

МОВНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСІ ІЗ ЦЕРЕБРОЛІЗИНОМ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ ПАЦІЄНТА З НЕФЛЮЕНТНОЮ АФАЗІЄЮ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ: РАНДОМІЗОВАНЕ ПІЛОТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ESCAS

ВСТУП

Афазія є одним з найбільш інвалідизуючих наслідків ішемічного інсульту. Вона не тільки впливає на здатність людини до спілкування, але й має серйозні наслідки щодо якості життя, самооцінки та соціальних взаємодій. Постінсультна афазія може проявлятися в різних формах — від труднощів з пошуком слів до повної втрати мовлення, розуміння, читання або письма.

Мовна й логопедична терапія (МЛТ) залишається золотим стандартом реабілітації пацієнтів з афазією. Користь МЛТ у поліпшенні цього відновлення й забезпеченні довготривалого покращення добре задокументована. Однак ступінь відновлення варіює, і приблизно одна третина пацієнтів, які перенесли інсульт, продовжують жити з хронічною афазією. Така варіабельність підкреслює необхідність додаткових методів лікування, які можуть посилити ефекти МЛТ і дати надію тим, хто має стійкі розлади мовлення.

Церебролізін, біологічний препарат, що складається з низькомолекулярних пептидів і амінокислот, було досліджено завдяки його перспективним нейропротекторним і нейротрофічним властивостям.

Аналіз наукової літератури виявив значний дефіцит досліджень, які безпосередньо вивчали роль Церебролізіну в лікуванні афазії. Клінічне дослідження ESCAS (Ефективність і безпека Церебролізіну в лікуванні афазії після гострого ішемічного інсульту) було розроблено для заповнення цієї прогалини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження ESCAS було проспективним рандомізованим подвійним сліпим академічним дослідженням, спрямованим на оцінку ефективності й безпеки Церебролізіну в комбінації з логопедичною терапією порівняно з плацебо (фізіологічний розчин) у комбінації з логопедичною терапією для лікування нефлюентної афазії після гострого ішемічного інсульту.

Критерії включення в дослідження:

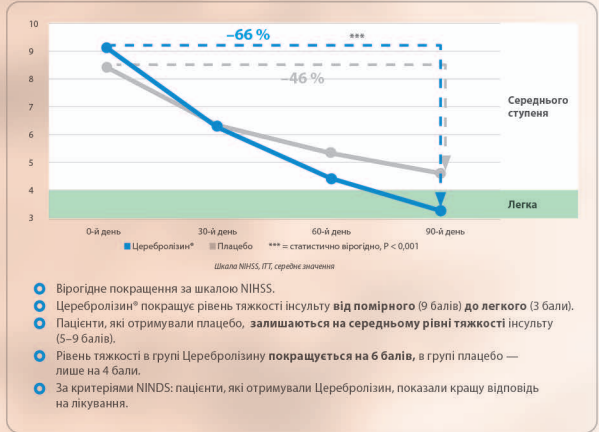
• радіологічне (комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія) та клінічне підтвердження гострого ішемічного інсульту в зоні лівої середньої мозкової артерії;

- наявність нефлюентної афазії;
- включення в дослідження між 3-м і 5-м днем після інсульту;
- праворукість;
- щоденне використання румунської мови як рідної;
- підписання інформованої згоди.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність в анамнезі симптомного ішемічного або геморагічного інсульту;
- тяжкі порушення розуміння, які можуть ускладнити сприйняття інформованої згоди або інструкцій, наприклад флюентна афазія (афазія Верніке) або глобальна афазія;
- наявність в анамнезі епілепсії або електроенцефалографічно підтверджених епілептичних розрядів;
- тяжка хронічна ниркова або печінкова недостатність, що визначається рівнем аспартатамінотрансферази (AST) або аланінамінотрансферази (ALT) в чотири рази більше від норми або рівнем креатиніну > 4 мг/дл;
- наявність небезпечних для життя захворювань;
- необоротні порушення слуху або зору, які можуть ускладнити обстеження;
- наявність нейродегенеративних або психіатричних захворювань.

Краща відповідь у пацієнтів з афазією, які отримували Церебролізін®



Учасники проходили лікування за структурованою схемою: отримували внутрішньовенну інфузію 30 мл Церебролізіну (розведеного у фізіологічному розчині, загальний об'єм 250 мл) або фізіологічного розчину (250 мл), а також їм проводилися сеанси логопедичної терапії тривалістю одну годину на день протягом 10 днів із 2-тижневими інтервалами, що становило загалом 3 цикли лікування протягом періодів з 1-го по 14-й день дослідження, з 29-го по 42-й і з 57-го по 70-й день. Загальний обсяг МЛТ для обох груп становив 30 годин.

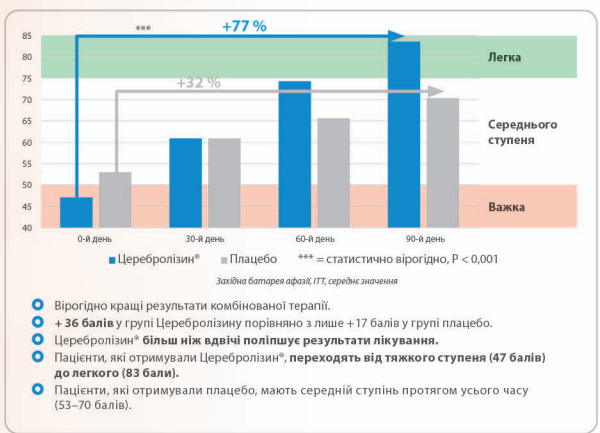
РЕЗУЛЬТАТИ

Із 132 залучених пацієнтів 123 були включені в аналіз як популяція «намір лікувати», а 120 — як популяція «за протоколом». Загалом обидві групи продемонстрували поліпшення на наступних візитах порівняно з вихідними показниками за шкалою Western Aphasia Battery і NIHSS. У групі, що отримувала Церебролізін, поліпшення за шкалою Western Aphasia Battery було більш вірогідним ($P < 0,001$) порівняно з групою плацебо. У групі Церебролізіну також було зафіксовано вірогідно більш виражене зниження балів за шкалою NIHSS порівняно з групою плацебо ($P < 0,001$). Аналіз безпеки не виявив суттєвих проблем (кількість пацієнтів з побічними ефектами: $P = 0,105$, кількість побічних ефектів на одного пацієнта: $P = 0,134$). Крім того, у групі Церебролізіну спостерігалися кращі результати щодо відновлення функціональної незалежності (за індексом Бартел) і тенденція до зниження рівня інвалідності (за модифікованою шкалою Ренкіна) порівняно з групою плацебо.

Критерії лікування та оцінки результатів

Курс №1: протягом 10 днів Церебролізіну® 30 мл + мовна терапія, у період між 1-м та 14-м днем.	Курс №2: протягом 10 днів Церебролізіну® 30 мл + мовна терапія, у період між 29-м та 42-м днем.	Курс №3: протягом 10 днів Церебролізіну® 30 мл + мовна терапія, у період між 57-м та 70-м днем.	Кінцева точка
Інсульт 0-й день	1-й візит 3-5-й день після інсульту – початкова оцінка, 9-й день дослідження	2-й візит 30-й день +/- 3	3-й візит 60-й день +/- 3
Первинний результат Західна батарея афазії	Первинний результат Західна батарея афазії	Первинний результат Західна батарея афазії	Первинний результат Західна батарея афазії
Вторинні результати Шкала NIHSS	Вторинні результати Шкала NIHSS Індекс Бартел Шкала mRS Побічні явища, серйозні побічні явища	Вторинні результати Шкала NIHSS Індекс Бартел Шкала mRS Побічні явища, серйозні побічні явища	Вторинні результати Шкала NIHSS Індекс Бартел Шкала mRS Побічні явища, серйозні побічні явища

Вірогідне зменшення дефіциту при афазії



ВИСНОВКИ

Комбінація Церебролізіну та логопедичної терапії демонструє перспективний потенціал у покращенні відновлення мовних і неврологічних функцій у пацієнтів з нефлюентною афазією після інсульту. Отримані результати підкреслюють важливість додаткових методів лікування в реабілітації пацієнтів з афазією. Для повної оцінки ефективності цієї комбінації терапевтичних методів необхідні подальші дослідження на більших вибірках пацієнтів.

Список літератури та повний текст на с. 44

EVER PHARMA

ІНСУЛЬТ

ДЕМЕНЦІЯ

ЧМТ

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

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

Церебролізін® 5 мл

Церебролізін® 10 мл

Церебролізін® 20 мл

- 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

Австрійська якість.

Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебролізін®

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- und Beinparese 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-review/10-upper-extremity-interventions>. **4.** <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. **5.** Heiss W-D, Brainin M, Bornstein M, Thomalla G, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) 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) 16:11. **7.** Muresan D-F, Heiss W-D, Homberg V, Bajenaru O, Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARAS) 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 randomised 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 Церебролізін® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати.** Код АТХ M06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичне 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 Церебролізін® відзначаються рідко (> 1/10000 < 1/1000) або мають подвійний випадки (< 1/10000). При дуже рідко введених можливих запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення. Безпосередньо впливає на нейрональний і синапсический пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.л. МОЗ України: № 1А/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, № 2, 2025

Baclofen

Баклофен-КВ

Перший Український Баклофен

Симптоматичне
лікування
спастичних
станів



КИЇВСЬКИЙ
ВІТАМІННИЙ
ЗАВОД

РП МОЗ України № UA/20690/01/01, № UA/20690/01/02 від 13.12.2024.

Перед використанням ознайомтесь з повною інструкцією до препарату!
ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЦЕЙ ПРЕПАРАТ ДОСТУПНА ЗА QR-КОДОМ
Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



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, № 2, 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, № 2, 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_ilijna@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.*

*Реєстрація: 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 x 84/8. Ум. друк. арк. 12,32.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2025-inj-152.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»)

Тел. +38 (067) 325-10-26

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

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128

від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор

Марина Анатоліївна ТРІЩИНСЬКА

(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Копчак О.О. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Міщенко Т.С. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрич Т.І. (Львів, Україна)

Орос М.М. (Ужгород, Україна)

Паєнок А.В. (Львів, Україна)

Пилипенко М.М. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Смоланка В.І. (Ужгород, Україна)

Стоянов О. М. (Одеса, Україна)

Ткаченко О.В. (Київ, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Шкробот С. І. (Тернопіль, Україна)

Curatolo Paolo (Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu (Cluj Napoca, Romania)

Cregg Roman (London, UK)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних назв та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та 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, № 2, 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 DrugPromotion Department**
v_iliyna@ukr.net

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

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

In Ukrainian and English

Folio: 60 x 84/8. Printer's sheet 12,32.
Circulation 7 000. Order 2025-inj-152.

