *Good Medical Practice*. Available from: <https://www.gmc-uk.org/professional-standards/the-professional-standards/good-medical-practice>.
2. Kirk LM. *Professionalism in medicine: definitions and considerations for teaching*. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2007 Jan;20(1):13-6. doi: 10.1080/08998280.2007.11928225.
3. Levinson W, Ginsburg S, Hafferty F, Lucey CR. *Understanding Medical Professionalism*. McGraw Hill; 2014. 336 p.
4. Larriviere D, Beresford HR. *Professionalism in neurology: The role of law*. *Neurology*. 2008;71(16):1283-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000327605.40374.49.
5. Martin TA, Bush SS, Martin TA, Bush SS. *Ethical considerations in geriatric neuropsychology*. *NeuroRehabilitation*. 2008;23(5):447-54. doi: 10.3233/nre-2008-23508.
6. Al-Temimi M, Kidon M, Johna S. *Accreditation Council for Graduate Medical Education Core Competencies at a Communi-*

- ty Teaching Hospital: Is There a Gap in Awareness? *Perm J*. 2016 Fall;20(4):16-067. doi: 10.7812/TPP/16-067.
7. Epstein RM, Hundert EM. Defining and assessing professional competence. *JAMA*. 2002 Jan 9;287(2):226-35. doi: 10.1001/jama.287.2.226.
 8. Bernat JL. Challenges to ethics and professionalism facing the contemporary neurologist. *Neurology*. 2014 Sep 30;83(14):1285-93. doi: 10.1212/WNL.0000000000000845.
 9. American Academy of Neurology Ethics, Law, and Humanities Committee. Humanistic dimensions of professionalism in the practice of neurology. *Neurology*. 2019;92(13):616-618. doi: 10.1212/WNL.00000000000007164.
 10. Bertman S. Pursuing Humanistic Medicine in a Technological Age. *J Patient Exp*. 2017 Jun;4(2):57-60. doi: 10.1177/2374373517699269.
 11. Greene J, Ramos C. A Mixed Methods Examination of Health Care Provider Behaviors That Build Patients' Trust. *Patient Educ Couns*. 2021 May;104(5):1222-1228. doi: 10.1016/j.pec.2020.09.003.
 12. Goering S, Klein E, Specker Sullivan L, Wexler A, Agüera Y, Arcas B, et al. Recommendations for Responsible Development and Application of Neurotechnologies. *Neuroethics*. 2021;14(3):365-386. doi: 10.1007/s12152-021-09468-6.
 13. Bergquist P, Theriault M, Etienne M. The Changing Landscape of Ethical Issues in Neurology Practice and Research (P1.365). *Neurology*. 2016;86(16, suppl.):P1.365. doi: 10.1212/WNL.86.16_supplement.P1.365.
 14. Chneiweiss H. Emerging ethical issues for practicing neurologists. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;405(Suppl.):46. doi: 10.1016/j.jns.2019.10.128.
 15. Hendriks S, Grady C, Ramos KM, Chiong W, Fins JJ, Ford P, et al. Ethical Challenges of Risk, Informed Consent, and Posttrial Responsibilities in Human Research With Neural Devices: A Review. *JAMA Neurology*. 2019;76(12):1506-14. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3523.
 16. Montgomery L, Loue S, Stange KC. Linking the Heart and the Head: Humanism and Professionalism in Medical Education and Practice. *Fam Med*. 2017 May;49(5):378-383.
 17. Lee PR, Marsh EB. Mentoring in neurology: filling the residency gap in academic mentoring. *Neurology*. 2014;82(10):e85-e88. doi: 10.1212/WNL.0000000000000190.
 18. Strowd RE, Saylor D, Salas RM, Thorpe R, Cruz TE, Gamaldo CE. Speaking the same language: Cross-sectional assessment of perceived contributors to professionalism across generations. *Neurol Clin Pract*. 2016;6(3):230-240. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000237.
 19. Lewis A, Bernat J. Ethics in Neurology. *Seminars in Neurology*. 2018;38:495-6. doi: 10.1055/s-0038-1673410.
 20. DeCamp M, Lehmann LS, Jaeel P, Horwitch C. Ethical Obligations Regarding Short-Term Global Health Clinical Experiences: An American College of Physicians Position Paper. *Annals of Internal Medicine*. 2018;168(9):651-7. doi: 10.7326/M17-3361.
 21. Robinson M, Barrett K. Emerging subspecialties in neurology: Neuropalliative care. *Neurology*. 2014;82:e180-2. doi: 10.1212/WNL.0000000000000453.
 22. Low J, Ho E. Managing ethical dilemmas in end-stage neurodegenerative diseases. *Geriatrics (Basel)*. 2017;2(1):8. doi: 10.3390/geriatrics2010008.
 23. Robinson MT, Holloway RG. Palliative care in neurology. *Mayo Clin Proc*. 2017 Oct;92(10):1592-1601. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.08.003.
 24. Fuchs T. Ethical issues in neuroscience. *Curr Opin Psychiatry*. 2006 Nov;19(6):600-7. doi: 10.1097/01.yco.0000245752.75879.26.
 25. Ienca M, Ignatiadis K. Artificial Intelligence in Clinical Neuroscience: Methodological and Ethical Challenges. *AJOB Neurosci*. 2020 Apr-Jun;11(2):77-87. doi: 10.1080/21507740.2020.1740352.
 26. Nebeker C, Torous J, Bartlett Ellis RJ. Building the case for actionable ethics in digital health research supported by artificial intelligence. *BMC Medicine*. 2019;17(1):137. doi: 10.1186/s12916-019-1377-7.
 27. Garden H, Bowman DM, Haesler S, Winickoff DE. Neurotechnology and Society: Strengthening Responsible Innovation in Brain Science. *Neuron*. 2016 Nov 2;92(3):642-646. doi: 10.1016/j.neuron.2016.10.053.
 28. Tonelli MR. Conflict of interest in clinical practice. *Chest*. 2007 Aug;132(2):664-70. doi: 10.1378/chest.07-0315.
 29. Castlen JP, Cote DJ, Moojen WA, Robe PA, Balak N, Brennum J, et al. The Changing Health Care Landscape and Implications of Organizational Ethics on Modern Medical Practice. *World Neurosurgery*. 2017;102:420-4. doi: 10.1016/j.wneu.2017.03.073.
 30. Lichter AS. Conflict of Interest and the Integrity of the Medical Profession. *JAMA*. 2017 May 2;317(17):1725-1726. doi: 10.1001/jama.2017.3191.
 31. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, Blumenthal D, Chimonas SC, Cohen JJ, et al. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA*. 2006 Jan 25;295(4):429-33. doi: 10.1001/jama.295.4.429.
 32. Rubin EB, Bernat JL. Consent issues in neurology. *Neurol Clin*. 2010 May;28(2):459-73. doi: 10.1016/j.ncl.2009.11.007.
 33. Marson D, Dymek M, Geyer J. Informed consent, competency, and the neurologist. *Neurologist*. 2001 Nov;7(6):317-26. doi: 10.1097/00127893-200111000-00001.
 34. Yarborough M, Halpern J. Informed consent challenges in first-in-human trials to combat serious neurological diseases: Why informed consent processes must account for the ethical salience of unique life circumstances. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;381:454-5. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.3492.
 35. Rivera VM. Multiple Sclerosis: A Global Concern with Multiple Challenges in an Era of Advanced Therapeutic Complex Molecules and Biological Medicines. *Biomedicine*. 2018 Nov 30;6(4):112. doi: 10.3390/biomedicine6040112.
 36. Ryan MM. Gene therapy for neuromuscular disorders: prospects and ethics. *Arch Dis Child*. 2022 May;107(5):421-426. doi: 10.1136/archdischild-2020-320908.
 37. Cornetta K, Patel K, Wanjiku CM, Busakhala N. Equitable Access to Gene Therapy: A Call to Action for the American Society of Gene and Cell Therapy. *Mol Ther*. 2018 Dec 5;26(12):2715-2716. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.11.002.
 38. Gugger JJ, Reoma LB, Soni M, Olson V, Tiryaki E, Noble JM, et al. Residency Training: A practical guide for medical students who are planning a future in neurology. *Neurology*. 2020;94(15):673-7. doi: 10.1212/WNL.00000000000009247.
 39. McAdams DC, Hawley JS, Giordano J. Neuroethics for Neurology Residents: Concepts and Contingencies of a Pilot Neuroethics Curriculum. *AJOB Neuroscience*. 2017;8(1):12-7. doi: 10.1080/21507740.2017.1285824.
 40. Shlobin NA, Clark JR, Campbell JM, Bernstein M, Jahromi BS, Potts MB. Ethical Considerations in Surgical Decom-

pression for Stroke. *Stroke*. 2022;53(8):2673–82. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038493.

41. Greenspan JD, Negron M. Role modeling and mentorship in medical education. *Med Educ*. 1994;28(6):492–9. doi: 10.1111/j.1365-2923.1994.tb02764.x.

42. Jeder D. Teachers' Ethic Responsibilities in the Practice of Education and Training. *Procedia — Social and Behavioral Sciences*. 2013;92:432–6. doi: 10.1016/j.sbspro.2013.08.697.

43. Maphosa C, Bhebhe S, Dziva M. Interrogating the Significance of Professionalism and Professional Ethics in the Teaching Profession. *Journal of Sociology and Social Anthropology*. 2015;6:263–72.

44. Campbell E. The Ethics of Teaching as a Moral Profession. *Curriculum Inquiry*. 2008;38(4):357–85. doi: 10.1111/j.1467-873X.2008.00414.x.

Received 28.12.2024

Revised 01.02.2025

Accepted 11.02.2025

Information about authors

Yuriy Flomin, MD, DSc, PhD, Neurologist, Associate Professor, Head of Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", 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 "Oberig", Kyiv, Ukraine; PhD Student, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nastiatsyhanii@gmail.com, phone: +380 (50) 159-88-48; <https://orcid.org/0009-0009-8967-1399>

Mariia Mykhailova, Postgraduate Student, Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine, and Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: m.mykhailm@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-9332-6677>

Nataliia Khanenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, email: n4994@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0003-3725-9692>

Roman Sulik, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; e-mail: dr_sulik@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0487-3357>

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.

Фломін Ю.^{1,2}, Циганій А.^{1,3}, Михайлова М.^{1,3}, Ханенко Н.², Сулік Р.²

¹Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Підтримання професіоналізму та засад етики в неврології: міркування щодо клінічної практики і медичної освіти у світі, що швидко змінюється

Резюме. В огляді висвітлено важливу роль підтримання професіоналізму та етики в неврології, зокрема їхнє значення для клінічної практики і медичної освіти. Професіоналізм у медицині є багатограним поняттям, що охоплює постійне підвищення кваліфікації та клінічної компетентності, пріоритетність потреб пацієнтів і дотримання моральних принципів, як-от доброчесність, справедливість та повага до автономії пацієнта. Складність неврологічних розладів, стрімкий розвиток технологій та етичні дилеми, пов'язані з інформованою згодою, паліативною допомогою і нерівним доступом до інноваційних методів лікування, створюють унікальні виклики як для клінічної практики, так і для медичної освіти й професійного розвитку. У цьому огляді узагальнюються результати досліджень і рекомендації для надання практичних порад щодо клінічної практики й освіти в неврології. Пошук літератури проведений у базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCO, The Cochrane Library, Embase та Global Health за наступними термінами: «професіоналізм», «освіта в неврології», «етика в неврології», «міждисциплінарна співпраця», «новітні технології» та «пацієнт-центрична допомога». Відібрані дослідження були використані для формулювання ключових понять, розгляду значення професіоналізму й етичних викликів у неврології, а також впливу технічних інновацій на клінічну практику та стратегії інтеграції професіоналізму в

медичну освіту. Результати досліджень продемонстрували, що включення медичної етики до програми навчання в неврології асоціюється з поліпшенням ухвалення рішень, комунікації та критичного мислення. Визначені практичні підходи до формування професіоналізму у студентів та інтернів, зокрема обговорення клінічних випадків, рефлексивні практики й наставництво. Ключові етичні виклики в неврологічній практиці пов'язані з управлінням конфліктом інтересів, урахуванням гендерних, етнічних і культурних особливостей пацієнтів та пошуком балансу між науково-технічними досягненнями й етичними аспектами, як-от рівність і конфіденційність. Надійна підтримка з боку інституцій та об'єднання зусиль представників різних спеціальностей сфери охорони здоров'я є критично важливими у просуванні етичних цінностей. В огляді підкреслюється важливість комплексного підходу до підтримання етики й професіоналізму в неврології. Для забезпечення якісної та пацієнт-центричної допомоги важливо розвивати міждисциплінарну співпрацю, інтегрувати основи етики до навчальних програм і мати системний підхід до вирішення проблем. Цей огляд навчально-методичного характеру створює підґрунтя для подальших дискусій і досліджень, спрямованих на подолання викликів у сучасній неврології.

Ключові слова: професіоналізм; етика; неврологія; клінічна практика; медична освіта; міждисциплінарна співпраця; огляд

УДК 544.116

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1156>

Головенко М.Я.

Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, м. Одеса, Україна

Піввіковий ювілей лікарського засобу феназепам, започатківця нового наукового напрямку у вітчизняній медицині «Військова психофармакологія»

Резюме. Феназепам є одним із перших препаратів — похідних бензодіазепіну (БДЗ), синтезованого у СРСР і впровадженого у медичну практику у 1974 році. Його розробка була частиною роботи одеських вчених у галузі медичної хімії, фармацевтики та психофармакології. Препарат було створено сумісно в Одеському державному університеті ім. І.І. Мечникова та Фізико-хімічному інституті АН УРСР для лікування невротичних, тривожних станів, безсоння, а також для досягнення заспокійливого і протитривожного ефекту. Тривалий час таблетки феназепаму (0,5 мг) були штатним засобом медичної допомоги для силових структур і сил цивільної оборони в СРСР. Препарат використовується і сьогодні, хоча у деяких країнах його застосування обмежене через потенційні ризики для здоров'я. У роботі систематизовано наукові джерела та коротко представлено відомості щодо створення й медичного використання феназепаму. Виявлено, що, незважаючи на довгий період використання БДЗ, ставлення до нього все ще лишається негативно упередженим і часто не має наукової доказової бази. Дедалі частіше лунають заклики до обговорення використання у медичній практиці БДЗ з дотриманням чітких визначень і концептуальної строгості у коментарях щодо них. Зроблено загальний висновок, що переваги від використання БДЗ у межах належної медичної практики значно перевершують їхні побічні ефекти.

Ключові слова: феназепам; бензодіазепіни; військова фармакологія; побічна дія; стигматизація БДЗ

У цьому році виповнюється 50 років від появи на фармацевтичному ринку СРСР феназепаму, похідного бензодіазепіну (БДЗ), який став яскравим епізодом в історії вітчизняної фармакології. У середині 1970-х років виникла нагальна потреба у вітчизняному транквілізаторі (потрібен був потужний анксіолітик). Як для цього були підстави?

У 1950-х роках відбулася так звана психофармакологічна революція з упровадженням у клінічне лікування трьох основних фармакологічних груп, які і сьогодні використовуються для лікування психічних розладів [1]. Анксіолітики були останніми у фармакологічному арсеналі після антипсихотичних засобів і антидепресантів. У середині 1940-х років Френк Бергер із колегою з лабораторії Carter-Wallace синтезували мепробамат, який до 1950-х був найбільш популярним

під назвою «мілтаун» [2]. Проте «епоха тривоги» продовжувалася, а лікарського засобу для психічного полегшення від життєвих стресів не вистачало. Барбітурати, як-от фенобарбітал, були відкинуті як потенційно смертельні засоби, а мілтаун викликав сонливість і був токсичним у високих дозах. Тому фармацевтична компанія Roche Pharmaceuticals доручила Лео Штернбаху розробити препарат, кращий за мепробамат. Тоді він займався сполуками двадцятирічної давнини, одна з яких (Ro-5-0690) мала деяку заспокійливу дію у людей. Препарат отримав назву «лібріум» (прототип хлордіазепоксиду). У 1963 році, синтезований зі спрощеної версії молекули лібріуму, новий препарат був визнаний у п'ятдесят разів активнішим за свого попередника й отримав назву «валіум» (від *valere*, що латиною означає «бути сильним»).

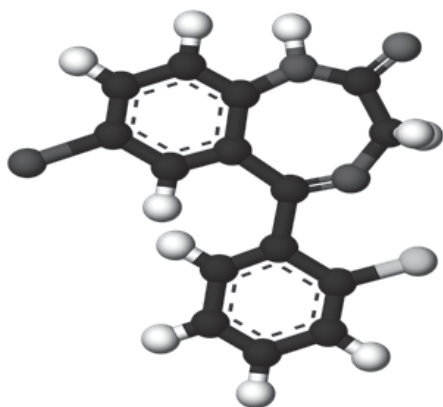
© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Головенко Микола Якович, академік Національної академії медичних наук України, доктор біологічних наук, професор, науковий консультант ТДВ «Інтерхім», завідувач відділу біомедицини, Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна; e-mail: n.golovenko@gmail.com; тел. +380504154091

For correspondence: Mykola Golovenko, Academician of the National academy of medical sciences of Ukraine, MD in Biology, Professor, Scientific Consultant of TDV "Interchem", Head of the Department of biomedicine, A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Lyustdorfska road, 86, Odesa, 65080, Ukraine; e-mail: n.golovenko@gmail.com; phone: +380505144091

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



Протягом десяти років похідні БДЗ зайняли понад 90 % ринку і стали найчастіше призначатися у світі [3], що дозволило фахівцям вважати цей період початком «саги про БДЗ» [4].

До таких препаратів завжди прикута особлива увага військових, які ведуть пошук особливих потенційних фармакологічних засобів, оскільки ефективність бойових дій залежить не лише від стратегії, тактики та технічного спорядження, а й від особистих якостей солдатів, їх сміливості, рішучості, стресостійкості та здатності виконувати наказ. У бою лише близько 2 % бійців проявляють витримку та приймають здорові рішення, але навіть вони є схильними до найсильнішого стресу, який може проявлятися пізніше.

Використання лікарських засобів у війнах було відоме ще в античні часи. Так, стародавні єгиптяни, греки та римляни застосовували трави та інші природні речовини для лікування поранених. У Середньовіччі з цією ж метою використовувалися різноманітні трави, настої та мазі [5].

Значний вплив на розвиток військової фармакології здійснила Наполеонівська епоха. У цей період почалося використання опію та морфіну як знеболювального та «ліків від страху». Під час Першої світової війни військова фармакологія розвивається завдяки значному прогресу в науці та медичній технології. Починаються дослідження психотропних препаратів, як-от стимулятори, для підвищення боєздатності солдатів. Друга світова війна стала переломним моментом у розвитку військової фармакології. Завдяки пеніциліну була значно знижена смертність від інфекцій, зокрема газової гангрені. Також широко застосовувалися стимулятори, такі як амфетаміни, щоб покращити витривалість і працездатність солдатів.

У СРСР під час Другої світової війни амфетамінові препарати не використовувалися, а їх нестача компенсувалася горілкою (славетними наркомовськими 100 г). Виробництво препарату на основі амфетаміну в СРСР було налагоджено вже після 1946 року завдяки інформації, отриманій від німецьких учених, взятих у полон [7]. Радянський препарат отримав назву «фенамін», але широко у військах не застосовувався, оскільки мав безліч побічних ефектів.

Війна у В'єтнамі (1965–1975) стала першою справжньою «фармакологічною війною». Солдатам видавали медичні аптечки, що містили кодеїн та амфетаміни, а перед дальнім патрулюванням їм робили ін'єкції анаболічних стероїдів. Застосування стимуляторів військовими сприяло поширенню наркозалежності та спричинило розвиток посттравматичного стресового розладу (ПТСР) у 15,2 % чоловіків і 8,5 % жінок, які брали участь у бойових діях у Південно-Східній Азії. Більш того, 200 тис. людей, як і раніше, страждають від ПТСР через майже 50 років після війни у В'єтнамі.

Під час «холодної війни» збройні сили США та СРСР активно розвивали дослідження нових лікарських засобів для поліпшення фізичних і психічних здібностей військових. Психотропні препарати, засоби для поліпшення концентрації, стійкості до стресу і навіть для маніпуляцій зі свідомістю (експерименти з LSD та іншими психоделіками) стали об'єктами досліджень. У цей період активно розвиваються також препарати для знеболювання, які дозволяють проводити операції на полі бою, а також антибіотики, вакцини та препарати для захисту від отруєнь і бактеріальних атак.

У країнах НАТО особливу увагу починають приділяти психофармакологічним препаратам — похідним БДЗ, оскільки вони за медичними параметрами відповідали запитам військовослужбовців.

Ці сполуки зацікавили автора у 1973 році, коли він був учасником створення низки препаратів — похідних БДЗ у СРСР, і цей інтерес зберігся протягом багатьох років. Усе почалося з того, що відповідно до розпорядження військово-промислової комісії СРСР в Одеському державному університеті ім. І.І. Мечникова у 1973 році було створено Проблемну лабораторію синтезу психотропних препаратів (пізніше — Фізико-хімічний інститут НАН України). Науковим керівником було призначено відомого хіміка-біоорганіка професора О.В. Богатського (академіка АН України, 1977 рік), що свідчило про його високий авторитет у цій галузі науки [8].

Тоді у Радянському Союзі не існувало регуляторної системи створення новаторських препаратів, а запити

масового ринку задовольнялися генериками, які вироблялися у країнах РЕВ та Індії, тому у період створення лікарського препарату — похідного БДЗ феназепам виникало безліч проблем. Тим не менш вони усі були вирішені, і під кінець 1974 року у серійне виробництво було запущено препарат (1 таблетка із 0,5; 1 або 2,5 мг субстанції та 3-відсоткова розчинна форма), який у радянський період випускався Одеським виробничим хіміко-фармацевтичним підприємством «Біостимулятор», а пізніше — ТДВ «Інтерхім».

Феназепам є одним із небагатьох 1,4-БДЗ, який містить атом бром у молекулі, тому він найпотужніший серед препаратів, оскільки доза в 1 мг є еквівалентною 5 мг діазепаму. Звичайна терапевтична доза становить 0,5 мг два-три рази на день; максимальна добова — 10 мг. Застосовується при лікуванні неврологічних розладів, епілепсії, алкогольного абстинентного синдрому. Він також використовується як премедикація перед операцією, оскільки зменшує занепокоєння та посилює дію анестетиків, а також для лікування тривоги та панічних атак і як снодійний засіб [9].

Препарат почав широко застосовуватися у спеціальних цілях (космонавтами при тривалих польотах, для усунення стресових наслідків у надзвичайних ситуаціях). Під час землетрусу у Спітаку (1988 рік) він продемонстрував позитивні якості, властиві для цієї групи лікарських засобів. Таку дію підтвердили не тільки радянські, а й американські медичні працівники, які допомагали ліквідовувати наслідки. Коли стався землетрус у Каліфорнії у 1989 році, екстрена медична допомога від СРСР містила і феназепам.

Упродовж тривалого часу таблетки феназепаму (0,5 мг) використовувалися як штатний засіб медичної допомоги для силових структур і сил цивільної оборони в СРСР і входили до складу індивідуальних аптечок (АІ-1М), сумок медичних (СМВ), комплектів медичного майна (ПФ, В-2 тощо). Оскільки у нашій країні вперше з'явився вітчизняний препарат, він досить швидко завоював авторитет серед пацієнтів і лікарів. За його отримання, впровадження та створення наукової основи нової галузі військової медицини (військової психофармакології) групі вчених було присуджено Державну премію СРСР. Отже, феназепам не тільки став уособленням нового наукового напрямку «Військова фармакологія», а й започаткував епоху створення новаторських лікарських засобів в СРСР.

Тривале позитивне використання феназепаму, власне як і інших БДЗ, за різними показаннями є свідченням їх постійної корисності, вони залишаються початковим вибором для лікування первинних тривожних розладів і тривожної депресії й остаточного лікування гострої ситуативної тривоги та безсоння, ажитації, кататонії та відміни вживання алкоголю.

Попри значний терапевтичний успіх, БДЗ не оминула критика. Висловлювалися побоювання щодо масштабів їх використання, негативних наслідків і, зокрема, соціологічних аспектів вживання транквілізаторів здоровими людьми. Саме у 1980-ті роки ставлення до БДЗ розділило лікарів на два протилежні табори.

Одні відносять препарати цієї групи до наркотичних і пропагують максимальне обмеження їх використання із внесенням до відповідної номенклатури. Інші говорять про необхідність оцінки побічної дії ліків не ізольовано, а з урахуванням їх ефективності та наявності альтернатив [10], через що на їх використання не повинно накладатися обмеження.

Більш того, починаючи з 1984 року 36 бензодіазепінів було включено до загального Списку міжнародного контролю згідно з Конвенцією ООН про психотропні речовини. Згодом до Списку було додано мідазолам (1990 рік) і бротизолам (1995 рік), у 2016 році — феназепам, а у 2021 році — клоназолам, диклазепам і флуромазолам [11].

З метою гармонізації з міжнародними правилами Постановою Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 року № 770 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» феназепам було включено у Список № 2 переліку психотропних речовин, що обмежує його використання виключно в медичних цілях за рецептом лікаря.

Поряд із цим почала насаджуватися жорстка система контролю, що вміщує низку наказів та інструкцій, тому лікарі намагаються якомога рідше призначати БДЗ, щоб не мати зайвих проблем зі звітністю про спеціальні рецепти. Аптекарським установам необхідно дотримуватися значної кількості всляких приписів щодо контролю за психотропними препаратами, тому більшість із них не займаються їх реалізацією. Такий стан справ мотивується у кожній країні турботою про здоров'я громадян, загрозою виникнення залежності від БДЗ.

Зазначимо, що в Україні увесь цей час значних зауважень до використання феназепаму не спостерігалося, оскільки департамент фармаконагляду ДЕЦ МОЗ України не інформував про це виробників препарату.

Тож чому феназепам було віднесено до Списку міжнародного контролю? Чи є законним маркетинг феназепаму в інших країнах, зокрема у США? Нині він не має схвалення Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA) для медичного використання, що означає, що він не може продаватися як ліки. Він також не внесений до списку контрольованих речовин відповідно до Закону США про контрольовані речовини, який регулює виробництво, імпорту, використання та розповсюдження певних речовин і володіння ними. Незважаючи на це, його продаж для споживання людиною заборонено законом. У Канаді не повідомляється, що цей препарат є контрольованим. Феназепам не контролюється на рівні ЄС, однак окремі країни-члени вжили заходів для контролю. Він контролюється в Республіці Ірландія й у багатьох східноєвропейських країнах, таких як Естонія, Латвія, Литва та Молдова, а також у скандинавських країнах — Норвегії та Швеції [12].

У кожній із цих країн, як повідомлялося у спеціальних пресрелізах, ведеться боротьба із немедичним використанням БДЗ, тобто без відповідного медичного призначення, без дотримання інструкцій лікаря або для цілей, не пов'язаних із лікуванням. Якщо феназепам не зареєстровано у країнах, то чому існує заборона

на його використання? Пояснюється це тим, що у цих країнах має місце виробництво фальсифікованих ліків у великих масштабах [13]. Оскільки підробку препаратів важко виявити, статистика щодо БДЗ невідома, однак звіти показують, що БДЗ фігурують у справах про контрафактну продукцію в усьому світі.