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 Mykhaiylo (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

*Матяш М.М., Галанта Ю.А., Рожкова І.В.,
Скоробогатова О.В., Огоренко В.В.*

Особливості оцінки якості сну
у пацієнтів із постковідним синдромом
та гострим порушенням мозкового
кровообігу за ішемічним типом
в анамнезі.....6

*Белявський С.К., Катеренчук І.П., Луценко В.І.,
Павловська М.О., Пашковський В.М.,
Трінус К.Ф., Тріщинська М.А., Павловський С.А.*

Корекція присінкових (вестибулярних)
порушень знижує підвищений
артеріальний тиск..... 12

Хаустова О.О., Асонов Д.О.

Терапія субклінічної соматизованої
тривоги: нові горизонти тривалого
контролю симптомів (на прикладі
фабомотизолу) 19

*Трінус К.Ф., Савчук О.В., Кононов О.Є.,
Стецюк Р.А., Тріщинська М.А.*

Наслідки дії вибухової хвилі
на молодих киян (студентів):
попередні дані..... 36

*Volker Homberg, Dragoş Cătălin Jianu,
Adina Stan, Ştefan Strilciuc, Vlad-Florin Chelaru,
Michał Karliński, Michael Brainin,
Wolf Dieter Heiss, Dafin F. Muresanu,
Pamela M. Enderby*

Мовна терапія в комплексі
із Церебролізином для відновлення
пацієнта з нефлюентною афазією
після гострого ішемічного інсульту:
рандомізоване пілотне дослідження
ESCAS 44

Contents

Original Researches

*M.M. Matiash, Yu.A. Galanta, I.V. Rozhkova,
O.V. Skorobogatova, V.V. Ogorenko*

Features of sleep quality
assessment in patients
with post-COVID syndrome
and a history of acute
ischemic stroke6

*S.K. Byelyavsky, I.P. Katerenchuk, V.I. Lutsenko,
M.O. Pavlovska, V.M. Pashkovskiy,
K.F. Trinus, M.A. Trishchynska, S.A. Pavlovskiy*

Vestibular function correction
decreases increased
blood pressure 12

O.O. Khaustova, D.O. Assonov

Therapy of subclinical somatized
anxiety: new horizons for long-term
symptom control (using the example
of fabomotizole)..... 19

*K.F. Trinus, O.V. Savchuk, O.Ye. Kononov,
R.A. Stetsyuk, M.A. Trishchynska*

The consequences of blast wave action
on young Kyiv residents (students):
preliminary data..... 36

*Volker Homberg, Dragoş Cătălin Jianu,
Adina Stan, Ştefan Strilciuc, Vlad-Florin Chelaru,
Michał Karliński, Michael Brainin,
Wolf Dieter Heiss, Dafin F. Muresanu,
Pamela M. Enderby*

Speech Therapy Combined
with Cerebrolysin in Enhancing
Nonfluent Aphasia Recovery
After Acute Ischemic Stroke:
ESCAS Randomized
Pilot Study 44

Лунько Т.А., Чайка Г.В., Коноваленко С.В.,
Лунько А.Т.

Якість життя хворих на ендометріоз:
у фокусі — больовий синдром
та неврологічні розлади..... 56

Михайліченко М.О., Мельник В.С.,
Галенова Т.І., Ракиша Н.Г., Вовк Т.Б.,
Кот Л.І., Савчук О.О., Остапченко Л.І.

Оцінка змін у системі гемостазу
в пацієнтів із хронічною
ішемією мозку після одужання
від COVID-19..... 65

Яремчук С.Е., Бабенко Є.А.

Визначення взаємозв'язку
між посттравматичними стресовими
розладами та синдромом
обструктивного апное сну..... 72

Вороді М.В., Петрів Т.І.,
Нехлопочин О.С., Цимбалюк В.І.

Відновлення функції сідничного нерва
після його тракційної травми
в експерименті..... 76

Практикуючому неврологу

Чистик Т.

Фармакотерапія хвороби Паркінсона:
нові можливості та перспективи..... 87

Чистик Т.

Місце баклофену в лікуванні
спастичності 93

Сіделковський О.Л., Гасюк Т.В.,
Прилепський Д.І.

Госпітальні переломи шийки стегнової
кістки у хворих старшої вікової групи
з коморбідною неврологічною
патологією 98

Лафаренко М.Я., Перкун Х.В.,
Чорнобай С.Б., Лафаренко О.-Р.В.

Грудна мієлопатія на тлі плазмоцитом:
клінічний випадок..... 103

T. Lunko, H. Chayka, S. Konovalenko,
A. Lunko

Quality of life of endometriosis patients:
focus on pain syndrome and neurological
disorders 56

M.O. Mykhailichenko, V.S. Melnyk,
T.I. Halenova, N.G. Raksha, T.B. Vovk,
L.I. Kot, O.O. Savchuk, L.I. Ostapchenko

Assessment of hemostatic changes
in patients with chronic
cerebral ischemia after recovery
from COVID-19 65

S.E. Yaremchuk, E.A. Babenko

Determining the relationship
between posttraumatic stress
disorder and obstructive sleep apnea
syndrome 72

M.V. Vorodi, T.I. Petriv,
O.S. Nekhlopchyn, V.I. Tsymbaliuk

Sciatic nerve functional recovery
after its traction injury
in an experiment 76

To Practicing Neurologist

T. Chistyuk

Pharmacotherapy of Parkinson's disease:
new opportunities and prospects 87

T. Chistyuk

The role of baclofen in the treatment
of spasticity 93

O.L. Sidelkovskyi, T.V. Hasiuk,
D.I. Prylepskiy

Hospital femoral neck fractures
in patients of the older age group
with comorbid neurological
pathology..... 98

M.Ya. Lafarenko, Kh.V. Perkun,
S.B. Chornobai, O.-R.V. Lafarenko

Thoracic myelopathy in plasmacytoma:
a case report..... 103

УДК 616.831-005.1-092

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1159>Матяш М.М.¹, Галанта Ю.А.¹, Рожкова І.В.¹, Скоробогатова О.В.¹, Огоренко В.В.²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Особливості оцінки якості сну у пацієнтів із постковідним синдромом та гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом в анамнезі

Резюме. Актуальність. Сон — це комплекс фізіологічних процесів, під час яких відновлюються ресурси організму, витрачені у період неспання. Гострі порушення мозкового кровообігу можуть супроводжуватися неврологічними та психологічними ускладненнями, особливе місце серед яких посідають порушення сну. Подібні ускладнення відмічаються і після перенесеного COVID-19. **Мета:** оцінка якості сну у хворих із постковідним синдромом, що перенесли гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі. **Матеріали та методи.** Було обстежено 137 пацієнтів (101 жінка та 36 чоловіків), які мали діагноз «гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом» в анамнезі та ознаки наявності постковідного синдрому після перенесеного COVID-19, і 80 осіб групи порівняння (40 жінок та 40 чоловіків), що мали в анамнезі аналогічний діагноз, але не були інфіковані. Віковий діапазон пацієнтів обох досліджуваних груп було обрано у межах від 35 до 65 років. Середній вік пацієнтів дослідної групи становив $50,91 \pm 10,60$ року, а групи порівняння — $53,98 \pm 9,11$ року. **Результати.** Усі учасники дослідження мали розлади сну різного рівня. Статистично значимої різниці між групами за загальним балом Пітсбурзького індексу оцінки якості сну отримано не було. Помірний розлад сну фіксувався частіше у групі порівняння та у пацієнтів, що мали легкий перебіг інфекційного захворювання. Якість сну як вкрай погану частіше оцінювали пацієнти, що перенесли COVID-19 (23 проти 15 % відповідно). А тривалість сну більше ніж 7 годин спостерігалась частіше у пацієнтів, що не були інфіковані (30 проти 24 %). **Висновки.** Тривалий COVID-19 знижує якість сну у пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт до інфекційного ураження. Збільшення частоти випадків скарг на біль у нижніх кінцівках переважно у нічний час при визначенні проблем зі сном у дослідній групі вказує на можливу участь перенесеного COVID-19 у розвитку такого ускладнення, як синдром неспокійних ніг, у пацієнтів, які не мали такого ускладнення після інсульту.

Ключові слова: COVID-19; інсульт; порушення сну

Вступ

Пандемія COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, кинула нові виклики медичній спільноті усього світу. Питанням номер один стало створення в найкоротший термін антивірусної вакцини та препарату. А питанням номер два стало подолання ускладнень інфекції як в гострий період, так і після одужання пацієнта. Одними із найбільш обговорюваних серед цих ускладнень стали психопатологічні зміни. Порушення

когнітивних функцій, депресія, тривога та розлад сну стали лідерами серед наслідків хвороби. Великий міжнародний онлайн-проект американських та англійських вчених виявив, що проблеми зі сном фіксували у 78,58 % випадків ті, хто переніс інфекцію [1]. Спочатку дійшли висновків, що карантинні обмеження, ізоляція, смерть близьких та невизначеність щодо подальшого розвитку подій впливають на когнітивну та емоційну сферу. Але проведене дослідження серед працівників

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

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

Для кореспонденції: Галанта Юрій Андріанович, аспірант та викладач кафедри загальної і медичної психології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: yuragalanta@gmail.com

For correspondence: Yurii Galanta, PhD-student, Lecturer at the Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: yuragalanta@gmail.com