Водночас навіть започаткована у вересні 2008 року Глобальна програма SMART, яка забезпечує державчленів інформацією про наркотики та психотропні препарати, зазначає, що даних про зловживання феназепамом або залежності від нього небагато, і здебільшого вони не англійською мовою. Однак це нікого не бентежить, противники застосування феназепаму посилаються на невідомо чие застереження, нібито «залежність від препаратів, що пригнічують ЦНС, часто групється у медичній літературі під загальним терміном «розлади, пов'язані зі зловживанням і залежністю від седативних, снодійних і анксиолітичних препаратів». Це зроблено тому, що мотивація, симптоматика та лікування цих розладів, хоч і є унікальними для певних препаратів, мають багато спільних рис. Таким чином, якщо феназепам узагальнити як БДЗ, то обговорення зловживання ним і залежності від нього може проводитися у більш широкому масштабі, із прописуванням побічної дії інших БДЗ.

Однак такий підхід є хибним, оскільки між різними препаратами цієї групи існують значні відмінності в ефективності, тому еквівалентні дози відрізняються у 20 разів. Швидкість проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр нейроактивної сполуки є одним із показників її ефективності. Доведено, що для оксазепаму цей процес є відносно повільним, наслідком чого є відстрочений початок дії порівняно з діазепамом. Таким чином, оксазепам менш придатний як снодійне, але також має менший потенціал зловживання. БДЗ також помітно відрізняються за швидкістю виведення (період напіввиведення коливається від 2 до 100 годин), а деякі мають фармакологічно активні метаболіти. Потужні БДЗ з відносно коротким періодом напіввиведення (тріазолом, алпразолом, лоразепам) мають найвищий ризик виникнення проблем із залежністю [13].

Через значні відмінності у спорідненості з рецепторами гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) окремих БДЗ, а також між їх підтипами існують розбіжності і в активності окремих ефектів. Сьогодні відомо, що агоністичний вплив лігандів на ізоформи рецепторів ГАМК має клінічні наслідки. Молекулярно-генетичними дослідженнями доведено, що седативний і протисудомний ефекти зумовлені зв'язуванням БДЗ з підтипом $\alpha 1$, тоді як анксиолітичні властивості залежать від модуляції $\alpha 2$ - і $\alpha 5$ -рецепторів [14]. Порушення координації рухів у тварин відбувається внаслідок зв'язування ліганда з підтипами рецепторів $\alpha 2$ - і $\alpha 3$ -, а субодинаця $\alpha 5$ додатково бере участь у навчанні та пам'яті [15]. Антигіпералгезичний ефект БДЗ залежить головним чином від $\alpha 2$ -субодинаці у спинному мозку.

Підтвердженням селективності препаратів щодо рецептора є антагоніст БДЗ флумазенил, який шляхом

конкурентної взаємодії специфічно блокує вплив речовин, що діють на рецептор ГАМК у центральній нервовій системі, та з успіхом використовується як антидот препаратів — похідних БДЗ.

Також нами було синтезовано та впроваджено у медичну практику нове похідне БДЗ гідазепам, який має своєрідний фармакологічний профіль, що відрізняє його від решти препаратів [16]. Була спроба віднести також гідазепам до Списку 2, і науковцям, лікарям і громадськості України довелося докласти чимало зусиль, щоб запобігти цьому. Закінчуються клінічні дослідження новаторського анагетичного засобу пропоксазепам, що гальмує гострий і хронічний біль і має полімодальний механізм дії [17].

Щодо проблеми залежності від БДЗ, то значна частина фахівців вважають, що насправді вона існує тільки у пацієнтів, які зловживають алкоголем. Тим часом, як відомо, алкогольні напої у нас продаються буквально на кожному розі та цілодобово, а транквілізатори зберігаються за сімома замками. При цьому страждає категорія пацієнтів із невротичними розладами соматогенного типу, ті, хто зазнає наслідків стресу, та інші, кому своєчасне призначення та застосування психотропних препаратів допомогло б зберегти здоров'я. Виходить, що, захищаючи одну категорію пацієнтів, під удар підставляємо іншу.

Значний внесок у стигматизацію БДЗ було зроблено після відкриття нових антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Спочатку їх були схвалено регуляторними органами для лікування депресивних розладів, але фармацевтичні компанії почали шукати додатковий дозвіл на їх використання для лікування тривожних розладів. Оскільки кількість показань для СІЗЗС зростала при тривожних розладах, а деякі психіатри історично не наважувалися призначати БДЗ (головним чином через уявний страх зловживання), кількість рецептів на БДЗ зменшилася. Таким чином, БДЗ поступово було замінено на СІЗЗС для цих показань навіть за відсутності переконливих доказів того, що вони є кращими [18].

Тож ми маємо справу із фармацевтичною промисловістю, яка виконала ганебну роботу, просуваючи СІЗЗС, водночас тонко нагадуючи про шкідливі властивості БДЗ, незважаючи на те, що вони не поступаються антидепресантам, а у багатьох випадках навіть є більш ефективними та мають менше побічних ефектів, тобто БДЗ стали предметом негласної «комерційної війни». Не знайдено повідомлень, що СІЗЗС мають менш сприятливий фармакологічний профіль при гострому лікуванні панічного розладу, ніж БДЗ [19]. Щодо БДЗ також постійно згадують не тільки про зловживання, але й про синдром відміни, тоді як цей термін у психіатричній літературі стосувався антидепресантів. Це можна вважати ключовим чинником, який змусив клініцистів повірити, що БДЗ викликають залежність, а антидепресанти — ні [20].

У зв'язку з тим, що когнітивно-поведінкова терапія ставала популярною у лікуванні тривожних розладів, психіатри вважали (без жодних доказів), що поєднання

такої терапії з БДЗ є шкідливим, а з антидепресантами — навпаки, може бути корисним.

Появу СІЗЗС лікарі зустріли з великим ентузіазмом, хоча значна частина їх недоліків, таких як високий рівень відповіді на плацебо у клінічних випробуваннях і побічні ефекти, були або невідомі, або ігноровані. Окрім того, коли СІЗЗС було введено у медичну практику, такий важливий показник, як синдром відміни, взагалі не згадувався, що вважалося значною перевагою перед БДЗ, які часто подавалися як небезпечні.

І все ж таки БДЗ продовжують часто призначати у всьому світі. Медичні показання до їх застосування варіюються від однієї країни до іншої, але звіти показують, що воно є стабільним або навіть зростає [21].

Існує кілька причин постійної популярності БДЗ та їх реабілітації. Навіть сьогодні, коли вони не вважаються препаратами першої лінії при тривожних розладах, вони забезпечують швидке полегшення тривоги та інших розладів. Їх ефективність порівнянна, якщо не краща, ніж у антидепресантів при тривожних розладах. Вони також добре працюють при тривожній депресії [22]. При застосуванні при тривожних розладах їхній профіль побічних ефектів здається кращим, ніж у СІЗЗС та інших антидепресантів. БДЗ є універсальними агентами, які можна використовувати періодично, для короткострокового лікування, для тривалого лікування і, можливо, навіть безстроково, якщо їх правильно призначати та контролювати.

У медичних колах постійно лунають заклики до переоцінки місця БДЗ в арсеналі психіатрії. Ми не повинні позбавляти наших пацієнтів ефективних лікарських засобів, які добре зарекомендували себе, незважаючи на історичні невдачі, особисті чи професійні упередження та негативну маркетингову пропаганду. Інформація про злети та падіння БДЗ, їх соціально-психологічну дискримінацію й утиски має бути застереженням для застосування інших класів психотропних препаратів і галузі загалом. Для цього було створено Міжнародну цільову групу із проблем БДЗ (International Task Force on Benzodiazepines), до складу якої входять незалежні відомі вчені та клінічні психофармакологи [23]. Повний огляд проблеми використання БДЗ є темою низки документів і презентацій у найближчому майбутньому.

Поки що тривають дебати щодо використання БДЗ, у більшості країн видано інструкції, якими необхідно керуватися при прийомі цих препаратів. Особлива увага приділена такому питанню, як відповідальність учасників лікування. Як і з іншими лікарськими засобами, медичні працівники повинні вивчати ймовірні переваги та ризики в кожному окремому випадку на початку лікування, тому пацієнт, який отримує БДЗ, або його родичі повинні бути обов'язково поінформовані про можливі побічні ефекти.

Висновки

Отже, при раціональному призначенні БДЗ залишатимуться цінними препаратами протягом багатьох років. Розробка часткових агоністів/антагоністів БДЗ

та інших препаратів, які діють більш вибірково на різні підтипи ГАМК-рецепторів, може подолати деякі недоліки цих агентів. Зазначені препарати є одними з небагатьох класів психотропних сполук, механізми дії яких чітко зрозумілі, що робить їх використання у клінічній практиці більш точним і передбачуваним. Таким чином, ці ліки належать до терапевтичного озброєння досвідченого клініциста.

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

Список літератури

1. Lieberman J, Golden R, Stroup S, McEvoy J. *Drugs of the Psychopharmacological Revolution in Clinical Psychiatry*. *Psychiatric services*. 2000;51(10):7-21.
2. Sternbach L. *The Benzodiazepine story*. In: Priest RG, Filho UV, Amrein R, Skreta M. (eds). *Benzodiazepines*. Dordrecht: Springer; 1980. 254 p. doi: 10.1007/978-94-011-7238-7_3.
3. Sternbach LH. *The benzodiazepine story*. *J Med Chem*. 1979;22(1):1-7. doi: 10.1021/jm00187a001.
4. López-Muñoz F, Alamo C, García P. *The discovery of chlor-diazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs*. *J Anxiety Disord*. 2011;25(4):554-562. doi: 10.1016/j.janxdis.2011.01.002.
5. Kamiński L. *The Drugs That Built a Super Soldier*. <https://www.theatlantic.com/health/archive/2016/04/the-drugs-that-built-a-super-soldier/477183/>.
6. Berridge V. *Drugs, alcohol, and the First World War*. *Lancet*. 2014;384(9957(22)):1840-1841. doi: 10.1016/s0140-6736(14)62234-0.
7. Davis RB. *Alcohol abuse and the Soviet military*. *Armed Forces & Society*. 1985;11(3):399-411.
8. Головенко М.Я. Бензодіазепіни: камо грядеши? *Журнал НАМН України*. 2023;21(1-2):100-113. DOI: 10.37621/JNAM-SU-2023-1-2-8.
9. Rafstedt K, Hultén P, Brusiu K. 2009. *Phenazepam as a drug of abuse — high frequency of prolonged symptoms*. Abstract 49. *Abstracts of the XXIX International Congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists*, May 12–15, 2009, Stockholm, Sweden. *Clin Toxicol* 47:436-510.
10. Marks J. *The benzodiazepines: an international perspective*. *J Psychoactive Drugs*. 1983;15(1-2):137-149. doi:10.1080/02791072.1983.10472135.
11. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Drug precursor developments in the European Union*. EMCDDA Papers, Publications Office of the European Union, Luxembourg; 2019. 53 p.
12. *Legal status of phenazepam around the world*. Available from: <http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?titlejPhenazepam> [accessed 18 September 2011].
13. United Nations “Countering fraudulent medicines, in particular their trafficking.” Resolution 20/6.
14. Löw K, Crestani F, Keist R, et al. *Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety*. *Science*. 2000;290:131-134.
15. Rudolph U, Möhler H. *GABAA receptor subtypes: therapeutic potential in Down syndrome, affective disorders, schizophrenia, and autism*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:483-507.

16. Андронати С.А., Воронина Т.А., Головенко Н.Я. Гидазепам. Киев: Наукова думка, 1992. 200 с.

17. Головенко М.Я. Пропоксазепам — новаторський анальгетичний засіб, що гальмує гострий та хронічний біль і має полімодальний механізм дії. Вісник НАН України. 2021;4:76-90.

18. Balon R, Starcevic V, Silberman E, Cosci F, Dubovsky S, Fava A. The rise and fall and rise of benzodiazepines: a return of the stigmatized and repressed. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(3):243-244. doi: 10.1590/1516-4446-2019-0773.

19. Quagliato LA, Coaci F, Shader RI, Silberman EK, Starcevic V, Balon R. Selective serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines in panic disorder: a meta-analysis of common side effects in acute treatment. *J Psychopharmacol*. 2019;33:1340-1351.

20. Tone A. *The age of anxiety: a history of America's turbulent affair with tranquilizers*. New York: Basic Books; 2009, 298 p.

21. Maust DT, Blow FC, Wiechers IR, Kales HC, Marcus SC. National trends in antidepressant, benzodiazepine, and other sedative-hypnotic treatment of older adults in psychiatric and primary care. *J Clin Psychiatry*. 2017;78:363-371.

22. Benasi G, Guidi J, Offidani E, Balon R, Rickels K, Fava GA. Benzodiazepines as a monotherapy in depressive disorders: a systematic review. *Psychother Psychosom*. 2018;87:65-74.

23. Balon R. International task force on benzodiazepines. *Psychother Psychosom*. Published online. 2018;22. DOI: 10.1159/000489538.