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

медичної сфери, які перехворіли на COVID-19, проте не мали ізоляційних обмежень, не втратили близьких і були більш обізнані із ситуацією, показало, що зниження якості сну спостерігалось у 61 % обстежених, а 32 % скаржилися на безсоння [2]. Згодом почала з'являтися інформація про виявлення порушень зі сном у віддалений постінфекційний період. Подальше вивчення перебігу COVID-19 привело до виокремлення симптомів, що виникають після одужання пацієнта, у певний комплекс, який отримав назву «постковідний синдром», або long COVID [3]. Як визначає ВООЗ, ці симптоми виникають в осіб із ймовірною або підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 в анамнезі в середньому через 3 місяці після появи симптомів захворювання та тривають щонайменше 2 місяці. При цьому їх появу не можна пояснити альтернативним діагнозом [4]. До найчастіших проявів постковіду відносять втому, біль у м'язах, задишку та стан, який описано як «туман у голові» (brain fog), що означає проблеми з концентрацією уваги та запам'ятовуванням. Проблеми із якістю сну стали також важливим симптомом при визначенні постковідного синдрому. Основними скаргами, що висловлюють пацієнти, є безсоння, важкість засинання та часті пробудження [5]. Природа цих явищ на сьогодні не відома. Не викликає сумніву, що запальний процес, стимульований вірусом SARS-CoV-2, може хронізуватися, як це спостерігається при інших інфекційних захворюваннях [6, 7]. Дeregуляція роботи гліальних клітин унаслідок запалення та автоімунне ушкодження клітин судин або нервових клітин спотворюють нормальну комунікацію між нейронами. Отже, порушується і відповідь нервової системи на зовнішню стимуляцію. Імовірно, тривалість патологічного процесу є причиною стійкого прояву симптомів постковіду. Патогенез deregуляції сну має бути детально досліджений для визначення тактики лікування та профілактики. Інструментом оцінки якості сну є опитувальники, що дозволяють за бальною шкалою встановити ступінь та основні причини його порушення. Зараз широко використовуються такі опитувальники, як шкала сонливості Епворта (Epworth Sleepiness Scale), яка дає змогу виміряти рівень денної сонливості, шкала оцінки суб'єктивних характеристик сну Шпігеля (Spiegel Scale of Subjective Characteristics), що складається із 6 загальних запитань, на які відповідає сам пацієнт; Афіньська шкала безсоння (Athens Insomnia Scale) складається з 8 запитань, з яких 3 останні стосуються денного неспання. Найбільш докладно проблеми із сном описує Пітсбурзький індекс якості сну (Pittsburg Sleep Quality Index), що складається з 7 питань, розбитих на 19 пунктів, які стосуються спостережень пацієнта за місяць. Отримані дані суб'єктивно оцінюють проблеми зі сном. Об'єктивну оцінку можуть дати лише інструментальні дослідження, що проводяться під час сну пацієнта. Але попередній психоаналіз дозволяє визначитися із станом проблеми та зорієнтуватися щодо подальшої тактики лікування.

Проблеми зі сном у хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу є частим симптомом ускладнень

хвороби. Безсоння, синдром обструктивного апное сну, синдром періодичних рухів кінцівок уві сні (синдром неспокійних ніг, СНН), денна сонливість, гіперсомнія виникають у гострий період захворювання та можуть тривати доволі довго після одужання [8, 9]. Причиною цих розладів може бути порушення забезпечення киснем уражених ділянок мозку, циркулююче запалення, deregуляція синтезу мелатоніну, мітохондріальна дисфункція та багато інших патологічних процесів [10, 11]. Не останню роль відіграє і психоемоційний стан пацієнта після перенесеного захворювання. А додаткове навантаження інфекційним ураженням може поглибити уже існуючі розлади.

Мета: оцінка структури сну у хворих, які мають гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі та перенесли COVID-19 і демонструють ознаки постковідного синдрому.

Матеріали та методи

Дослідження було схвалене комісією з питань біомедичної етики НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 3 від 12.03.2021) та Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» і проведене за письмовою згодою всіх учасників відповідно до принципів, визначених Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальною декларацією про біоетику та права людини» (ЮНЕСКО).

Було обстежено 137 пацієнтів (101 жінка та 36 чоловіків), які мали діагноз «гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом» в анамнезі та ознаки наявності постковідного синдрому після перенесеного COVID-19, та 80 осіб групи порівняння (40 жінок і 40 чоловіків), що мали в анамнезі аналогічний діагноз, але не були інфіковані. Віковий діапазон пацієнтів обох досліджуваних груп було обрано у межах від 35 до 65 років. Середній вік пацієнтів дослідної групи становив $50,91 \pm 10,60$ року, а групи порівняння — $53,98 \pm 9,11$ року.

Постковідний синдром діагностували за наявності виснажливої втоми, затуманення свідомості, болю у м'язах, слабкості та тривалої депресії.

Давність перенесеного інсульту була за межами відновлювального періоду.

Пацієнти дослідної групи були розділені за терміном тривалості постковіду до 3 місяців, від 3 до 6 місяців і від 6 до 12 місяців, а також за ступенем тяжкості перенесеного захворювання (легкий, середній та тяжкий). Пацієнти з легким перебігом захворювання мали температуру нижче за 38°C , кашель, слабкість, нежить, зниження або відсутність смаку та нюху. До середнього ступеня тяжкості захворювання відносили осіб, що мали температуру вище за 38°C , сатурацію від 93 до 95 %, невеликі зміни на КТ легень та збільшення С-реактивного білка (> 10 мг/мл). Тяжкий ступінь характеризувався температурою вище за 38°C , частотою дихальних рухів понад 30 на хвилину, значними змінами на КТ, сатурацією нижче від 93 %, сплутаною свідомістю.

Оцінку розладу сну проводили за допомогою Пітсбурзького індексу якості сну [12]. Компоненти шкали оцінювали таким чином:

1. Суб'єктивна оцінка сну: 0 балів — дуже добре; 1 бал — досить добре; 2 бали — досить погано; 3 бали — дуже погано.

2. Час засинання та як часто за тиждень:

А) 0 балів — ≤ 15 хвилин; 1 бал — 16–30 хвилин; 2 бали — 31–60 хвилин; 3 бали — ≥ 60 хвилин;

В) 0 балів — жодного разу за тиждень; 1 бал — менше ніж 1 раз за тиждень; 2 бали — 1 або 2 рази за тиждень; 3 бали — 3 та більше рази за тиждень.

Підсумковий бал А+В: 0 балів — сума 0; 1 бал — сума 1–2; 2 бали — сума 3–4; 3 бали — сума 5–6.

3. Тривалість сну: 0 балів — > 7 годин; 1 бал — 6–7 годин; 2 бали — 5–6 годин; 3 бали — < 5 годин.

4. Ефективність сну: час сну/час у ліжку × 100 %.

0 балів — 85 %; 1 бал — 75–84 %; 2 бали — 65–74 %; 3 бали — < 65 %.

5. Проблеми зі сном. Для кожного запитання застосовується бальна оцінка: 0 балів — жодного разу за тиждень; 1 бал — менше ніж 1 раз за тиждень; 2 бали — 1 або 2 рази за тиждень; 3 бали — 3 та більше рази за тиждень.

Сума балів за кожну відповідь дає підсумковий бал: 0 балів — 0; 1 бал — 1–9 балів; 2 бали — 10–18 балів; 3 бали — 19–27 балів.

6. Вживання снодійного: 0 балів — жодного разу за тиждень; 1 бал — менше ніж 1 раз за тиждень; 2 бали — 1 або 2 рази за тиждень; 3 бали — 3 та більше рази за тиждень.

7. Денна дисфункція вираховується за сумою балів запитань 7 та 8 шкали.

0 балів — сума 0; 1 бал — сума 1–2; 2 бали — сума 3–4; 3 бали — сума 5–6.

У підсумку бальна оцінка варіює від 0 до 21.

Значення сумарного балу більше 6 свідчило про погіршення якості сну. Інтерпретацію результатів проводили за наступними критеріями: від 0 до 6 балів — без порушень, від 7 до 10 балів — помірне порушення, від 11 до 16 — середнє порушення, від 17 до 21 — тяжкий розлад.

Для бальної оцінки якості сну дослідної групи та групи порівняння використовували середнє значення із стандартним відхиленням ($M \pm m$). Для оцінки різниці між групами використовували U-критерій Манна — Уїтні.

Результати та обговорення

При підрахунку загального балу за Пітсбурзьким індексом результати оцінки якості сну у пацієнтів, що мали гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі та ознаки постковідного синдрому, не виявили статистично вірогідної різниці між групами ні залежно від тривалості постковідного синдрому, ні залежно від перебігу COVID-19 ($p > 0,05$) (табл. 1, 2).

Переважна кількість пацієнтів дослідної групи та групи порівняння мали помірне (42 та 51 % відповідно) та середнє (56 та 44 % відповідно) порушення. Легкий ступінь не був зафіксований в жодній з груп. Лише 2 пацієнти дослідної групи, у яких перебіг COVID-19 кваліфікувався як тяжкий, набрали 17 балів за оціночною шкалою. Також треба відмітити, що помірний розлад сну фіксувався частіше у групі порівняння та у пацієнтів, що мали легкий перебіг інфекційного захворювання. Безумовно, перенесене ішемічне ураження мозку в анамнезі, стресове навантаження, пов'язане з епідемією, соціальними проблемами та фізичними обмеженнями, вплинули на якість сну. Тому при узагальненні результатів оцінювання було неможливо отримати відповідь, чи впливає перенесене інфекційне захворювання на регуляцію сну у хворих з інсультом в анамнезі.