Отримано/Received 03.12.2024

Рецензовано/Revised 13.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 20.01.2025 ■

Information about author

Mykola Golovenko, Academician of the National academy of medical sciences of Ukraine, MD in Biology, Professor, Scientific Consultant of TDV "Interchem", Head of the Department of biomedicine, A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odesa, Ukraine; e-mail: n.golovenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>

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

M.Ya. Golovenko

A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine, Odesa, Ukraine

The half-century anniversary of phenazepam, the pioneer of a new scientific direction in national medicine "Military psychopharmacology"

Abstract. Phenazepam is one of the first benzodiazepine derivatives synthesized in the USSR and introduced into medical practice in 1974. Its development was part of the work of Odesa scientists in the field of medicinal chemistry, pharmaceutics and psychopharmacology. The drug was created jointly at the Odesa State University named after I.I. Mechnikov and the Physico-Chemical Institute of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR for the treatment of neuroses, anxiety states, insomnia, as well as for achieving a sedative and anti-anxiety effect. For a long time, phenazepam tablets (0.5 mg) were used as a standard means of medical aid for security forces and civil defense forces in the USSR. The drug is still used today, although in some countries, the use of phenazepam is restricted

due to potential health risks. The work systematizes scientific sources and presents brief information related to the creation and medical use of phenazepam. It has been found that, despite the long history of using benzodiazepines, attitudes towards them remain negatively biased and often lack a scientific evidence base. There are increasing calls to return to the discussion of benzodiazepine use in medical practice, with the observance of clear definitions and conceptual rigor in the comments on them. A general conclusion is made that the benefits of benzodiazepines within the limits of proper medical practice far outweigh their side effects.

Keywords: phenazepam; benzodiazepines; military pharmacology; side effects; stigmatization of benzodiazepines

УДК 616-036.83:612.176:355.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157>Сергієнко В.О.¹, Чемерис О.М.¹, Паньків В.І.², Сергієнко О.О.¹¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Посттравматичний стресовий розлад, метаболічний синдром, діабетичний дистрес і вітамін В₁₂/бенфотіамін

Резюме. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) є прогностичним фактором ризику розвитку метаболічного синдрому (МС), депресії, діабетичного дистресу, підвищує небезпеку виникнення кардіометаболічних і нейродегенеративних захворювань (НДЗ). Водночас цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та МС також здатні спричиняти розвиток основних неврозоподібних і психіатричних симптомів, характерних для ПТСР. Хронічний стрес пов'язаний із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), ЦД 2-го типу, а також з НДЗ. Мітохондріальна дисфункція, периферичне/центрально хронічне запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) та оксидативний стрес (ОС), як ланки в ланцюгах патофізіологічних процесів, усе частіше розглядаються як основні рушійні сили цих захворювань. Отже, втручання, спрямовані на корекцію ХЗНІ і ОС, відповідно до принципів прецизійної медицини, можуть бути більш ефективними варіантами лікування таких пацієнтів. Дефіцит окремих біофакторів, зокрема вітаміну В₁₂, пов'язують із підвищеним ризиком МС, ЦД 2-го типу, ССЗ та НДЗ. Цілеспрямований вплив на ХЗНІ і ОС та порушення мітохондріального метаболізму, використання антиоксидантів, зокрема вітаміну В₁₂/бенфотіаміну (benfotiamine, BFT), може позитивно вплинути не лише на перебіг коморбідних захворювань, але й на основні прояви ПТСР. Корекція порушень статусу тіаміну здійснюється шляхом використання екзогенного вітаміну В₁₂, або BFT. BFT проявляє потужні ефекти на тваринних моделях НДЗ, при стрес-індукованій тривозі, агресії та депресії. Таким чином, BFT можна вважати потенційно безпечним та економічно ефективним препаратом для лікування багатьох захворювань центральної нервової системи. Незважаючи на позитивні моменти, терапевтичний потенціал BFT залишається обмеженим, оскільки позитивна дія потребує застосування високих доз протягом тривалого періоду. In vitro та in vivo продемонстровано, що дибензоїлтіамін, ліпофільне похідне BFT, виявляє антиоксидантну та протизапальну дію в значно нижчих дозах, ніж BFT. Проте для остаточного визначення клінічної доцільності та терапевтичного потенціалу BFT і дибензоїлтіаміну необхідне проведення подальших доклінічних і клінічних досліджень. Значну увагу в огляді приділено аналізу особливостей біологічної ролі вітаміну В₁₂, механізму дії BFT, зокрема впливу на метаболізм глюкози та функцію мітохондрій, стан нейрозапалення, а також нейропротекторним властивостям дибензоїлтіаміну. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані ключові слова «тіамін», «бенфотіамін», «дибензоїлтіамін», «посттравматичний стресовий розлад», «метаболічний синдром», «діабетичний дистрес», «цукровий діабет». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: тіамін; бенфотіамін; дибензоїлтіамін; посттравматичний стресовий розлад; метаболічний синдром; діабетичний дистрес; цукровий діабет; огляд літератури

Вступ

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), депресія, метаболічний синдром (МС) і цукровий діабет (ЦД) 2-го типу часто є коморбідними захворюваннями і мають спільні нейробиологічні та клінічні ознаки [1]. Зокрема, результати метааналізів свідчать про більшу поширеність МС у пацієнтів з ПТСР порівняно із загальною популяцією. Водночас ПТСР також є відомим фактором ризику МС і ЦД 2-го типу. Цей збіг можна частково пояснити залученням спільних патогенетичних механізмів, характерних для обох станів [2, 3]. Центральна нервова система (ЦНС) відіграє ключову роль у формуванні так званої цитокініндукованої втоми. Взаємодія між імунною та нервовою системами має двонаправлений характер: з одного боку, ЦНС регулює функції клітин імунітету, а з іншого — імунна система впливає на стан і діяльність ЦНС [4]. Особливе значення в цьому контексті належить парасимпатичній нервовій системі, яка відіграє вирішальну роль у пригніченні хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ). Підвищений рівень ХЗНІ асоціюється як із хронічними соматичними захворюваннями на кшталт ЦД 2-го типу, так і з психічними розладами, серед яких ПТСР займає одне з чільних місць [5, 6]. Патогенез серцево-судинних захворювань (ССЗ) при ЦД 2-го типу поєднують із хронічним прозапальним, прооксидантним середовищем та розвитком ХЗНІ [7, 8].

Недостатнє споживання та дефіцит окремих біофакторів, зокрема вітамінів, пов'язують із підвищеним ризиком МС, ЦД 2-го типу, ССЗ, а дотримання їх фізіологічного вмісту в організмі знижує цей ризик [9]. Харчові добавки з певними біофакторами можуть бути корисними як доповнення до традиційної терапії для профілактики та лікування ПТСР, депресії і часто коморбідних МС і ЦД 2-го типу, оскільки вони пов'язані із системним дефіцитом низки біофакторів [10]. Однак ефективність причинно-наслідкових методів профілактики і лікування коморбідних ПТСР, депресії, МС і діабетичного дистресу обмежена. Таким чином, потреба в нових методах корекції метаболічних порушень залишається незадоволеною. Цей огляд має на меті обговорити роль вітаміну В₁/бенфотіаміну у профілактиці та лікуванні коморбідних ПТСР, депресії, МС і ЦД 2-го типу, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень.

1. Посттравматичний стресовий розлад, депресія і цукровий діабет

Психічні розлади значно поширені серед людей з хронічними фізичними захворюваннями, причому великий депресивний розлад, який часто називають депресією, набуває глобального поширення і до 2030 року може випередити ССЗ як друга за частотою причина смертності [11, 12]. Водночас результати ретроспективного дослідження показали, що пацієнти з ЦД 2-го типу, хронічним коронарним синдромом та коморбідними розладами психіки частіше звертаються до медичних закладів [13]. Інше дослідження продемонструвало, що у кожної п'ятої особи з ЦД 2-го типу спостеріга-

ються проблеми з психічним здоров'ям [14]. В Україні внаслідок воєнних дій більше ніж у 20 % внутрішньо переміщених осіб діагностуються ССЗ, а кожна двадцята особа страждає на ЦД 2-го типу [15, 16]. Емоційні реакції, викликані психосоціальним стресом, супроводжуються порушеннями вегетативної нервової системи, що тісно пов'язано з розвитком інсулінорезистентності (ІР), діабетичного дистресу та ССЗ [17, 18].

Інсулін діє як регулятор метаболізму ЦНС [19]. Інсулін відіграє важливу нейропротекторну та трофічну роль для клітин головного мозку і, таким чином, протидіє апоптозу, токсичності бета-амілоїду та оксидативному стресу (ОС); сприяє виживанню нейронів; поліпшує процеси пам'яті та навчання. Продемонстровано, що ІР відіграє значну роль у патогенезі когнітивних порушень і нейродегенеративних захворювань (НДЗ) [20]. ІР та порушення метаболізму глюкози в ЦНС незмінно спостерігаються при хворобі Альцгеймера (ХА) та інших НДЗ [21, 22]. Визнаним фактом є те, що зниження метаболізму глюкози в головному мозку відбувається щонайменше за десять років до розвитку НДЗ [23, 24]. Зокрема, згідно з висновками когортного дослідження Whitehall II, проведеного серед 5653 пацієнтів у Великобританії, пам'ять у пацієнтів з ЦД знижувалася на 45 %, а здатність до раціональних суджень регресувала на 29 % швидше [25].

«Банкрутство» центральної інсулінової осі призводить до вразливості та загибелі нейронів [26]. Незважаючи на чіткий зв'язок між ІР та ЦНС, точні механізми їх взаємодії залишаються незрозумілими. Однак необхідно зауважити, що ІР асоційована з гіперінсулінемією — це «тиха» пандемія, поширеність якої постійно зростає і спостерігається більше як у 51 % населення земної кулі [27]. ІР/гіперінсулінемія, незважаючи на докази, що підтверджують їх негативний вплив на розвиток ЦД 2-го типу, ССЗ, онкологічних захворювань, неврологічних розладів, ПТСР і клітинного старіння, досі не вважаються незалежними факторами ризику, а отже, не проводиться скринінг у загальній популяції та відповідні профілактично-лікувальні заходи [25, 28]. Ймовірно, периферична та центральна ІР — це модифікований стан, вплив на який можна використовувати для запобігання основним розладам ЦНС [22].

ХЗНІ спостерігається при різних хронічних захворюваннях, наприклад порушеннях обміну речовин, ожирінні, МС, ЦД 2-го типу, кардіометаболічних та психічних розладах [29]. Дослідження показали, що ці три стани, а саме хронічний стрес, депресія та ХЗНІ, пов'язані між собою і виникають через порушення метаболізму. ІР та пов'язані з нею розлади, як-от ЦД 2-го типу, підвищують ризик розвитку ПТСР [6, 30]. Психологічний стрес може викликати ХЗНІ, яке перешкоджає метаболізму глутамату, а також інсуліновій сигналізації [31, 32]. Крім того, добре відомо, що пацієнти з ожирінням, МС, ІР, ЦД 2-го типу більш схильні до розвитку ПТСР [6]. Таким чином, ці захворювання пов'язані між собою через глибинні фізіологічні процеси, як-от нейрозапалення, гормональний дисбаланс та

порушення регуляції нейромедіаторів. Результати систематичного огляду та метааналізу низки досліджень встановили зв'язок між депресією та МС, причому їх зв'язок був двонаправленим, тобто МС спричиняє депресію і *vice versa* [33, 34]. Аналогічно пацієнти з МС страждають від депресії, пов'язаної з ожирінням, що призводить до підвищення рівня запальних цитокінів, ІР та резистентності до лептину [35, 36].

В останні роки з'являється все більше досліджень, які проливають світло на складний взаємозв'язок між ХЗНІ, стресом і депресією, а також різними психічними розладами, зокрема ПТСР. Центральне місце в цьому взаємозв'язку займає концепція ХЗНІ, яке є ключовим фактором у розвитку та загостренні психіатричних станів [37, 38]. Вища активність окиснювального метаболізму і знижена ендогенна антиоксидантна здатність роблять ЦНС чутливою до ОС [39, 40]. Прозапальні цитокіни посилюють індуковане оксидативно-нітрозативним стресом старіння мозку у пацієнтів з депресією через зниження нейрогенезу та посилення нейродегенерації [34]. Оксидативно-нітрозативний стрес порушує внутрішньоклітинні сигнальні системи, зокрема ендоплазматичний ретикулум, мітохондрії, роз'єднувальні білки та протейніназу В [36]. Повідомляється, що у 20–30 % людей, які страждають на депресію, присутні значні імунометаболічні порушення [41]. Імунометаболічна депресія характеризується поєднанням: 1) атипичних депресивних симптомів, зокрема гіперсомнії, втоми, гіперфагії і, можливо, ангедонії; 2) ХЗНІ з підвищеними рівнями С-реактивного білка, цитокінів, зростанням ступеня ацетилювання глікопротеїнів; 3) метаболічних порушень, що включають ожиріння, дисліпідемію, ІР і резистентність до лептину [40, 42]. Особи з імунометаболічною депресією мають вищий ризик розвитку ЦД і гірше реагують на лікування антидепресантами [42].

Хронічний стрес пов'язаний із ССЗ, ЦД 2-го типу, а також з НДЗ, як-от ХА, депресія та хвороба Паркінсона [43, 44]. Мітохондріальна дисфункція, ОС та периферичне/центральне ХЗНІ, як ланки в ланцюзі патофізіологічних замкнутих процесів, усе частіше розглядаються як основні рушійні сили цих захворювань. Фармакологічні втручання, спрямовані на збереження фізіології інсулінової осі, мітохондріального біогенезу та інтегральної функціональності, а також мітофагії уражених органел, можуть послабити супутній вплив вільних радикалів, які ще більше посилюють пошкодження мітохондрій і каталізують ХЗНІ [45]. Центральне та/або периферичне ХЗНІ може спричиняти локальний потік прозапальних цитокінів, які разом з астрогліозом посилюють ІР, мітохондріальну дисфункцію та ОС [46]. Отже, втручання, спрямовані на модифікацію способу життя, корекцію ХЗНІ і ОС, відповідно до принципів прецизійної медицини, можуть бути більш ефективними варіантами лікування пацієнтів з імунометаболічною депресією [26, 47].

Американське товариство превентивної кардіології (American Society of Preventive Cardiology, ASPC) виділяє десять ключових факторів ризику розвитку ССЗ, а саме

незбалансоване харчування, недостатню фізичну активність, дисліпідемію, предіабет або ЦД, артеріальну гіпертензію, ожиріння та МС, специфічні особливості окремих демографічних груп, тромбози, ниркову недостатність, а також деякі генетичні фактори [48]. Крім того, Американський коледж кардіологів (American College of Cardiology) у співпраці з Американською асоціацією серця (American Heart Association) особливу увагу приділяють важливості здорового харчування як основного компонента профілактичної стратегії для зменшення ризику ССЗ [49, 50].

Підвищена імпульсивність і незадовільна емоційна регуляція, пов'язані з ПТСР, діабетичним дистресом, можуть впливати на процеси прийняття поведінкових рішень, включно з дотриманням принципів здорового харчування [51]. Незадовільний харчовий статус часто спостерігається у пацієнтів з ПТСР і асоціюється з гіршим прогнозом захворювання [52]. Зміна якості харчування є одним із гіпотетичних шляхів підвищеного ризику ССЗ, МС і ЦД 2-го типу у хворих з ПТСР. Повідомляється, що харчові добавки, зокрема вітаміни та мікроелементи, є важливими для поліпшення прогнозу ПТСР і діабетичного дистресу [52]. Дефіцит вітамінів може призвести до порушень динаміки метилювання-деметилювання ДНК та гістонів, регуляції секреції адипокінів, фенотипових змін, посилення ОС та зниження утворення АТФ [53]. Нестача вітамінів групи В (тіаміну, піридоксину, рибофлавіну, фолатів і кобаламіну) може призвести до подальшого прогресування ХЗНІ та ІР [54, 55]. Повідомляється, що вітамін В₁ здатний зменшити інтенсивність ХЗНІ, а також можливість патофізіологічної експресії нейродегенеративних станів [56, 57].

2. Вітамін В₁

Вітамін В₁ (тіамін) перебуває в організмі в трьох різних формах фосфорних ефірів: тіамінмонофосфату (thiamine monophosphate), тіамінпірофосфату (thiamine pyrophosphate) і тіамінтрифосфату (thiamine triphosphate). Взаємодія тіаміну з тіамінтрифосфатом сприяє утворенню метаболічно активної форми кофериенту. Тіамін необхідний для метаболізму ліпідів, амінокислот і вуглеводів, а також активації іонних каналів у мембранах нервових клітин, продукції пентоз, нікотинамідаденіндинуклеотид 2'-фосфату (nicotinamide adenine dinucleotide 2'-phosphate); є кофериентом піруватдегідрогеназного комплексу (pyruvate dehydrogenase complex), α -кетоглутаратдегідрогеназного комплексу (α -ketoglutarate dehydrogenase complex), транскетолази (transketolase, ТКТ); ферментом, що обмежує швидкість зворотного ланцюга неокисної стадії пентозофосфатного шляху (pentose phosphate pathway); кофериентом дегідрогеназного комплексу розгалужених α -кетокислот (branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex); необхідний для катаболізму амінокислот з розгалуженим ланцюгом, функціонування ацил-КоА-дегідрогенази (acyl-CoA dehydrogenase) [56, 58]. Загалом тіамін відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах, як-от метаболізм глюкози, підтримка нервових мемб-

ран, синтез мієліну та вироблення нейромедіаторів, якот ацетилхолін, серотонін [59].

Основними джерелами вітаміну B_1 залишаються цільнозернові продукти, бобові, горіхи та харчові добавки. Однак зростання популярності білого рису, характерне для останніх десятиліть, сприяє поширенню дефіциту вітаміну B_1 . Крім того, збільшення споживання висококалорійної їжі підвищує потребу організму в тіаміні, що створює додаткові ризики його дефіциту [60, 61]. Особливу роль у зниженні рівня тіаміну відіграє надмірне вживання алкоголю, яке впливає на транспортування вітаміну B_1 у клітини та порушує процеси внутрішньоклітинного фосфорилування [62, 63]. Однією з основних причин дефіциту тіаміну є хронічний алкоголізм, який зустрічається у хворих з ПТСР, діабетичним дистресом [64]. Хоча дефіцит вітаміну B_1 нині рідко діагностують, однак проблема стає дедалі актуальнішою через вплив нестачі тіаміну на ризик виникнення системних захворювань [65, 66]. Зростає кількість доказів про те, що достатнє споживання вітаміну B_1 може мати профілактичний ефект щодо ССЗ, ожиріння, МС, предіабету, ЦД 2-го типу, ПТСР та психічних розладів [67, 68].

Тіамін, окрім метаболічної та структурної функції, демонструє також антиоксидантні властивості. Зокрема, тіамін як поглинач активних форм кисню (АФК) видаляє гідроксильний радикал ($\text{HO}\cdot$) значно ефективніше, ніж гідропероксильний ($\text{HOO}\cdot$) [69]. Антиоксидантна дія вітаміну B_1 , ймовірно, пов'язана з двофазною реакцією розкриття тіазольного кільця з утворенням аніону тіольної форми тіаміну та нестабільної трициклічної форми [58]. Як приклад антиоксидантних властивостей тіаміну необхідно згадати пригнічення ОС-опосередкованої стимуляції ядерного транскрипційного фактора NF-каппа-В (NF- κ B) і захист поверхневих сульфгідрильних груп нейтрофілів від змін, викликаних ОС. Крім того, вітамін B_1 сприяє утворенню прозапальних цитокінів у макрофагах. Вітамін B_1 також взаємодіє з білком-супресором р53, який є одним з найважливіших білків, що охороняють клітинний цикл, контролюючи проліферацію, апоптоз і загибель клітин [70]. Крім того, тіамін є потужним інгібітором утворення кінцевих продуктів неферментативного глікування (КПГ) білків [58].

Нетоз (neutrophil extracellular traps, NETs) — вид програмованої клітинної загибелі, що відбувається в нейтрофілах. Нетоз дозволяє нейтрофілам знищувати позаклітинні патогени, мінімізуючи при цьому пошкодження клітин хазяїна. Продемонстровано, що тіамін зменшує утворення NETs у дозозалежний спосіб, а спільне використання окситіаміну (oxythiamine) з тіаміном пригнічує внутрішньоклітинну генерацію АФК і може сприяти потенційній регуляції АФК-залежного нетозу [71].

Важливою є участь тіаміну у перетворенні подвійно-негативних (double-negative) клітин у подвійно-позитивні (double-positive) або $\gamma\delta$ -тимоти. Показано, що вітамін B_1 модулює метаболізм α -кетокислот з розгалуженим ланцюгом у стромальних клітинах тимуса,

опосередковує взаємодію між стромальними та імунними клітинами [72]. Крім того, вітамін B_1 є потужним протизапальним модулятором з антиоксидантними та протипухлинними властивостями, зокрема підвищує фагоцитарну активність макрофагів [73, 74]. Тіамін перешкоджає експресії проапоптичних білків родини Bcl-2 (B-cell lymphoma-2), активації каспази-3 (caspase-3) та розщепленню полі-(АДФ-рибозо)-полімерази (poly(ADP-ribose) polymerase). Bcl-2 характеризується вираженим антиапоптичним потенціалом, що обумовлюється його здатністю взаємодіяти з принаймні п'ятьма іншими білками родини Bcl-2, які відіграють ключову роль у проапоптичних процесах [75]. Активація цього механізму перешкоджає утворенню пор на мітохондріальній мембрані, що, у свою чергу, блокує вивільнення цитохрому С (cytochrome c) та apoptotic peptidase activating factor 1 з мітохондрій. Таким чином, інгібується активація каспази-9 і пригнічуються сигнальні шляхи, що ініціюють каскад апоптозу [76]. Вітамін B_1 змінює мембранний потенціал мітохондрій, вивільнення цитохрому С, фактора, що індукуює апоптоз [58].

Існує достатньо результатів експериментальних та клінічних досліджень, які дозволяють припустити, що гіперінсулінемія/ІР, хронічна гіперглікемія при ЦД 2-го типу негативно впливають на метаболізм тіаміну, зокрема, внаслідок пригнічення функціонального стану транспортеру тіаміну-1 (thiamine transporter-1) і транспортеру тіаміну-2, активності ТКТ [70, 77]. Це може призвести до накопичення інтермедіатів початкових стадій гліколізу [78, 79], що в умовах хронічної гіперглікемії посилює продукцію вільних радикалів в мітохондріях, супроводжується пригніченням активності гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) [80]. Збільшення концентрації інтермедіатів початкових стадій гліколізу може ініціювати індуковані гіперглікемією метаболічні шляхи, які сприяють активації протеїнкінази С (protein kinase C, PKC), акумуляції КПГ, активації шляхів біосинтезу гексозаміну, дикарбонільних сполук [70].

3. Бенфотіамін — високодоступний попередник вітаміну B_1

Корекція порушень статусу тіаміну здійснюється шляхом використання екзогенного вітаміну B_1 , або бенфотіаміну [56]. BFT є досить стабільною полярною сполукою, яка не може дифундувати через клітинні мембрани, оскільки не є ліпофільною [81]. Однак після перорального прийому BFT здатний швидко дефосфорилуватися в тонкому кишечнику під дією лужних фосфатаз, зв'язаних зі щітковими краями епітеліальних клітин [82, 83]. У результаті утворюється S-бензоїлтіамін (S-benzoylthiamine, S-BT) — ліпофільний метаболіт BFT, який легко дифундує через клітинні мембрани і проникає у кров. Основними продуктами S-BT у крові є тіамін і значно меншою мірою — тіамінмонофосфат і тіаміндінофосфат (thiamine diphosphate, TDP), які утворюються переважно в еритроцитах [82]. Слід зазначити, що S-BT не використовується як по-

передник тіаміну, оскільки він менш стабільний, ніж BFT. BFT має вищу біодоступність, ніж тіаміндисульфід (thiamine disulfide) або фурсультіамін (thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide) [65]. Максимальна концентрація тіаміну після одноразового прийому досягалася через 1–2 год з періодом напіввиведення 6–14 год, що обернено пропорційно залежить від дози. Тіамінмонофосфат і TDP мають довший період напіввиведення, оскільки вони утворюються і утримуються в еритроцитах, тоді як тіамін переважно присутній у плазмі крові [84]. Щоденне вживання BFT завдяки відносно тривалому періоду напіввиведення призводить до коефіцієнта накопичення ~ 2, а стаціонарний стан досягається на 7-й день [81, 82].

Додатковою синтетичною формою вітаміну B_1 є сулбутіамін (sulbutiamine, SuBT). BFT, як і інші попередники, як-от алітіамін (allithiamine), тіаміндисульфід, SuBT або фурсультіамін, спочатку використовували для полегшення симптомів дефіциту тіаміну. Оскільки SuBT є ліпофільним, він легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Продemonстровано, що SuBT посилює холінергічну та глутаматергічну передачу в гіпокампі та префронтальній корі; підвищує глутаматергічну активність у префронтальній корі, холінергічну активність у гіпокампі та ретикулярну активаційну систему [55].

Давно відомо, наприклад, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу часто спостерігається дефіцит тіаміну, а використання лікарських засобів вітаміну B_1 корисне для лікування діабетичних ускладнень [85]. BFT вперше був використаний для запобігання розвитку діабетичної нейропатії і ретинопатії [86]. Іншими позитивними ефектами BFT є зниження токсичності глюкози в ендотеліальних клітинах, сприяння відновленню реорганізації актинового цитоскелета подоцитів, які зазнали впливу високих концентрацій глюкози [81], зменшення діабетиндукованого окиснювального пошкодження головного мозку [84] та відновлення скоротливої функції кардіоміоцитів при експериментальному діабеті [70]. У наступні роки повідомлялося про нейропротекторні ефекти BFT не тільки при діабетичному ураженні нервів, але й при НДЗ, зокрема ХА [87].

3.1. Механізм дії бенфотіаміну

3.1.1. Вплив бенфотіаміну на метаболізм глюкози та функцію мітохондрій

Вважається, що високі концентрації глюкози сприяють надмірне утворення супероксиду мітохондріальним ланцюгом транспорту електронів, а також інактивацію гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, що призводить до накопичення гліцеральдегід-3-фосфату (glyceraldehyde-3-phosphate, G3P) та підвищеного утворення метилгліоксалу (methylglyoxal) і АФК [70]. У культивованих ендотеліальних клітинах BFT може блокувати три основні шляхи гіперглікемічного пошкодження: гексозаміновий, утворення КПП та діацилгліцерол (diacylglycerol, DAG)-ПКС [70]. Вважається, що BFT викликає видалення гліцеральдегід-3-фосфату і фруктозо-6-фосфату (fructose 6-phosphate) через акти-

вацію ТКТ. Таким чином, передбачається, що BFT діє шляхом підвищення внутрішньоклітинного рівня TDP. Крім того, BFT може мати позитивний вплив на перебіг НДЗ, оскільки підвищує рівень TDP у мозку, стимулює TDP-залежні ферменти і прискорює енергетичний обмін [88]. Зокрема, продемонстровано, що згодовування BFT щурам зі стрептозотоциніндукованою моделлю спорадичної форми ХА підвищувало концентрацію TDP у гіпокампі та енторінальній корі головного мозку. Це сприяло підвищенню активності ферментів мітохондрій та інсулінового сигнального шляху з інактивацією кінази глікогенсинтази-3 β (glycogen synthase kinase-3 beta) та кінази, що регулюється позаклітинними сигналами-1/2 (extracellular signal-regulated kinase-1/2, ERK1/2); пригнічення сигнальних шляхів апоптозу. Крім того, спостерігалось зменшення проявів ХЗНІ та зменшення когнітивного дефіциту [89].