Таблиця 1. Бальна оцінка за Пітсбурзьким індексом якості сну пацієнтів, що мали гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, залежно від тривалості постковідного синдрому

Тривалість постковіду	Кількість пацієнтів		Бали ($M \pm m$)
	n	%	
< 3 місяці	65	48	12,95 ± 2,75
Від 3 до 6 місяців	54	39	13,65 ± 1,97
> 6 місяців	18	13	13,04 ± 2,56
Група порівняння	80	100	12,35 ± 1,89

Таблиця 2. Бальна оцінка за Пітсбурзьким індексом якості сну пацієнтів, що мали гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, залежно від ступеня тяжкості перенесеного COVID-19

Ступінь тяжкості перенесеного COVID-19	Кількість пацієнтів		Бали ($M \pm m$)
	n	%	
Легкий	58	42	12,46 ± 1,98
Середній	46	34	13,54 ± 2,32
Тяжкий	33	24	13,32 ± 2,67
Група порівняння	80	100	12,35 ± 1,89

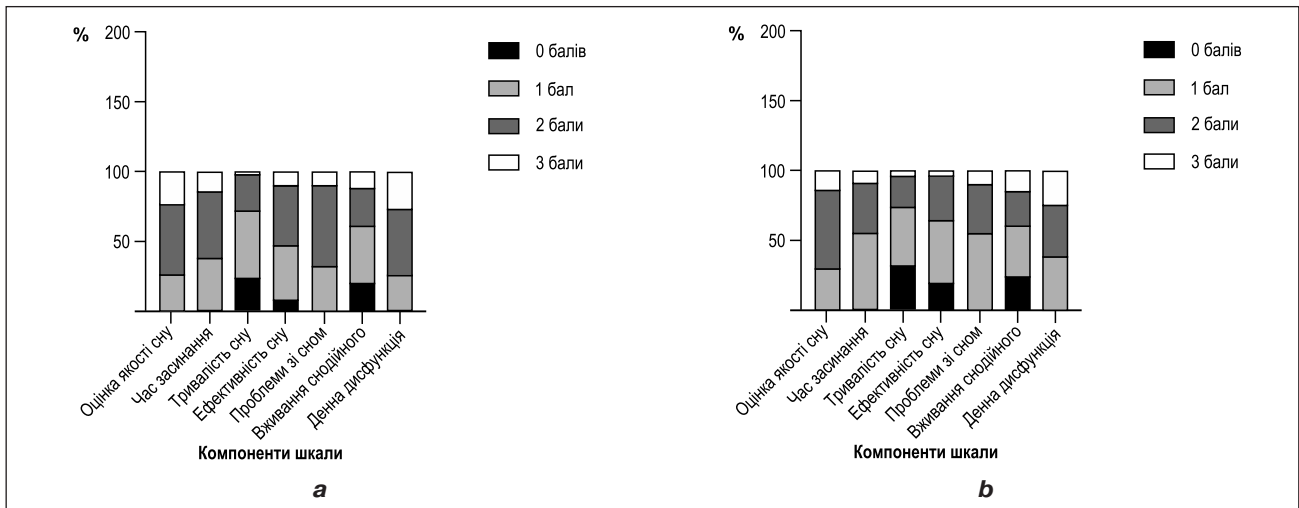


Рисунок 1. Розподіл балів у компонентах Пітсбурзького індексу якості сну: а) дослідна група пацієнтів, що мали гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі та синдром постковіду; б) група порівняння — пацієнти, що мали гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі та не хворіли на COVID-19

Але ця різниця помітна при аналізі компонентів індексу оцінки якості сну (рис. 1).

При детальному розгляді окремих компонентів шкали маємо відмітити, що якість сну як вкрай погану у дослідній групі оцінили 23 % (31 людина) пацієнтів, тоді як у групі порівняння — 15 % (12 осіб). А тривалість сну більше ніж 7 годин спостерігалась у 30 % осіб групи порівняння проти 24 % дослідної групи.

Особливо треба звернути увагу на деякі відмінності між дослідною групою та групою порівняння за окремими компонентами опитувальника. При відповіді на запитання п'ятого тесту шкали (проблеми зі сном) пацієнти дослідної групи частіше, ніж пацієнти групи порівняння, нарікали на біль, який вони відчували під час сну більше ніж 2 рази на тиждень. Таку відповідь дали 21 % (28 осіб) у групі, що хворіла на COVID-19, і 10 % (8 осіб), які не були інфіковані. Причому описані ними відчуття були подібні до симптомів синдрому неспокійних ніг. Опитані описували цей феномен як «важко знайти місце ногам», як відчуття наростаючого та зникаючого болю і необхідності зміни положення у вечірній години та вночі. Біль не давав можливості розслабитися та заснути. Безумовно, встановлення діагнозу має бути здійснене відповідно до критеріїв СНН, визначених світовою медичною спільнотою [13]. Але важливим є взяття до уваги наявності цієї проблеми. Дизестезії, що виникають під вечір або вночі, не стимульовані ніяким сенсорним подразником і які припиняються через рухи, можуть бути ускладненням після перенесеного COVID-19. Про це свідчить збільшення частоти зустрічальності таких випадків у групі хворих із постковідом. Патофізіологія СНН мультифакторна: дисфункція дофамінергічної системи, зниження рівня заліза у ЦНС, генетична схильність, дерегуляція рівня трансмітерів, імунна дисфункція та запалення. Тяжке інфекційне ураження могло стимулювати маніфестацію синдрому. Тому його своєчасне виявлення дозволить визначити

правильну стратегію лікування таких пацієнтів, що поліпшить їх сон та якість життя.

Проблема лікування порушень сну у хворих, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, полягає в обмеженнях медикаментозної терапії. Для вирішення питання дерегуляції сну таким пацієнтам не рекомендоване призначення бензодіазепіну або його аналога золпідему через ризик повторного інсульту [14]. Рекомендованими препаратами вибору є міансерин та есциталопрам [15, 16]. Але прийом цих ліків має постійно контролюватися лікарем для своєчасної реакції на зміни стану пацієнта. Безпечним снодійним вважається мелатонін. Окремі дослідження показали його протективний вплив на нейрональні та гліальні клітини в експериментальних моделях ішемічного інсульту [17]. Мелатонін (N-acetyl-5-methoxytryptamine) секретується клітинами епіфіза та потрапляє в усі клітини організму. Зараз відомо, що свій захисний потенціал він реалізує завдяки антиоксидантному ефекту, але вчені вважають, що це не єдиний механізм, який забезпечує протективні властивості мелатоніну, і продовжують вивчення інших шляхів терапевтичного впливу. Вітчизняною розробкою стало створення препарату «Сонормін», який у своєму складі містить мелатонін у поєднанні з екстрактами лікарських рослин. Препарат було створено Інститутом молекулярної біології та генетики НАН України. Дослідження показали, що після 1–2 місяців його вживання відновлювався природний режим сну [18]. Застосування цього препарату для лікування пацієнтів із гострими порушеннями мозкового кровообігу та постковідним синдромом може бути доцільним через те, що він дозволяє скоротити час засинання — цей показник відмічався учасниками проведеного нами дослідження як одна з найпоширеніших проблем зі сном.

Немедикаментозне лікування може стати додатковим або альтернативним терапевтичним заходом для подолання дисфункції сну. Застосування методів аку-

пунктури та КПТ-терапії демонструвало суттєве поліпшення якості сну пацієнтів, що перенесли інсульт [19, 20]. Так, 8-тижневий курс КПТ підвищував якість сну та нормалізував денний ритм. Найбільш ефективними показали себе такі методики, як терапія контролю стимулу, терапія обмеженням сну та релаксаційна терапія (дихальні техніки, техніки позбавлення негативних думок та інші). Основною ідеєю застосування психопатологічних методик є усунення підтримуючих факторів, як-от думки, які підтримують гіперактивацію, та формування позитивної асоціації між постіллям та сном [21].

Стимуляція акупунктурних точок також показала свою ефективність при лікуванні розладів сну після перенесеного інсульту. Акупунктури GV20 та EX-HN1 мали найбільший ефект при корекції безсоння та важкості засинання [22]. Подібно голковколюванню, низькочастотна електростимуляція точок GV-14 та BL-23 показала 95% ефективність порівняно із групою плацебо при корекції постінсультного безсоння [23].

Застосування вищезначених методів для лікування розладів сну у пацієнтів, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу та мають синдром постковіду, може бути перспективним, особливо при корекції труднощів із засинанням та безсонням. Подолання нічного болювого синдрому, який виявився більш поширеним у пацієнтів, що перенесли COVID-19, потребує детального дослідження та клінічного спостереження, що може стати новим напрямком у вирішенні питання поліпшення якості сну хворих із постковідним синдромом та гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом в анамнезі.

Висновки

1. При бальній оцінці якості сну між дослідною групою пацієнтів, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом та мали постковідний синдром, та групою порівняння, що складалась з осіб, які перенесли інсульт, але не хворіли на COVID-19, статистично значимої відмінності отримано не було. Це свідчить про необхідність детального вивчення особливостей регуляції сну кожного пацієнта окремо для вибору правильної стратегії лікування. Психологічна корекція має неодмінно призначатися, як і медикаментозна.

2. Помірний розлад сну фіксувався частіше у групі порівняння та у пацієнтів, що мали легкий перебіг інфекційного захворювання. Якість сну як вкрай погану частіше оцінювали пацієнти, що перенесли COVID-19. А тривалість сну більше ніж 7 годин спостерігалась частіше у пацієнтів, які не були інфіковані. Це свідчить, що тривалий COVID-19 знижує якість сну у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт до інфекційного ураження.

3. Збільшення частоти випадків скарг на біль у нижніх кінцівках переважно у нічний час при визначенні проблем зі сном у дослідній групі вказує на можливу участь перенесеного COVID-19 у розвитку такого ускладнення, як синдром неспокійних ніг, у пацієнтів, які не мали такого ускладнення після інсульту.

Список літератури

1. Davis H.E., Assaf C., McCorcell L., Wei H., Low R.I. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 month of symptoms and their impact. *eClinical Medicine*. 2021;38:101019. Doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
2. De Castro Moreno C., Conway S.G., Assis M., Genta P.R., Pachito D.V. COVID-19 pandemic is associated with increased sleep disturbances and mental health symptoms but not help-seeking: a cross-sectional nation-wide study. *Sleep Sci*. 2022 Jan-Mar;15(1):1-7. Doi: 105935/1984-0063.20220027.
3. Koc H.C., Xiao J., Liu W., Li Y., Chen G. Long COVID and its management. *Int J Biol Sci*. 2022 Jul 11;18(12):4768-4780. Doi: 10.7150/ijbs.75056.
4. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr;22(4):e102-e107. Doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
5. Morin C.M., Bjorvath B., Chung F., Holzinger B., Partinen M., Penzel T. et al. Insomnia, anxiety, and depression during the COVID-19 pandemic: an international collaborative study. *Sleep Med*. 2021 Nov;87:38-45. Doi: 10.1016/j.sleep.2021.07.035.
6. Monje M., Iwasaki A. The Neurobiology of long COVID. *Neuron*. 2022 Oct 7;110(21):3484-3496. Doi: 10.1016/j.neuron.2022.10006.
7. Nami M., Mehrabi S., Kamali A.M., Kazemiha M., Carvalho J. et al. A new hypothesis on anxiety, sleep insufficiency and viral infections; reciprocal links to consider in today's "World vs. COVID-19" endeavors. *Front Psychiatry*. 2020;11:585893. Doi: 10.3389/fpsyt.2020.585893.
8. Denis C., Jausse L., Guiraud L., Mestejanot C., Arquizan C. et al. Functional recovery after ischemic stroke: impact of different sleep health parameters. *J Sleep Res*. 2024 Feb;33(1):e13964. Doi: 10.1111/jsr.13964.
9. Hepburn M., Bollu P., French B., Sahota P. Sleep Medicine: Stroke and Sleep. *Mo Med*. 2018 Nov-Dec;115(6):527-532.
10. Alsbrook D.L., di Napoli M., Bhatia K., Biller J., Andalib S. et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023 Aug;23(8):407-43. Doi: 101007/s11910-023-01282-2.
11. Meng H., Liu T., Borjigin J., Wang M.M. Ischemic stroke destabilizes circadian rhythms. *J Circadian Rhythms*. 2008 Oct 15;6:9. Doi: 10.1186/1740-3391-6-9.
12. Buysse D.J., Reynolds C.F., Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Research*. 1989;28:193-213.
13. Allen P., Picchetti D.I., Garcia-Borreguero D., Onolo W.G., Walters A.S. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnosis criteria: updated international Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria — history, rationale, description and significance. *Sleep Med*. 2014 Aug;15(8):860-873.
14. Huang W.S., Muo C.H., Chang S.N., Chang Y.J., Tsai C.H., Kao C.H. Benzodiazepine use and risk of stroke: a retrospective population-based cohort study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68:255-262.
15. Kim J.S., Lee E.J., Chang D.I., Park J.H., Ahn S.H., Cha J.K. et al. Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:33-41.

16. Palomaki H., Berg A., Meririnne E., Kaste M., Lonnqvist R., Lehtihalmes M. et al. Complaints of poststroke insomnia and its treatment with mianserin. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15:56-62.
17. Sadanandan N., Cozene B., Cho J., Park Y.J., Saft M., Portillo B.G., Borlongan C.V. Melatonin — a potent therapeutic for stroke and stroke-related dementia. *Antioxidants (Basel).* 2020 Jul 28;9(8):672. Doi: 10.3390/antiox9080672.
18. Чабан О., Сінкевич І. Тривога та порушення сну: можливість комбінованої фітотерапії. *Психосоматична медицина та загальна практика.* 2023;8(2):e0802436. Doi: 1026766.PMGP. V812.436.
19. Nguyen S., Wong D., McKay A., Rajaratnam S.M.W., Spitz G., Williams G. et al. Cognitive behavioural therapy for post-stroke fatigue and sleep disturbance: a pilot randomised controlled trial with blind assessment. *Neuropsychol Rehabil.* 2019;29:723-738.
20. Su Q., Zou D., Gai N., Li H., Kuang Z., Ni X. Traditional chinese medicine for post-stroke sleep disorders. *The evidence Map-ping of clinical studies.* *Front Psychiatry.* 2022 Jun;15(13):865630. Doi: 10.3389/fpsyt.2022.865630.
21. Furukawa Y., Sakata M., Yamamoto R. et al. Components and Delivery Formats of Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia in Adults: A Systematic Review and Component Network Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry.* 2024;81(4):357-365. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5060.
22. Lee S.H., Lim S.H. Acupunctures for insomnia after stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2016 Jul 19;16:228. Doi: 10.1186/s12906-016-1220.
23. Tang L., Ma C., You F., Ding L. Impacts of the low-frequency electric stimulation at the acupoints on the content of plasma 5-HT and NE in the patients with post-stroke insomnia. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2015;35:763-767.

Отримано/Received 05.02.2025

Рецензовано/Revised 12.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 17.03.2025

Information about authors

M.M. Matiash, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: drmatiash@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4248-060X>

Yu.A. Galanta, PhD-student, Lecturer at the Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: yuragalanta@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7454-2867>

I.V. Rozhkova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5621-2913>

O.V. Skorobogatova, PhD, Associate Professor, Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2176-6112>

V.V. Ogorenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of psychiatry, narcology and medical psychology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0549-4292>

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.M. Matiash¹, Yu.A. Galanta¹, I.V. Rozhkova¹, O.V. Skorobogatova¹, V.V. Ogorenko²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Features of sleep quality assessment in patients with post-COVID syndrome and a history of acute ischemic stroke

Abstract. Background. Sleep is a complex of physiological processes during which the body's resources spent during wakefulness are restored. Acute cerebrovascular accidents can be accompanied by neurological and psychological complications, among which sleep disorders have a special place. Such complications are also observed after COVID-19. Therefore, it is relevant to assess the quality of sleep in patients with post-COVID syndrome who have had a history of acute cerebrovascular accidents. **Materials and methods.** One hundred and thirty-seven patients (101 women and 36 men) who had a history of acute ischemic stroke and signs of post-COVID syndrome and 80 people of the comparison group (40 women and 40 men) who had a history of the same diagnosis but without infection were examined. The age range of patients in both study groups was from 35 to 65 years. The average age of patients in the study group was 50.91 ± 10.60 years, and in the comparison group, 53.98 ± 9.11 years. **Results.** All participants had sleep disorders of

varying degrees of severity. There was no statistically significant difference between the groups in the total score on the Pittsburgh Sleep Quality Index. Moderate sleep disorder was recorded more often in the comparison group and in patients with a mild course of an infectious disease. Sleep quality was more often assessed as "extremely poor" by patients who had COVID-19 (23 versus 15 %, respectively). And sleep duration of more than seven hours was observed more often in patients who were not infected (30 versus 24 %). **Conclusions.** Prolonged COVID-19 reduces sleep quality in patients who had suffered ischemic stroke before infection. An increase in the frequency of complaints of pain in the lower limbs, mainly at night, when determining sleep problems in the study group, indicates the possible involvement of COVID-19 in the development of such severe complication as restless legs syndrome in patients who did not have such complication after a stroke.

Keywords: COVID-19; stroke; sleep disorders

УДК 612.8-007:358

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1160>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

Корекція присінкових (вестибулярних) порушень знижує підвищений артеріальний тиск

Резюме. Актуальність. Присінкові розлади можуть викликати артеріальну гіпертензію. З огляду на це проблемою даного дослідження було розв'язання питання про те, чи може корекція вестибулярної функції призвести до зниження артеріального тиску (АТ). **Матеріали та методи.** Обстежено 53 пацієнти із присінковими розладами, пролікованих комбінацією дименгідринату з цинаризином. Тривалість лікування/моніторингу становила від 1 до 6 місяців. Дослідження проводили в ході двох сесій: 1) нормалізація присінкового стану; 2) зміна артеріального тиску. Дослідження присінкового стану проводили за допомогою двох методів: а) 20-бальної шкали експрес-діагностики координації рухів; б) присінкових викликаних потенціалів (ПВП). Артеріальний тиск вимірювали за допомогою апарата A&D Medical UA-787 Digital blood pressure monitor (Японія). **Результати.** Лікування комбінацією дименгідринату з цинаризином призвело до стійкого тривалого поліпшення присінкового стану за сумарними даними проб на координацію рухів. Це поліпшення було вірогідним вже через один місяць лікування за даними всіх проб, окрім письмової та вказівної проби Фукуди. Згідно з даними ПВП вже через місяць відбулось вірогідне зниження латенції піка P_1 до норми та майже до норми піка N_1 . Такий результат означає, що патологічний процес локалізований на рівні переважно стовбура мозку та частково підкіркових присінкових ядер. Саме ці структури були цільовими для використаного медикамента. Резистентність до лікування, проявлена через один місяць проведення письмової та вказівної проб Фукуди, показує, що вестибулоспінальна проєкція (тракти та ядра) до верхніх кінцівок має свої особливості. Тривале лікування призвело до вірогідного поліпшення показників усіх проб на координацію рухів (включаючи письмову та вказівну проби Фукуди), але невеликого подовження всіх піків ПВП. Це може пояснюватися тим, що лікування не було регулярним (залежало від гуманітарної допомоги). Також запущений патологічний процес має тенденцію до прогресування навіть тоді, коли він призупинений лікуванням. **Висновки.** Отримані дані вказують на користь тривалого лікування. Вже через один місяць після початку корекції присінкового стану систолічний тиск вірогідно знизився, а ЧСС незначно підвищилась. При тривалому лікуванні вірогідно знизився також і діастолічний тиск. Для стабільної нормалізації АТ у хворих із АГ присінкового походження слід проводити корекцію вестибулярної функції.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; присінок; корекція присінкового стану; зниження артеріального тиску

© «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

Артеріальна гіпертензія (АГ) та запаморочення мають значне поширення та тісно пов'язані між собою [2]. Вважають, що присінкова система бере участь у компенсації змін тиску крові, пов'язаних із поставою [6]. Крім того, показано, що присінкові розлади можуть викликати АГ [5]. З огляду на це проблемою нашого дослідження було розв'язання питання про те, чи може корекція вестибулярної функції призвести до зниження артеріального тиску (АТ).

Матеріали та методи

Обстежено 53 пацієнти із присінковими розладами, пролікованих комбінацією дименгідринату з цинаризином. Тривалість лікування/моніторингу (лікування не було регулярним) становила від 1 до 6 місяців. Сумарний результат за всю тривалість лікування розглянули в 114 обстеженнях, окремо аналізували результати після першого обстеження в 54 дослідженнях, в 42 — після останнього дослідження.

Дослідження проводили в ході двох сесій: 1) нормалізація присінкового стану; 2) зміна артеріального тиску.

Дослідження присінкового стану проводили за допомогою двох методів [4]: а) 20-бальної шкали експрес-діагностики координації рухів; б) присінкових викликаних потенціалів (ПВП).

20-бальна шкала координації рухів

Анамнез. Значимими вважають запаморочення чи головокружіння тривалістю понад хвилину, давниною менше місяця або частіші ніж один раз на місяць. Часом запаморочення супроводжують такі додаткові симптоми: головний біль, потемніння в очах, страхи, шуми, погіршення пам'яті, депресія, нестійкість і втрата свідомості. З вегетативних симптомів супутніми бувають: нудота, блювання, пітливість, серцебиття, діарея. Відповідно до сопіт-синдрому до ПР належать: кволість, слабкість, втома, втрата ініціативи, зміни сприйняття часу тощо.