Повідомляється, що гіперглікемія, моделювання НДЗ можуть сприяти збільшенню рівня DAG та активності ПКС у тканинах судин або культивованих клітинах [90, 91]. Активація клітинного сигнального шляху DAG-ПКС, ймовірно, пов'язана з розвитком діабетичних судинних ускладнень [92, 93]. Водночас добре відомо, що порушення метаболізму глюкози пов'язані з патогенезом ХА. Це захворювання навіть розглядається як «інсулінорезистентний стан мозку» [26, 94]. З іншого боку, існує кілька спільних механізмів, пов'язаних з неврологічними симптомами, що спостерігаються при дефіциті вітаміну B_1 та ХА, зокрема із втратою пам'яті [58]. Відомо, що порушення TDP-залежних етапів метаболізму глюкози асоціюються з ХА. Так, повідомляється, що у постмортальному мозку пацієнтів з ХА спостерігається значне зниження активності 2-оксоглютарат-дегідрогеназного комплексу (2-oxoglutarate dehydrogenase complex) та вмісту TDP [95]. Крім того, показано, що дефіцит тіаміну збільшує накопичення β -амілоїдного білка (amyloid β protein) у мозку тварин при моделюванні ХА [96]. Також продемонстровано, що BFT зменшує інтенсивність ОС і ХЗНІ у структурах мозку і сприяє редукції невропатичного болю в діабетичних тварин [88].

Патофізіологічна гіперпродукція КПП спостерігається не тільки при ЦД 2-го типу, але й при НДЗ, як-от ХА [97], та моделюванні таупатії у мишей [98]. Продemonстровано, що BFT повністю запобігав накопиченню КПП в ендотеліоцитах, спровокованому високим рівнем глюкози. Цей захисний ефект зникав, коли клітини трансфікували антисмисловими олігонуклеотидами ТКТ. Отже, BFT діє через активацію ТКТ, TDP-залежного ензиму [85]. Посилення регуляції пентозофосфатного шляху протидіє накопиченню гліцеральдегід-3-фосфату (glyceraldehyde 3-phosphate), спричиненому гіперглікемією, зменшуючи таким чином вироблення метилгліоксалу та КПП. У моделі таупатії на мишах продемонстровано, що використання BFT сприяло зменшенню утворення КПП у головному і спинному мозку [98], але роль ТКТ у захисному ефекті виявилась менш зрозумілою [81]. Дослідження на мишачій моделі ХА показали, що нейропротекторні ефек-

ти BFT реалізуються без помітного підвищення рівня TDP у мозковій тканині [99]. Таким чином, вплив BFT не пов'язаний зі стимуляцією окиснювального метаболізму глюкози, що вказує на його специфічну фармакологічну дію (найімовірніше, його метаболіту S-BT) або невідомого на сьогодні похідного тіаміну [88]. Крім того, продемонстровано, що використання BFT у трансгенних мишей з моделлю таупатії не супроводжувалось змінами рівня TDP у структурах мозку. Однак спостерігалось значне поліпшення функції мітохондрій, підвищення імунореактивності НАДН-дегідрогеназного комплексу (NADH dehydrogenase, Complex I) та активності супероксиддисмутази (superoxide dismutase). Крім того, зафіксовано помітне збільшення рівня мРНК гамма-рецептора, що активується проліфератором пероксисом 1-альфа (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), і це свідчить про те, що BFT стимулює мітохондріальний біогенез [98]. Відомо, що мітохондріальна дисфункція бере участь у виникненні та прогресуванні НДЗ [100]. Тому ймовірно, що позитивний вплив застосування BFT на функцію мітохондрій не обмежується активацією TDP-залежних 2-оксоглутарат-дегідрогеназного і піруватдегідрогеназного комплексу. Однак механізм дії метаболітів BFT на біогенез і функцію мітохондрій залишається значною мірою невідомим [81].

3.1.2. Бенфотіамін та нейрозапалення

Дефіцит тіаміну характеризується нейрозапаленням, зокрема активацією мікроглії та підвищеною продукцією прозапальних цитокінів у різних ділянках мозку, що свідчить про зв'язок між рівнем вітаміну B₁ та запальними процесами в ЦНС [87]. Не дивно, що протизапальна дія BFT продемонстрована в різних модельних системах *in vivo* та *in vitro*. Експерименти в культурі клітин допомогли з'ясувати деякі механізми дії BFT, зокрема, протизапальні ефекти були показані в культурах макрофагів, мікроглії і дендритних клітин [81, 101]. Продемонстровано, що морфологічні зміни в культивованих мікрогліальних і дендритних клітинах були пов'язані з прозапальною сигналізацією [88, 101]. У макрофагах BFT знижував ліпополісахарид (lipopolysaccharide, LPS)-індуковану експресію прозапальних цитокінів і хемокинів. Крім того, спостерігалось зниження активності маркерів запалення — індукцибельної синтази оксиду азоту (inducible nitric oxide synthase, iNOS), циклооксигенази-2 (cyclooxygenase-2), а також оксиду азоту (nitric oxide, NO) та простагландину E₂ (prostaglandin E₂) [70, 88]. Вважається, що ці ефекти зумовлені дією BFT на транскрипційні фактори NF-κB та early growth response 1, арахідоновий шлях, РКС та члени сигнального каскаду: мітогенактивовану протеїнкіназу (mitogen-activated protein kinase, MAPK), ERK1/2, стресактивовану протеїнкіназу (stress-activated protein kinase/c-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK)) [88].

Крім того, BFT пом'якшує LPS-індуковані морфологічні зміни гліальних клітин BV2 (тип мікрогліальних клітин, отриманих у мишей лінії C57/BL6). LPS-індукована активація мікрогліальних клітин призводи-

ла до розширення клітинного тіла, реорганізації актинового цитоскелета та утворення мембранозв'язаних скоротливих пучків актину (actin stress fibers), тоді як BFT сприяв їх зменшенню [70, 88]. BFT в аналогічних умовах продемонстрував подібний вплив на морфологічні зміни в дендритних клітинах. Зокрема, спостерігалось зменшення експресії молекул головного комплексу гістосумісності класу II (major histocompatibility complex II) і CD86 (CD86 molecule). Отже, BFT може зменшувати презентацію антигена в дендритних клітинах [101].

У дослідженні на мікрогліальних клітинах виявлено, що BFT зменшує активацію ERK1/2 та JNK, що є ймовірним шляхом його впливу на реорганізацію актинового цитоскелета [101]. BFT зменшував утворення багатих на актин виступів на мембрані (мембранної сітчастості, membrane ruffling), які мають вирішальне значення для хемотаксису та активації мікрогліальних клітин. Ці зміни в бік більш спокійного фенотипу супроводжувалися зменшенням продукції прозапальних цитокінів та медіаторів [88]. BFT пригнічував LPS-індуковану експресію iNOS, а також експресію генів та білків циклооксигенази-2. Крім того, BFT пригнічував продукцію основних прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлини-α та інтерлейкіну-6, водночас посилюючи продукцію протизапального цитокіну інтерлейкіну-10. Аналіз сигнальних шляхів, які лежать в основі активації мікроглії та продукції прозапальних медіаторів, показав, що BFT пригнічував активацію ERK1/2 та JNK, членів сигнального шляху MAPK, а також Akt. Відомо, що регуляція сигнальних шляхів ERK1/2, JNK та Akt лежить в основі продукції прозапальних цитокінів. Результати використання специфічних інгібіторів шляхів ERK1/2, JNK та Akt продемонстрували, що сигналізація JNK1/2 та Akt відповідальна за BFT-опосередковане пригнічення NO. Важливо, що BFT зменшував активацію NF-κB, головного регулятора запалення в мікроглії [88]. Аналогічно показано, що у дендритних клітинах BFT пригнічував вивільнення фактора некрозу пухлини α та інтерлейкіну-1β і запобігав транслокації NF-κB до ядра [102].

4. Нейропротекторні властивості дибензоїлтіаміну

В експериментах на мишачих моделях нейродегенерації повідомлялося про потужні позитивні ефекти BFT, однак це потребувало введення високих доз (100–200 мг/кг на добу), що відповідає ≈ 10 г на добу для людини [91]. Тому може здатися дивним, що добова доза 600 мг була ефективною для поліпшення когнітивних функцій у пацієнтів з помірною ХА [97]. BFT не має значних побічних ефектів, однак ймовірно, що пацієнтам недоцільно призначати значно вищі дози BFT. Отже, існує потреба у пошуку прекурсорів, які мають BFT-подібні корисні ефекти, але діють у менших дозах. Цілком ймовірно, що дибензоїлтіамін (dibenzoylthiamine, DBT), ліпофільне похідне BFT, може відповідати цим вимогам [99]. DBT відомий давно, дозволений як харчова добавка в Японії, і повідо-

мляється, що не було зареєстровано жодних токсичних або канцерогенних побічних ефектів [91].

DBT складається з молекули тіаміну з відкритим тіазолієвим кільцем, пов'язаним з двома молекулами бензоату, одна через тіоефір, а інша — через О-ефірний зв'язок. Отже, його перетворення на тіамін потребує дії двох різних ферментів: тіоестерази та естерази [83]. DBT потужно підвищує внутрішньоклітинні концентрації тіаміну, але майже не утворює S-BT, одного з основних продуктів метаболізму BFT [91].

Продемонстровано, що внутрішньоочеревинна ін'єкція DBT у дозі 10 мг/кг підвищувала рівень тіаміну і TDP у крові мишей. Однак не спостерігалось значного збільшення вмісту TDP у печінці або мозку тварин [83]. Дослідження *in vitro* показали, що низькі концентрації DBT (5–10 мкМ) шляхом протидії ОС захищають клітини нейробластоми від токсичності паракватів. Концентрації BFT, необхідні для отримання такого ж антиоксидантного захисту, були в 5–10 разів вищими [81]. Тривале введення 30 мг/кг DBT на добу зупиняло рухові порушення у трансгенних мишей з FUS (fused in sarcoma) — моделлю бічного аміотрофічного склерозу і у дозі 25 мг/кг на добу полегшувало перебіг депресивної поведінки у мишей, які піддавалися хронічному ультразвуковому стресу [83]. У сукупності ці дані свідчать про те, що DBT має терапевтичний потенціал не тільки при захворюваннях ЦНС, але й при депресії та агресії, спричинених стресовими ситуаціями [81, 83].

Можливі механізми антиоксидантного захисту DBT (порівняно з BFT): DBT збільшує синтез відновленого глутатіону (reduced glutathione) та відновленого нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) у незалежний від транскрипційного фактора Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) спосіб; DBT (10–50 мкМ) захищає клітини BV2 від LPS-індукованих запальних процесів (підвищення експресії iNOS і фактора некрозу пухлини α та продукції NO шляхом пригнічення транслокації NF- κ B у ядро). Такі ж типи протизапальних ефектів спостерігалися і при застосуванні BFT (50 мкМ), однак вони були явно слабшими. Отже, DBT є більш ефективним протизапальним агентом, ніж BFT [81].

Висновки

Зростає кількість даних, які свідчать, що адекватне споживання вітаміну B_1 може мати профілактичну дію щодо ССЗ, ожиріння, МС, предіабету, ЦД 2-го типу, ПТСР та психічних порушень [103, 104]. Низька доступність вітаміну B_1 у разі ЦД 2-го типу не лише погіршує розвиток ускладнень, а й може сприяти виникненню самого захворювання. У пацієнтів із ЦД 2-го типу часто виявляється дефіцит тіаміну, а застосування лікарських препаратів вітаміну B_1 , BFT, показує ефективність у лікуванні діабетичних ускладнень [104, 105]. Окрім цього, повідомляється про нейропротекторні властивості BFT не лише при діабетичних ураженнях нервів, але й при НДЗ.

За останні два десятиліття численні дослідження показали, що BFT проявляє потужні ефекти на тваринних

моделях НДЗ, при стресіндукованій тривозі, агресії та депресії. Таким чином, BFT можна вважати потенційно безпечним та економічно ефективним препаратом для лікування багатьох захворювань ЦНС [81, 97]. Незважаючи на позитивні моменти, терапевтичний потенціал BFT залишається обмеженим, оскільки в моделях на тваринах повна позитивна дія потребує застосування високих доз протягом тривалого періоду. Оскільки такі дози навряд чи можуть бути використані в клінічній практиці, доцільно розробити більш потужні сполуки з подібною корисною дією. *In vitro* та *in vivo* продемонстровано, що DBT, ліпофільне похідне BFT, виявляє антиоксидантну та протизапальну дію в значно нижчих дозах, ніж BFT. Повідомляється, що призначення пацієнтам з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів 200 мг вітаміну B_1 протягом трьох тижнів знижує клітинну відповідь Т-хелперів 17 на інтерлейкін-17. Запропоновано використовувати вітамін B_1 для боротьби з нерегульованою цитокіновою бурею, спричиненою COVID-19 [106]. Ймовірно, що DBT, зважаючи на його значно вищі протизапальні властивості порівняно з тіаміном, буде ще більш ефективним [83, 107].

BFT і DBT діють не тільки як попередники тіаміну, тобто підвищують концентрацію тіаміну в крові або рівень ThDP у мозку. Насправді BFT і DBT чинять специфічні фармакологічні ефекти, які не імітуються введенням високих доз тіаміну або навіть SuBT [108]. Тому цілком імовірно, що в крові або печінці утворюються неідентифіковані метаболіти, і деякі з них можуть потрапляти до ЦНС [81]. Альтернативною гіпотезою може бути вплив BFT і DBT на мікробіоту кишечника шляхом збільшення доступності тіаміну для мікроорганізмів [109]. Дійсно, багато останніх досліджень свідчать про те, що мікробіота кишечника залучена до етіопатогенезу або прояву багатьох психіатричних та НДЗ [110]. Це дозволяє дійти висновку, що BFT і DBT мають плейотропні ефекти, які можна пояснити принаймні трьома способами дії: 1) активним сприянням збільшенню концентрації циркулюючого тіаміну; 2) утворенням інших специфічних неідентифікованих метаболітів або метаболітів тіаміну; 3) позитивним впливом на корисні мікроорганізми кишкової мікробіоти [81, 88, 96].