Таким чином, результати опитування мають такий стандартизований вигляд:

0 балів — скарги відсутні;

1 бал — скарги на запаморочення тривалістю більше 1 хвилини;

1 бал — скарги на напади запаморочення частіші за 1 раз на місяць або давниною менше 1 місяця;

1 бал — скарги на супутні ознаки, пов'язані з запамороченням. Можливі комбінації ознак виражають в числах від 0 до 3.

Проба Уемури є одним з найважливіших досліджень. В окремих випадках за її результатами проводять первісну оцінку функції рівноваги. Такий підхід не завжди є однозначним, бо на характер її виконання може впливати також стан периферичної іннервації кінцівок (наприклад, поліневрит).

Пробу виконують у 4 етапи:

- стояння на двох ногах із розплющеними очима;
- стояння на двох ногах із заплющеними очима;
- стояння на одній нозі з розплющеними очима;
- стояння на одній нозі з заплющеними очима.

Можна рекомендувати виконання випробування по чергово на кожній нозі окремо. Враховують краще виконання проби. Особливу увагу звертають на різницю в характері виконання випробування при розплющених і заплющених очах. При цьому, якщо обстежуваний стабільно стоїть на одній нозі з заплющеними очима більше 10 с, можна вважати, що його присінок здоровий. Якщо ж він може простояти менше 10 с, розгойдуючись і балансуючи руками, то це вказує на порушення рівноваги. Особи з грубими присінковими порушеннями падають, ледь заплющивши очі, навіть стоячи на двох ногах. Зважаючи на особливе значення випробування Уемури, його варто оцінювати за п'ятибальною шкалою:

0 — стоїть 10 с, не розгойдується з заплющеними очима на одній нозі;

1 — помірно розгойдується;

2 — балансує руками (рука піднялась до рівня плеча);

3 — сильно розгойдуючись, не утримується на одному місці чи стоїть 3–10 с;

4 — падає, стоячи на одній нозі, ледве заплющивши очі;

5 — падає, стоячи на двох ногах, ледве заплющивши очі.

Окремо відмічають латералізацію розгойдувань або падіння. Проба Уемури відрізняється від загальноприйнятої проби Ромберга не тільки більшою чутливістю, а й можливістю кількісної оцінки результатів.

Крокова проба Фукуди має відносно високу індивідуальну мінливість і високу чутливість за наявності присінкових порушень. У поєднанні з іншими випробуваннями вона дає змогу на ранніх стадіях запідозрити розлади при так званому синдромі малих ознак. Обстежуваному креслять на підлозі два концентричних кола діаметрами 0,5 і 1,0 м. У цих колах проводять чотири взаємно відвісних діаметри, тобто кути між променями становлять 45°. Пропонують стати в центрі та підрівнятися за одним із діаметрів. За умовною командою обстежуваний робить 100 кроків на місці з заплющеними очима.

Під час цього випробування враховують три основних параметри:

— відстань зміщення;

— кут зміщення;

— кут повороту.

За нормальне вважають зміщення вперед на відстань 0,2–1,0 м та кут до 30° і поворот теж до 30°. Відсутність зміщення чи зміщення назад, особливо коли воно супроводжується розгойдуванням, розглядають як грубе порушення. Напрямок зміщення може вказувати на латералізацію ураження.

Оцінку цього випробування здійснюють за трибальною системою:

0 — зміщення вперед на відстань 0,2–1,0 м та кут до 30°;

1 — зміщення менше 0,2 м або більше 1,0 м;

1 — зміщення на кут більше 30°;

1 — поворот на кут більше 30°.

Примітка: при кроковому випробуванні Фукуди в окремих випадках слід звертати увагу на величину кроку хворого, бо особи дуже високого чи низького зросту

можуть зміщуватись більше чи менше залежно від звички ходити великими чи малими кроками.

Письмове випробування Фукуди, як і крокове, відрізняється високою чутливістю. Для його проведення людину садять до столу, на якому лежить чистий аркуш паперу. З заплющеними очима в стовпчик пишуть цифру «33». Випробування можна виконати окремо правою та лівою руками. Оскільки деякі особи мають складності при написанні чисел лівою рукою, допустимо писати два хрестики — «+ +». Здорові люди легко виконують це випробування. Стовпчик виходить рівний, часом із незначним нахилом. Нахил на понад 30° стовпчика, написаного двома руками, в один бік може вказувати на порушення одноіменного лабіринту, а нахил в різні боки може свідчити про мозочкові розлади чи поліневрит. Грубим порушенням є неможливість написання чіткого стовпчика, зміна метричних співвідношень між окремими його складовими, що визначають як дизметрію.

У стандартизованому вигляді результати письмового випробування оцінюють таким чином:

- 0 — стовпчик рівний;
- 1 — стовпчик хвилястий;
- 2 — нахил стовпчика на 30° і більше;
- 3 — дизметрія.

Стеження полягає в тому, що хворому пропонують стежити за невеликим яскравим предметом, який рухають у горизонтальному та вертикальному напрямках. Положення голови рекомендують фіксувати. При цьому випробуванні предмет, за яким стежать, має розміщуватись на рівні очей. Слід перевести предмет із положення навпроти хворого в одне з крайніх положень, а далі водити його в інші крайні положення — бічні, верхнє та нижнє. Пильнують при цьому за особливостями руху очей. Числову оцінку результатів випробування проводять таким чином:

- 0 — стеження плавне в усіх положеннях очей;
- 1 — стеження не плавне в крайніх положеннях;
- 2 — стеження не плавне не тільки в крайніх положеннях;
- 3 — наявність спонтанних рухів очних яблук (ністагм чи сакада).

Примітка: як було встановлено, у зварювальників та осіб, які працюють із моніторами, відмічають розгони спонтанні рухи очей, які припиняються після кількох відведень очей в бічні положення. Отже, для цього контингенту стеження оцінюють після двох трьох відведень очей у бічні положення. Випробування може бути проведене з використанням ністагмографії.

Вказівне випробування (тест індикації, поцілювання, влучання). Для виконання цього випробування хворому пропонують влучити олівцем або авторучкою в ціль із відстані витягнутої руки. Очі заплющені. Результати можна фіксувати на папері, екрані монітора тощо.

Кількісну оцінку результатів ми виражали в таких цифрових значеннях:

- 0 — влучання в діаметр 25 мм;
- 1 — влучання в діаметр 50 мм;
- 2 — влучання в діаметр 75 мм;
- 3 — влучання за діаметр 75 мм.

Влучання вигідно відрізняється від пальценосової проби тим, що, по-перше, результат документують, і його можуть переглядати багато разів незалежні експерти, по-друге, результат має числове вираження. Фіксують також напрямок промаху.

За результатами всіх випробувань можна оцінити присінковий стан від 0 до 20 балів. Числа від 0 до 4 можна вважати за такі, що характеризують норму, результат 5–9 балів вказує на легкий ступінь порушення функції, оцінка від 10 до 14 балів вказує на патологію середнього ступеня, 15–20 — тяжкий розлад присінка.

ПВП реєстрували за допомогою аналізатора присінкової чутливості (АПЧ, Київ, «Галактика»). У якості стимула був поворот крісла на кут 3° за 400–500 мс, середнє прискорення становило 1–25°/с². Для виділення ПВП із шумів було достатньо 16–20 накопичень з інтервалом 10–15 с у смузі частот 1–33 Гц із підсиленням 10⁶. Діагностично значимими були латенції основних піків у діапазоні 250 мс.

Артеріальний тиск вимірювали за допомогою апарата A&D Medical UA 787 Digital blood pressure monitor (Японія).

Результати

Сесія 1. Дослідження присінкового стану

Проводили обстеження до лікування та визначення середніх значень у ході обстежень (53 хворі, 114 обстежень).

За даними *проби Уемури* до лікування зареєстрували $2,18 \pm 1,37$ бала, після — $1,43 \pm 1,26$, вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,43, Т-тестом — 0,00087. Такий результат міг би бути передбачуваним: у ході лікування знизився рівень патології (кількісний показник), але не відбулось повного одужання (якісний показник).

За результатами *письмової проби Фукуди* зареєстрували до лікування $1,07 \pm 0,70$ бала, після — $0,89 \pm 0,71$, вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,93, Т-тестом — 0,11. Дана проба не виявила вірогідних змін показників після лікування.

За даними *крокової проби Фукуди* до лікування зареєстрували $1,19 \pm 0,00$ бала, після — $0,64 \pm 0,80$, вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,016, Т-тестом — 0,00082. Отже, за даними цієї проби відбулося значне вірогідне поліпшення присінкового стану — як якісне, так і кількісне.

За даними *вказівної проби* до лікування зареєстрували $1,24 \pm 0,94$ бала, після — $0,82 \pm 0,84$, вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,31, Т-тестом — 0,0076. Такий результат вказує на те, що в ході лікування поліпшився стан присінка (кількісний показник), але не відбулось одужання (якісний показник).

За даними *проби стеження* до лікування зареєстрували $1,37 \pm 0,74$ бала, після — $0,94 \pm 0,81$, вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,49, Т-тестом — 0,00079. Ці дані вказують на те, що під час лікування поліпшився стан присінка (кількісний показник), але не відбулось одужання (якісний показник).

Всього за даними всіх проб та стандартизованих скарг (враховані, проте чисельно не наведені)

до лікування зареєстрували $9,74 \pm 3,45$ бала, після — $5,85 \pm 3,71$, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,58, Т-тестом — $6,60E-10$ (що означає $6,6 \times 10^{-10}$). Цей результат вказує на декілька важливих змін. По-перше, до лікування присінковий стан був на межі легкого та середнього порушення, після лікування він змістився до рівня, близького до норми, причому вірогідність різниці була кількісно значущою.

Результати дослідження ПВП показали, що до лікування P_1 становив $48,85 \pm 24,37$ мс, а після — $41,48 \pm 19,37$ мс, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,58, Т-тестом — $6,6E-10$. Латентний період наблизився до нормативного значення (40 мс) і кількісно відрізняється від значення до лікування. Даний пік відбиває стан присінкових нервових ядер стовбура мозку.

Дані дослідження ПВП показали, що до лікування N_1 становив $92,45 \pm 260,31$ мс, а після — $84,81 \pm 19,37$ мс, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,29, Т-тестом — 0,13. У підкірковій зоні стан присінкових ядер не змінився.

Результати дослідження ПВП показали, що до лікування P_2 становив $150,08 \pm 34,99$ мс, а після — $141,08 \pm 30,97$ мс, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,29, Т-тестом — 0,11. Вірогідних змін внаслідок лікування не відбулось, у кірковій зоні стан присінкового представництва без змін.

Проводили обстеження до лікування та через один місяць після лікування.

За даними *проби Уемури* до лікування зареєстрували $2,18 \pm 1,37$ бала, після — $1,45 \pm 1,28$, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,60, Т-тестом — 0,005. За місяць лікування ця проба досягнула нормативного значення за кількісним показником, але не відбулось повного одужання за якісним показником.

За результатами *письмової проби Фукуди* зареєстрували до лікування $1,07 \pm 0,70$ бала, а після — $0,85 \pm 0,75$, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,089, Т-тестом — 0,12. Дана проба не виявила вірогідних змін ні кількісних, ні якісних показників після лікування.

За даними *крокової проби Фукуди* до лікування зареєстрували $1,19 \pm 0,00$ бала, після — $0,62 \pm 0,84$ бала, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,11, Т-тестом — 0,0019. Такий результат вказує на те, що в ході лікування поліпшився стан присінка (кількісний показник), але не відбулось одужання (якісний показник).

За даними *вказівної проби* до лікування зареєстрували $1,24 \pm 0,94$ бала, а після — $0,96 \pm 0,93$ бала, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,98, Т-тестом — 0,14. Дана проба не виявила вірогідних змін ні кількісних, ні якісних показників після лікування.

За даними *проби стеження* до лікування зареєстрували $1,37 \pm 0,74$ бала, після — $0,91 \pm 0,80$, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,61, Т-тестом — 0,022. Це вказує на те, що за один місяць лікування поліпшився стан присінка кількісно, але не якісно.

Усього за даними всіх проб та стандартизованих скарг до лікування зареєстрували $9,74 \pm 3,45$ бала, після — $6,04 \pm 3,60$, вірогідність різниці за Φ -тестом становила $0,76$, Т-тестом — $2,50E-07$. Цей результат вказує на

декілька важливих змін. По-перше, до лікування присінковий стан був на межі легкого та середнього порушення, після лікування він змістився до нормативного рівня, проте норми не досягнув, причому вірогідність різниці була кількісно значною, що вказує на позитивний результат лікування.

Результати дослідження ПВП показали, що до лікування латентність P_1 становила $48,85 \pm 24,37$ мс, після — $37,94 \pm 15,35$ мс, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,0022, Т-тестом — 0,035. Звертаємо увагу на те, що латентний період даного піка зменшився до нормативного значення (40 мс), а різниця була вірогідною за якісним і кількісним критеріями. Отже, на рівні стовбура мозку відбулось значне поліпшення стану присінкових ядер.

Дані дослідження ПВП показали, що до лікування N_1 становив $92,45 \pm 260,31$, після — $82,23 \pm 20,51$ мс, вірогідність різниці за Φ -тестом була 0,089, Т-тестом — 0,035. У підкірковій зоні виявлено кількісні вірогідні зміни стану присінкових ядер, поліпшення, що наблизилось, але не досягло параметрів норми.

Результати дослідження ПВП показали, що до лікування P_2 становив $150,08 \pm 34,99$ мс, а після — $140,40 \pm 27,08$ мс, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,08, Т-тестом — 0,13. У кірковій зоні вірогідних змін стану присінкових ядер не виявлено.

Проводили обстеження до лікування та через декілька місяців після лікування.

За даними *проби Уемури* до лікування зареєстрували $2,18 \pm 1,37$ бала, а після — $1,29 \pm 1,12$ бала, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,19, Т-тестом — 0,00066. За декілька місяців лікування дані цієї проби досягнули норми за кількісним показником, але повного одужання за якісним показником не відбулось.

За результатами *письмової проби Фукуди* зареєстрували до лікування $1,07 \pm 0,70$ бала, після — $0,93 \pm 0,70$ бала, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,00055, Т-тестом — 0,33. Отже, за декілька (не один) місяців лікування відбулось якісне поліпшення даних цієї проби.

За даними *крокової проби Фукуди* до лікування зареєстрували $1,19 \pm 0,00$, після — $0,62 \pm 0,62$ бала, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,0033, Т-тестом — 0,0011. Цікаво, що показник цієї проби знизився до рівня норми як якісно, так і кількісно. Це вказує на користь тривалого лікування. Причому тривале лікування виявилось корисним для вестибулоспінальної проєкції в цілому.

За даними *вказівної проби* до лікування виявили $1,24 \pm 0,94$ бала, після — $0,69 \pm 0,60$ бала, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,86, Т-тестом — 0,00085. Це вказує на те, що навіть за декілька місяців лікування стан присінка поліпшився кількісно, але не якісно.

За даними *проби стеження* до лікування зареєстрували $1,37 \pm 0,74$ бала, а після — $1,00 \pm 0,76$ бала, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,86, Т-тестом — 0,0189. Дані вказують на те, що навіть за декілька місяців лікування стан вестибулоокуломоторної проєкції поліпшився кількісно, але не якісно.

Усього за даними всіх проб та стандартизованих скарг до лікування зареєстрували $9,74 \pm 3,45$ бала, а після — $5,48 \pm 3,34$ бала, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,86, Т-тестом — 2,49E-08. Цей результат вказує на декілька важливих змін. По-перше, до лікування присінковий стан був на межі легкого та середнього порушення, після лікування він змістився до нормативного рівня, майже досягнув норми, причому вірогідність різниці була кількісно значною, що вказує на позитивний результат лікування. Показано також користь тривалого лікування, особливо у вестибуло-спінальній проєкції.

Результати дослідження ПВП показали, що до лікування латентність P_1 становила $48,85 \pm 24,37$ мс, а після — $45,66 \pm 21,34$ мс, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,86, Т-тестом — 0,0189. Звертаємо увагу на те, що латентний період даного піка не зменшився до нормативного значення (40 мс), а навіть дещо збільшився порівняно з даними через місяць після лікування. Різниця була вірогідною за кількісним критерієм. Отже, на рівні стовбура мозку відбулось поліпшення стану присінкових ядер.

Дані дослідження ПВП показали, що до лікування N_1 становив $92,45 \pm 26,31$ мс, після — $88,59 \pm 25,88$ мс, вірогідність різниці за Φ -тестом була 0,86, Т-тестом — 2,49E-08. У підкірковій зоні виявлені вірогідні кількісні зміни стану присінкових ядер.

Результати дослідження ПВП показали, що до лікування P_2 становив $150,08 \pm 34,99$ мс, а після — $141,53 \pm 33,57$ мс, вірогідність різниці за Φ -тестом була 0,42, Т-тестом — 0,53. У кірковій зоні вірогідних змін стану присінкових ядер не виявлено.

Проводили дослідження через один і через декілька місяців лікування.

За даними *проби Уемури* через один місяць лікування зареєстрували $1,45 \pm 1,28$ бала, через декілька місяців — $1,29 \pm 1,12$ бала, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,39, Т-тестом — 0,49. У ході лікування вірогідних різниць за даними цієї проби не виявлено. Тривалість лікування не впливає на цей параметр.

За даними *письмової проби Фукуди* через один місяць лікування зареєстрували $0,85 \pm 0,75$ бала, через декілька місяців — $0,93 \pm 0,70$ бала, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,70, Т-тестом — 0,62. Під час лікування вірогідних різниць за даними цієї проби не виявлено. Тривалість лікування не впливає на цей параметр.

За даними *крокової проби Фукуди* через один місяць лікування зареєстрували $0,62 \pm 0,84$ бала, через декілька місяців — $0,62 \pm 0,62$, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,04, Т-тестом — 0,99. Проба показала невелике вірогідне кількісне поліпшення при тривалому лікуванні.

За даними *вказівної проби* через один місяць лікування зареєстрували $0,96 \pm 0,93$ бала, через декілька місяців — $0,69 \pm 0,60$, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,0037, Т-тестом — 0,09. Проба показала вірогідне кількісне поліпшення при тривалому лікуванні.

За даними проби стеження через один місяць лікування зареєстрували $0,91 \pm 0,79$ бала, через декілька місяців — $1,00 \pm 0,76$, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,77, Т-тестом — 0,57. Тривалість лікування не впливає на дані проби.

Усього за даними всіх проб та стандартизованих скарг через один місяць лікування зареєстрували $6,04 \pm 3,60$ бала, через декілька місяців — $5,48 \pm 3,35$, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,64, Т-тестом — 0,44. Хоча дані свідчать на користь тривалого лікування, вони не мають статистичної значущості.

Результати дослідження ПВП показали, що через один місяць лікування латентність P_1 становила $37,94 \pm 15,35$ мс, через декілька місяців — $45,66 \pm 21,34$ мс, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,032, Т-тестом — 0,069. Слід зазначити, що лікування протягом кількох місяців не було регулярним, а патологічний процес при присінковому розладі продовжує розвиватись навіть під час дії медикаментів.

Результати дослідження ПВП показали, що через один місяць лікування латентність N_1 становила $82,23 \pm 20,51$ мс, через декілька місяців — $88,59 \pm 25,88$ мс, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,125, Т-тестом — 0,22. Тривалість лікування не впливає на стан підкіркових присінкових ядер.

Результати дослідження ПВП показали, що через один місяць лікування латентність P_2 становила $140,40 \pm 27,08$ мс, через декілька місяців — $141,53 \pm 33,57$, вірогідність різниці за Φ -тестом становила 0,16, Т-тестом — 0,87. Тривалість лікування не впливає на стан кіркових присінкових ядер.

Загальний аналіз отриманих даних показує, що лікування комбінацією дименгідринату з цинаризином призвело до стійкого тривалого поліпшення присінкового стану за сумарними даними проб на координацію рухів. Це поліпшення було вірогідним уже через один місяць лікування за даними всіх проб, окрім письмової проби Фукуди та вказівної. За даними ПВП вже через місяць відбулось вірогідне зниження латенції піка P_1 до норми та майже до норми піка N_1 . Такий результат означає, що патологічний процес локалізований на рівні переважно стовбура мозку та частково підкіркових присінкових ядер, саме ці структури були цільовими для використаного медикамента. Резистентність до лікування, проявлена через один місяць, проби письмова Фукуди та вказівна показують, що вестибуло-спінальна проєкція (тракти та ядра) до верхніх кінцівок має свої особливості.