Ідентифікація та з'ясування механізмів дії активних похідних BFT і DBT, розробка потужних і безпечних сполук дозволять відкрити нові шляхи в галузі нейропротекції, зокрема у лікуванні ПТСР, діабетичного дистресу, НДЗ та інших захворювань мозку.

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. В.О. Сергієнко — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; О.М. Чемерис — концепція, написання тексту, редагування; В.І. Пankів — аналіз літератури, редагування; О.О. Сергієнко — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Bartoli F, Crocamo C, Carrà G. Metabolic dysfunctions in people with post-traumatic stress disorder. *J Psychopathol.* 2020;26(1):85-91. doi: 10.36148/2284-0249-372.
2. 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.
3. Serhiyenko VA, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2024;20(1):58-67. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.
4. Kamimura D, Tanaka Y, Hasebe R, Murakami M. Bidirectional communication between neural and immune systems. *Int Immunol.* 2020 Oct 20;32(11):693-701. doi: 10.1093/intimm/dx2083.
5. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. *Problemi Endocrinnoi Patologii.* 2024;81(1):77-83. doi: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.
6. Bodnaruc AM, Roberge M, Giroux I, Aguer C. The bidirectional link between major depressive disorder and type 2 diabetes: The role of inflammation. *Endocrines.* 2024;5(4):478-500. doi: 10.3390/endocrines040035.
7. Andreadi A, Muscoli S, Tajmir R, et al. Recent pharmacological options in type 2 diabetes and synergic mechanism in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 13;24(2):1646. doi: 10.3390/ijms24021646.
8. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes. *J Diabetes.* 2024 Oct;16(10):e70014. doi: 10.1111/1753-0407.70014.
9. 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.
10. 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.
11. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2018 Apr 1;75(4):336-346. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4602.
12. Daré LO, Bruand PE, Gérard D, et al. Co-morbidities of mental disorders and chronic physical diseases in developing and emerging countries: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2019 Mar 13;19(1):304. doi: 10.1186/s12889-019-6623-6.
13. Lange KW, Nakamura Y, Lange KM. Sport and exercise as medicine in the prevention and treatment of depression. *Front Sports Act Living.* 2023 Mar 9;5:1136314. doi: 10.3389/fspor.2023.1136314.
14. Kangethe A, Lawrence DF, Touya M, Chrones L, Polson M, Evangelatos T. Incremental burden of comorbid major depressive disorder in patients with type 2 diabetes or cardiovascular disease: a retrospective claims analysis. *BMC Health Serv Res.* 2021 Aug 6;21(1):778. doi: 10.1186/s12913-021-06802-9.
15. 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.
16. Pandey A, Wells CR, Stadnytskyi V, et al. Disease burden among Ukrainians forcibly displaced by the 2022 Russian invasion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023 Feb 21;120(8):e2215424120. doi: 10.1073/pnas.2215424120.
17. Aguilar M; 1999 European Diabetes Policy Group. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999 Sep;16:716-730. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00166.x.
18. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. In: Rodriguez-Saldana JR, editors. *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues.* 2nd ed. Basel: Springer, Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2023. P. 939-966. doi: 10.1007/978-3-031-25519-9_57.
19. Milstein JL, Ferris HA. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. *Mol Metab.* 2021 Oct;52:101234. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101234.
20. Kciuk M, Kruczkowska W, Gałęzewska J, et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: Understanding the link and implications. *Int J Mol Sci.* 2024 Nov 7;25(22):11955. doi: 10.3390/ijms252211955.
21. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system. *Endokrynologia.* 2023;28(4):377-392. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.
22. Affuso F, Micillo F, Fazio S. Insulin resistance, a risk factor for Alzheimer's disease: pathological mechanisms and a new proposal for a preventive therapeutic approach. *Biomedicines.* 2024 Aug 19;12(8):1888. doi: 10.3390/biomedicines12081888.
23. Azargoonjahromi A. The duality of amyloid- β : its role in normal and Alzheimer's disease states. *Mol Brain.* 2024 Jul 17;17(1):44. doi: 10.1186/s13041-024-01118-1.
24. Yoon JH, Hwang J, Son SU, et al. How can insulin resistance cause Alzheimer's disease? *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 9;24(4):3506. doi: 10.3390/ijms24043506.
25. Fazio S, Affuso F, Cesaro A, Tibullo L, Fazio V, Calabrò P. Insulin resistance/hyperinsulinemia as an independent risk factor that has been overlooked for too long. *Biomedicines.* 2024 Jun 26;12(7):1417. doi: 10.3390/biomedicines12071417.
26. Berlanga-Acosta J, Guillén-Nieto G, Rodríguez-Rodríguez N, et al. Insulin resistance at the crossroad of alzheimer disease pathology: A review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Nov 5;11:560375. doi: 10.3389/fendo.2020.560375.
27. Lei R, Chen S, Li W. Advances in the study of the correlation between insulin resistance and infertility. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jan 26;15:1288326. doi: 10.3389/fendo.2024.1288326.
28. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar 28;14:1149239. doi: 10.3389/fendo.2023.1149239.
29. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022 Jan 11;55(1):31-55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013.
30. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariante CM, Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:901-909. doi: 10.1016/j.bbi.2020.02.010.
31. Sen ZD, Danyeli LV, Woelfer M, et al. Linking atypical depression and insulin resistance-related disorders via low-grade chronic inflammation: Integrating the phenotypic, molecular and neuroanatomical dimensions. *Brain Behav Immun.* 2021 Mar;93:335-352. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.020.

32. Yu Y, Hu G, Yang X, et al. Effect of post-traumatic stress disorder on type 2 diabetes and the mediated effect of obesity: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Sep 5;15:1375068. doi: 10.3389/fendo.2024.1375068.
33. Moradi Y, Albatineh AN, Mahmoodi H, Gheshlagh RG. The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021 Mar 2;7(1):4. doi: 10.1186/s40842-021-00117-8.
34. Correia AS, Cardoso A, Vale N. Oxidative stress in depression: The link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Feb 13;12(2):470. doi: 10.3390/antiox12020470.
35. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал*. 2022;18(1):57-69. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146.
36. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2499-2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.
37. Maydych V. The interplay between stress, inflammation, and emotional attention: Relevance for depression. *Front Neurosci*. 2019 Apr 24;13:384. doi: 10.3389/fnins.2019.00384.
38. Mehdi S, Wani SUD, Krishna KL, Kinattungal N, Roohi TF. A review on linking stress, depression, and insulin resistance via low-grade chronic inflammation. *Biochem Biophys Rep*. 2023 Nov 1;36:101571. doi: 10.1016/j.bbrep.2023.101571.
39. Mbiydzennyuy NE, Qulu LA. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. *Metab Brain Dis*. 2024 Dec;39(8):1613-1636. doi: 10.1007/s11011-024-01393-w.
40. Penninx BWJH, Lamers F, Jansen R, et al. Immuno-metabolic depression: from concept to implementation. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Dec 18;48:101166. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101166.
41. Zhao Y, Yang L, Sahakian BJ, et al. The brain structure, immunometabolic and genetic mechanisms underlying the association between lifestyle and depression. *Nat. Mental Health*. 2023;1:736-750. doi: 10.1038/s44220-023-00120-1.
42. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023 Oct;22(3):394-412. doi: 10.1002/wps.21120.
43. Zhang W, Xiao D, Mao Q, Xia H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Jul 12;8(1):267. doi: 10.1038/s41392-023-01486-5.
44. Demori I, Grasselli E. The role of the stress response in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A psychoneuroendocrineimmunology-based perspective. *Nutrients*. 2023 Feb 3;15(3):795. doi: 10.3390/nu15030795.
45. Muro P, Zhang L, Li S, et al. The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jul 15;15:1390351. doi: 10.3389/fendo.2024.1390351.
46. Escobar AP, Bonansco C, Cruz G, Dagnino-Subiabre A, et al. Central and peripheral inflammation: A common factor causing addictive and neurological disorders and aging-related pathologies. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 13;24(12):10083. doi: 10.3390/ijms241210083.
47. Chiesa ST, Charakida M, Georgiopoulos G, et al. Glycoprotein acetyls: A novel inflammatory biomarker of early cardiovascular risk in the young. *J Am Heart Assoc*. 2022 Feb 15;11(4):e024380. doi: 10.1161/JAHA.121.024380.
48. Bays HE, Kulkarni A, German C, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors — 2022. *Am J Prev Cardiol*. 2022 Apr 6;10:100342. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100342.
49. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
50. Stylianou KS, Fulgoni VL, Jolliet O. Publisher correction: small-targeted changes can yield substantial gains for human health and the environment. *Nat Food*. 2021;2:743. doi: 10.1038/s43016-021-00373-y.
51. Kim Y, Roberts AL, Rimm EB, et al. Posttraumatic stress disorder and changes in diet quality over 20 years among US women. *Psychol Med*. 2021 Jan;51(2):310-319. doi: 10.1017/S0033291719003246.
52. Wang R, Zeng Y, Xu J, He M. Thiamine use is associated with better outcomes for traumatic brain injury patients. *Front Nutr*. 2024 Jul 5;11:1362817. doi: 10.3389/fnut.2024.1362817.
53. Bekdash RA. Epigenetics, Nutrition, and the brain: Improving mental health through diet. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 4;25(7):4036. doi: 10.3390/ijms25074036.
54. Zhu Y, Ying T, Xu M, et al. Joint B vitamin intake and type 2 diabetes risk: The mediating role of inflammation in a prospective Shanghai cohort. *Nutrients*. 2024 Jun 16;16(12):1901. doi: 10.3390/nu16121901.
55. Ekundayo BE, Adewale OB, Obafemi BA, Afolabi OB, Obafemi TO. Management of Alzheimer's disease and related neurotoxic pathologies: Role of thiamine, pyridoxine and cobalamin. *Eur J Pharmacol*. 2024 Nov 5;982:176958. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176958.
56. Hrubša M, Siatka T, Nejmanová I, et al., On behalf of the Oeonom. Biological properties of vitamins of the B-complex, part 1: Vitamins B1, B2, B3, and B5. *Nutrients*. 2022 Jan 22;14(3):484. doi: 10.3390/nu14030484.
57. Neto A, Fernandes A, Barateiro A. The complex relationship between obesity and neurodegenerative diseases: an updated review. *Front Cell Neurosci*. 2023 Nov 9;17:1294420. doi: 10.3389/fncel.2023.1294420.
58. Mrowicka M, Mrowicki J, Dragan G, Majsterek I. The importance of thiamine (vitamin B1) in humans. *Biosci Rep*. 2023 Oct 31;43(10):BSR20230374. doi: 10.1042/BSR20230374.
59. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on safety profiles of vitamins B1, B6, and B12: A narrative review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Dec 22;16:1275-1288. doi: 10.2147/TCRM.S274122.
60. Eshak ES, Arafa AE. Thiamine deficiency and cardiovascular disorders. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:965-972. doi: 10.1016/j.numecd.2018.06.013.
61. Lewis MJ. Alcoholism and nutrition: A review of vitamin supplementation and treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020 Mar;23(2):138-144. doi: 10.1097/MCO.0000000000000622.
62. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Ezetimibe and diabetes mellitus: a new strategy for lowering cholesterol. *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал*. 2022;18(5):63-75. doi: 10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190.
63. Wen H, Niu X, Zhao R, et al. Association of vitamin B1 with cardiovascular diseases, all-cause and cardiovascular mortality in US adults. *Front Nutr*. 2023;10:1175961. doi: 10.3389/fnut.2023.1175961.

64. Kareem O, Nisar S, Tanvir M, Muzaffer U, Bader GN. Thiamine deficiency in pregnancy and lactation: implications and present perspectives. *Front Nutr.* 2023 Apr 20;10:1080611. doi: 10.3389/fnut.2023.1080611.
65. Marrs C, Lonsdale D. Hiding in plain sight: modern thiamine deficiency. *Cells.* 2021 Sep 29;10(10):2595. doi: 10.3390/cells10102595.
66. Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, et al. Thiamine deficiency disorders: A clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1498:9-28. doi: 10.1111/nyas.14536.
67. Duc HN, Oh H, Yoon IM, Kim MS. Association between levels of thiamine intake, diabetes, cardiovascular diseases and depression in Korea: a national cross-sectional study. *J Nutr Sci.* 2021;10:e31. doi: 10.1017/jns.2021.23.
68. Nguyen HD, Oh H, Kim MS. An increased intake of thiamine diminishes the risk of metabolic syndrome in the Korean population with various comorbidities. *Diabetes Metab Syndr.* 2022 Mar;16(3):102443. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102443.
69. Nga NTT, Quang DD. Unraveling the antioxidant potential of thiamine: thermochemical and kinetics studies in aqueous phase using DFT. *VJCH.* 2019;57(4):485-490. doi: 10.1002/vjch.201900081.
70. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Recent Advances in the Treatment of Neuropathies in Type 2 Diabetes Mellitus patients: Focus on Benfotiamine (review and own data). In: Berhardt LV, editor. *Advances in Medicine and Biology.* New York, NY: Nova Science Publishers; 2020. P. 1-80.
71. Riyapa D, Rinchai D, Muangsombut V, et al. Transketolase and vitamin B₁ influence on ROS-dependent neutrophil extracellular traps (NETs) formation. *PLoS One.* 2019 Aug 15;14(8):e0221016. doi: 10.1371/journal.pone.0221016.
72. Hirata SI, Sawane K, Adachi J, et al. Vitamin B₁ supports the differentiation of T Cells through TGF- β superfamily production in thymic stromal cells. *iScience.* 2020 Jul 31;23(9):101426. doi: 10.1016/j.isci.2020.101426.
73. Mikkelsen K, Apostolopoulos V. Vitamin B₁, B₂, B₃, B₅, and B₆ and the Immune System. In: Mahmoudi M, Rezaei N, editors. *Nutrition and Immunity.* Berlin/Heidelberg: Springer Nature Switzerland AG; 2019. P. 115-125. doi: 10.1007/978-3-030-16073-9_7.
74. Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B Vitamins and their role in immune regulation and cancer. *Nutrients.* 2020 Nov 4;12(11):3380. doi: 10.3390/nu12113380.
75. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of Circadian Rhythms of Heart Rate Variability, Arterial Stiffness and Outpatient Monitoring of Blood Pressure in Diabetes Mellitus: Data, Mechanisms and Consequences. In: Sinha RP, editors. *Circadian Rhythms and Their Importance.* New York, NY: Nova Science Publishers; 2022. P. 279-341. doi: 10.52305/GXME8274.
76. Qian S, Wei Z, Yang W, Huang J, Yang Y, Wang J. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Front Oncol.* 2022 Oct 12;12:985363. doi: 10.3389/fonc.2022.985363.
77. Rebelos E, Anastasiou IA, Tentolouris A, Papanas N, Jude E. What is new on diabetic neuropathy? Insights from the 2023 ADA and EASD conferences. *Int J Low Extrem Wounds.* 2024 Feb 28;15347346241233938. doi: 10.1177/15347346241233938.
78. 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, NY: Nova Science Publishers; 2017. P. 79-154.
79. Muley A, Fernandez R, Green H, Muley P. Effect of thiamine supplementation on glycaemic outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022 Aug 25;12(8):e059834. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059834.
80. Božić MM, Milenković M, Pavlović DM, Stamenković M, Pavlović AM. Vitamin B₁, eye and brain. *Srp Celok Lek.* 2022 Mar-Apr;150(3-4):233-237. doi: 10.2298/SARH210929019B.
81. 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.
82. Sheng L, Cao W, Lin P, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of benfotiamine in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther.* 2021 Mar 9;15:1101-1110. doi: 10.2147/DDDT.S296197.
83. Sambon M, Gorlova A, Demelenne A, et al. Dibenzoylthiamine has powerful antioxidant and anti-inflammatory properties in cultured cells and in mouse models of stress and neurodegeneration. *Biomedicines.* 2020 Sep 18;8(9):361. doi: 10.3390/biomedicines8090361.
84. Coles CA, Woodman KG, Gibbs EM, Crosbie RH, White JD, Lamandé SR. Benfotiamine improves dystrophic pathology and exercise capacity in MDX mice by reducing inflammation and fibrosis. *Hum Mol Genet.* 2024 Jul 22;33(15):1339-1355. doi: 10.1093/hmg/ddae066.
85. Beltramo E, Mazzeo A, Porta M. Thiamine and diabetes: back to the future? *Acta Diabetol.* 2021 Nov;58(11):1433-1439. doi: 10.1007/s00592-021-01752-4.
86. Ziegler D, Reiners K, Strom A, Obeid R. Association between diabetes and thiamine status — A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2023 Jul;144:155565. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155565.
87. Cassiano LMG, Oliveira MS, Pioline J, Salim ACM, Coimbra RS. Neuroinflammation regulates the balance between hippocampal neuron death and neurogenesis in an ex vivo model of thiamine deficiency. *J Neuroinflammation.* 2022 Nov 14;19(1):272. doi: 10.1186/s12974-022-02624-6.
88. Božić 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.
89. Moraes RCM, Singulani MP, Gonçalves AC, Portari GV, Torráo ADS. Oral benfotiamine reverts cognitive deficit and increase thiamine diphosphate levels in the brain of a rat model of neurodegeneration. *Exp Gerontol.* 2020 Nov;141:111097. doi: 10.1016/j.exger.2020.111097.
90. 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.
91. Bettendorff L. Synthetic thioesters of thiamine: promising tools for slowing progression of neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 10;24(14):11296. doi: 10.3390/ijms241411296.
92. Pan D, Xu L, Guo M. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 17;13:973058. doi: 10.3389/fendo.2022.973058.
93. Qin P, He C, Ye P, Li Q, Cai C, Li Y. PKC δ regulates the vascular biology in diabetic atherosclerosis. *Cell Commun Signal.* 2023 Nov 16;21(1):330. doi: 10.1186/s12964-023-01361-4.
94. Lemche E, Killick R, Mitchell J, Caton PW, Choudhary P, Howard JK. Molecular mechanisms linking type 2 diabetes mellitus

and late-onset Alzheimer's disease: A systematic review and qualitative meta-analysis. *Neurobiol Dis.* 2024 Jun 15;196:106485. doi: 10.1016/j.nbd.2024.106485.

95. Hansen GE, Gibson GE. The α -ketoglutarate dehydrogenase complex as a hub of plasticity in neurodegeneration and regeneration. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 17;23(20):12403. doi: 10.3390/ijms232012403.

96. Gibson GE, Feldman HH, Zhang S, Flowers SA, Luchsinger JA. Pharmacological thiamine levels as a therapeutic approach in Alzheimer's disease. *Front Med.* 2022;9:1033272. doi: 10.3389/fmed.2022.1033272.

97. Gibson GE, Luchsinger JA, Cirio R, et al. Benfotiamine and cognitive decline in Alzheimer's disease: Results of a randomized placebo-controlled phase iia clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(3):989-1010. doi: 10.3233/JAD-200896.

98. Tapias V, Jainuddin S, Ahuja M, et al. Benfotiamine treatment activates the Nrf2/ARE pathway and is neuroprotective in a transgenic mouse model of tauopathy. *Hum Mol Genet.* 2018 Aug 15;27(16):2874-2892. doi: 10.1093/hmg/ddy201.

99. Pan X, Chen Z, Fei G, et al. Long-term cognitive improvement after benfotiamine administration in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2016 Dec;32(6):591-596. doi: 10.1007/s12264-016-0067-0.

100. Lee T, Lee H. Shared blood transcriptomic signatures between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Biomedicines.* 2021 Jan 4;9(1):34. doi: 10.3390/biomedicines9010034.

101. Djedovic N, Božić I, Miljković Đ, Lavrња I. Benfotiamine reduces dendritic cell inflammatory potency. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(7):1344-1351. doi: 10.2174/1871530320999200905114135.

102. Milosevic K, Stevanovic I, Bozic ID, et al. Agmatine mitigates inflammation-related oxidative stress in BV-2 cells by inducing a pre-adaptive response. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 24;23(7):3561. doi: 10.3390/ijms23073561.

103. Stürban OA, Zeller-Stefan H, Schumacher J, et al. Treatment with benfotiamine in patients with diabetic sensorimotor poly-

neuropathy: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group pilot study over 12 months. *J Diabetes Complications.* 2020 Dec;34(12):107757. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107757.

104. Ziegler D, Papanas N, Schnell O, et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig.* 2021 Apr;12(4):464-475. doi: 10.1111/jdi.13401.

105. Bönhof GJ, Sipola G, Strom A, et al. D. BOND study: a randomised double-blind, placebo-controlled trial over 12 months to assess the effects of benfotiamine on morphometric, neurophysiological and clinical measures in patients with type 2 diabetes with symptomatic polyneuropathy. *BMJ Open.* 2022 Feb 3;12(2):e057142. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057142.

106. Vatsalya V, Li F, Frimodig J, Gala KS, et al. Repurposing treatment of Wernicke-Korsakoff syndrome for Th-17 cell immune storm syndrome and neurological symptoms in COVID-19: thiamine efficacy and safety, in-vitro evidence and pharmacokinetic profile. *Front Pharmacol.* 2021 Mar 2;11:598128. doi: 10.3389/fphar.2020.598128.

107. Safavi M, Hosseini-Sharifabad A, Seyed-Yousefi Y, Rabani M. Protective effects of citicoline and benfotiamine each alone and in combination on streptozotocin-induced memory impairment in mice. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020 Feb 29;18(1):81-92. doi: 10.9758/cpn.2020.18.1.81.

108. Starling-Soares B, Carrera-Bastos P, Bettendorff L. Role of the synthetic B1 vitamin sulbutiamine on health. *J Nutr Metab.* 2020 Apr 20;2020:9349063. doi: 10.1155/2020/9349063.

109. Putnam EE, Goodman AL. B vitamin acquisition by gut commensal bacteria. *PLoS Pathog.* 2020 Jan 23;16(1):e1008208. doi: 10.1371/journal.ppat.1008208.

110. Charitos IA, Inchingolo AM, Ferrante L, et al. The gut microbiota's role in neurological, psychiatric, and neurodevelopmental disorders. *Nutrients.* 2024 Dec 22;16(24):4404. doi: 10.3390/nu16244404.

Отримано/Received 06.01.2025

Рецензовано/Revised 10.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 18.02.2025

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>

Orest Chemerys, MD, PhD, DSc, Professor, Rector of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-8550-6980>

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department for the Prevention and Treatment of Diabetes and its Complications, Ukrainian Research and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

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. V.A. Serhiyenko — concept and design, text writing, editing; O.M. Chemerys — concept, writing the text, editing; V.I. Pankiv — literature analysis, editing; A.A. Serhiyenko — literature analysis, text writing, editing.

V.A. Serhiyenko¹, O.M. Chemerys¹, V.I. Pankiv², A.A. Serhiyenko¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Ukrainian Research and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, diabetic distress, and vitamin B₁/benfotiamine

Abstract. A person with post-traumatic stress disorder (PTSD) is more likely to develop metabolic syndrome (MetS), depression, and diabetic distress. It also raises the risk of cardiometabolic and neurodegenerative diseases (NDD). At the same time, type 2 diabetes mellitus and MetS can also cause the development

of core neurosis-like and psychiatric symptoms characteristic of PTSD. Chronic stress is associated with cardiovascular diseases, type 2 diabetes, and NDD. More and more people think that mitochondrial dysfunction, peripheral/central chronic low-grade inflammation (CLGI), and oxidative stress are the main causes of

these diseases. Pathophysiological processes link them together. To make things better for these patients, interventions that aim to control CLGI and oxidative stress may be better, following the ideas of precision medicine. Deficiency of certain biofactors, in particular, vitamin B₁, is associated with an increased risk of MetS, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and NDD. Targeted effects on CLGI, oxidative stress, and mitochondrial metabolism disorders suggest that the use of antioxidants, particularly vitamin B₁/benfotiamine (BFT), may have a positive effect not only on the course of comorbid diseases but also on the main manifestations of PTSD. Exogenous vitamin B₁, or BFT, corrects thiamine status disorders. BFT exhibits potent effects in animal models of NDD, stress-induced anxiety, aggression, and depression. Thus, BFT can be considered a potentially safe and cost-effective drug for the treatment of many central nervous system diseases. Despite its positive aspects, the therapeutic potential of BFT remains limited, as beneficial effects require high doses over a long period of time. Dibenzoylthiamine, a lipophilic form of BFT, has been

shown to have anti-inflammatory and antioxidant effects at much lower doses than BFT, both in vitro and in vivo. However, more preclinical and clinical studies are needed to be sure of the clinical viability and therapeutic potential of BFT and dibenzoylthiamine. This review pays extra attention to the analysis of the features of the biological role of vitamin B₁, the mechanism of BFT action, especially its impact on glucose metabolism and mitochondrial function, the state of neuroinflammation, and how dibenzoylthiamine can protect neurons. We conducted the search in Scopus, Science Direct (from Elsevier), PubMed, and the MEDLINE databases. The keywords used were “thiamine”, “benfotiamine”, “dibenzoylthiamine”, “post-traumatic stress disorder”, “metabolic syndrome”, “diabetic distress”, and “diabetes mellitus”. We conducted a manual search for the bibliography of publications to pinpoint research results that eluded online search.

Keywords: thiamine; benfotiamine; dibenzoylthiamine; post-traumatic stress disorder; metabolic syndrome; diabetic distress; diabetes mellitus; literature review

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ТОПІЧНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"



Топічна діагностика — альфа і омега неврологічної науки, це універсальний ключ до успішної роботи кожного фахівця у цій надскладній галузі знань.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Як ПОЛЕГШИТИ ЗАПАМОРОЧЕННЯ?

- різної етіології
- з 1-го тижня лікування^{1, 2}
- одним препаратом



Подвійна
дія проти
запаморо-
чення^{1,2,3}

АРЛЕВЕРТ® продемонстрував швидше зменшення симптомів запаморочення порівняно з бетагістином, цинаризином або дименгідринатом у пацієнтів з центральним або периферичним запамороченням^{1, 2}

Інформація про рецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування.

Скорочена інформація про лікарський засіб Арлеверт®, РП № UA/14331/01/01

Склад. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції на компоненти препарату, тяжкі порушення функції нирок та печінки, закритокутова глаукома, судими, підозра на підвищений внутрішньочерепний тиск, алкоголізм, затримка сечовипускання; період вагітності та годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу після їжі. Тривалість застосування – до 4 тижнів. Більш тривале лікування на розсуд лікаря. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль у животі та ін.

Виробник. Хенніг Арцнаймітель ГмбХ & Ко КГ, Німеччина.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88.

1. Scholtz AW, Hahn A, Stefflova B, et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. Clin Drug Investig. 2019;39(11):1045-1056. doi: 10.1007/s40261-019-00858-6.

2. Hahn A et al. Comparison of cinnarizine/dimenhydrinate fixed combination with the respective monotherapies for vertigo of various origins: a randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study. Clin Drug Investig. 2011;31(6):371-383. doi: 10.2165/11588920-000000000-00000.

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Арлеверт®, РП № UA/14331/01/01.
UA_ARL-06-2024_V1_press, останнє оновлення 04.11.2024.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**