Тривале лікування призвело до вірогідного поліпшення показників усіх проб щодо координації рухів (включаючи письмову Фукуди та вказівну), але невеликого подовження всіх піків ПВП. Це може пояснюватися тим, що лікування не було регулярним (залежало від гуманітарної допомоги). Також запущений патологічний процес має тенденцію до прогресування навіть тоді, коли він призупинений лікуванням. Ці дані вказують на корисність тривалого лікування.

Порівняння даних за перший і останній місяці лікування показало, що дані проб крокової Фукуди та вказівної були якісно вірогідно поліпшені. Ці проби відображають стан вестибулоспінальної локомоторної (тобто контрольованої вищими центрами мозку) проєкції. В цілому маємо ще один аргумент на користь тривалого лікування.

Сесія 2. Вплив присінкового стану на артеріальний тиск

Проводили обстеження до лікування та аналізували середні значення під час обстежень (22 хворі).

За даними показників *систоличного тиску* до лікування зареєстрували $144,33 \pm 10,76$ мм рт.ст., після — $131,38 \pm 19,51$ мм рт.ст., вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,006, Т-тестом — 0,012. Систоличний тиск, який був підвищеним (вище 140 мм рт.ст.), став високим нормальним. Зміни якісно, а не лише кількісно вірогідні, тобто хворі наближаються до одужання.

За даними показників *діастолічного тиску* до лікування зареєстрували $99,48 \pm 9,89$ мм рт.ст., після лікування — $90,89 \pm 14,04$ мм рт.ст., вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,12, Т-тестом — 0,005. Отже, маємо вірогідне зниження діастолічного тиску майже до норми (90 мм рт.ст.).

За даними показників *частоти серцевих скорочень* (ЧСС) до лікування зареєстрували $71,43 \pm 8,35$ уд/хв, після — $78,39 \pm 12,47$ уд/хв, вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,056, Т-тестом — 0,0099. Спостерігаємо невелике збільшення ЧСС, типове при зниженні АТ.

Проводили обстеження до лікування та через один місяць після початку лікування.

За даними показників *систоличного тиску* до лікування зареєстрували $144,33 \pm 10,76$ мм рт.ст., після лікування — $133,00 \pm 22,12$ мм рт.ст., вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,002, Т-тестом — 0,05. Бачимо вірогідне зниження АТ до норми.

За даними показників *діастолічного тиску* до лікування зареєстрували $99,48 \pm 9,89$ мм рт.ст., після лікування $93,85 \pm 14,65$, вірогідність різниці за Ф-тестом 0,09, Т-тестом — 0,17. Маємо невелике невірогідне зниження через один місяць лікування.

За даними показників *ЧСС* до лікування зареєстрували $71,43 \pm 8,35$ уд/хв, після — $78,37 \pm 14,51$ уд/хв, вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,018, Т-тестом — 0,086. Спостерігаємо невелике, проте якісно вірогідне збільшення ЧСС, типове при зниженні АТ.

Проводили обстеження до лікування та через декілька місяців після початку лікування.

За даними показників *систоличного тиску* до лікування зареєстрували $144,33 \pm 10,76$ мм рт.ст., після — $135,91 \pm 15,05$, вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,14, Т-тестом — 0,045. Бачимо вірогідне зниження систолічного тиску до норми.

За даними показників *діастолічного тиску* до лікування зареєстрували $99,48 \pm 9,89$ мм рт.ст., після — $92,00 \pm 12,45$, вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,23, Т-тестом — 0,039. Відбулось вірогідне зниження діасто-

лічного тиску, що не досягло нормативного значення. Це зниження відбулось унаслідок тривалого лікування.

За даними показників *ЧСС* до лікування зареєстрували $71,43 \pm 8,35$ уд/хв, після — $78,00 \pm 10,94$ уд/хв, вірогідність різниці за Ф-тестом становила 0,23, Т-тестом — 0,036. Маємо невелике, проте кількісно й якісно вірогідне збільшення ЧСС, типове для зниження АТ.

Підсумовуючи отримані дані, бачимо, що вже через один місяць після початку корекції присінкового стану систолічний тиск кількісно вірогідно знизився, а ЧСС незначно підвищилась. При тривалому лікуванні вірогідно знизився також і діастолічний тиск.

Обговорення

Дослідники помітили, що коли хворі з АТ звертаються до клініки зі скаргами на головокружіння, слід зосередитися на виявленні та лікуванні основної патології. Можна упевнено дійти висновку, що головокружіння, якщо воно присутнє у хворого з АГ, вказує або на погано контрольований АТ і наявність ускладнень АГ, або на погано координовану антигіпертензивну терапію. Таким чином, ця патологічна комбінація, якщо вона присутня, повинна призводити до спільного лікування кардіологом, лікарем із аудіовестибулярної медицини та неврологом, аби забезпечити найкращий результат у цих дорослих пацієнтів із гіпертонією [3].

Дослідження показали, що периферичні вестибулярні рецептори відіграють важливу роль у контролі АТ за допомогою нейронних рефлексорних шляхів [1].

Дослідження впливу комбінації дименгідринату з цинаризином на координацію рухів показало стійке тривале та кількісно вірогідне поліпшення присінкового стану. Таке поліпшення було особливо вираженим за пробами Уемури, крокової Фукуди та стеження. За результатами письмової проби Фукуди та вказівної проби поліпшення відмічали лише за тривалого лікування. За даними ПВП спостерігали тривале вірогідне поліпшення піків P_1 та N_1 . Це показує, що цільовим локусом дії комбінації дименгідринату з цинаризином є стовбур мозку, можливо, спочатку низхідне присінкове ядро, а згодом — ядра моста та середнього мозку [5]. Тривожним симптомом виявилось погіршення стану присінка з даними P_1 . Таке можливо з двох імовірних причин: 1) лікування було нерегулярним, 2) хвороба розвивається, попри лікування, яке сповільнює, проте не зупиняє перебіг патологічного процесу.

Наші дані не тільки підтвердили гіпотезу, що присінковий розлад може формувати АГ, а й показали, що для нормалізації АТ у хворих із АГ присінкового походження слід проводити корекцію вестибулярної функції.

Висновки

Для стабільної нормалізації АТ у хворих із АГ присінкового походження необхідна корекція вестибулярної функції.

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

Список літератури

1. Jin G-S, Li X-L, Jin Y-Z, Kim MS, Park BR. Role of peripheral vestibular receptors in the control of blood pressure following hypotension. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2018 Jul; 22(4):363-368. Published online 2018 Jun 25. doi: 10.4196/kjpp.2018.22.4.363. PMID: PMC6019876; PMID: 29962850.
2. Lopes AR, Moreira MD, Trelha CS, Marchiori LL de Moraes. Association between complaints of dizziness and hypertension in non-institutionalized elders. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Apr; 17(2):157-162. doi: 10.7162/S1809-97772013000200007. PMID: PMC4423284; PMID: 25992007.
3. Osuji AE. The Interaction of Hypertension for Vertigo in Audiovestibular Medicine Clinic. *Research in Vestibular Science* 2022;21(2):29-39. Published online: June 15, 2022. doi: <https://doi.org/10.21790/rvs.2022.21.2.29>.
4. Trinus KF, Claussen C-F. International Clinical Protocol on Vestibular Disorders (Dizziness). *Neurotology Newsletter*. 2016;10(1). <https://happyvertigo.com/international-clinical-protocol-on-vestibular-disorders-dizziness>.
5. Trinus K, Trinus O. Vestibular disorder triggers hypertension. *J. of Hypertension*. (Los Angeles). 2020;9:5. doi: 10.37421/jhoa.2020.9.270.
6. Yates BJ, Miller AD. Properties of sympathetic reflexes elicited by natural vestibular stimulation: implications for cardiovascular control. *Affiliations Expand. J Neurophysiol*. 1994 Jun; 71(6):2087-92. doi: 10.1152/jn.1994.71.6.2087. PMID: 7931504.

Отримано/Received 06.01.2025

Рецензовано/Revised 19.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 06.03.2025

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. Kolomiychenko of NAMSU, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6517-2223>
 M.O. Pavlovskaya, Center of the First Medical Aid 1, Svyatoshinsky 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. Kolomiychenko 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, Svyatoshinsky District, Kyiv, Ukraine

⁶Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Vestibular function correction decreases increased blood pressure

Abstract. Background. Vestibular disorders can cause hypertension. Therefore, the problem of this study was to solve the question whether the correction of the vestibular function can result in a decrease of blood pressure. **Materials and methods.** Fifty-three patients with vestibular disorders treated with combination of dimenhydrinate and cinnarizin were examined. The duration of treatment/monitoring was from 1 to 6 months. The study was conducted in two sessions: 1) normalization of the vestibular function; 2) changes in blood pressure. Examination of the vestibular function was conducted using two methods: a) a 20-point scale for express diagnosis of movement coordination and b) vestibular evoked potentials (VestEP). Blood pressure was measured using an A & D Medical UA-787 Digital monitor (Japan). **Results.** Management with a combination of dimenhydrinate and cinnarizine resulted in a sustained long-term improvement of the vestibular condition according to the total data of movement coordination tests. This improvement was significant after one month of treatment in all the tests except the writing and pointing Fukuda test. According to VestEP data, already after one month, there was a significant decrease in the latency of the P₁ peak up to the norm and almost to the norm of the N₁ peak. Such a result means that

the pathological process is localized mainly at the level of the brain stem and partly of the subcortical vestibular nuclei, these structures were the targets of the used medication. Resistance to treatment manifested after one month of the writing and pointing Fukuda test shows that the vestibulo-spinal projection (tracts and nuclei) to the upper extremities has specifics. Long-term treatment resulted in a significant improvement in all coordination tests (including the writing and pointing Fukuda test), but a slight prolongation of all VestEP peaks. This could be explained by the fact that the treatment was not regular (it depended on humanitarian aid). Also, the pathological process tends to progress, even when it is slowed by treatment. **Conclusions.** These data indicate the usefulness of long-term treatment. Already one month after starting the correction of the vestibular function, the systolic blood pressure significantly decreased, and the heart rate slightly increased. With long-term treatment, diastolic blood pressure also significantly decreased. For stable normalization of blood pressure in patients with hypertension, correction of vestibular function should be carried out.

Keywords: hypertension; vestibule; vestibular function correction; blood pressure decrease

УДК 616.89-008.19-085

Хаустова О.О., Ассонов Д.О.

Навчально-науковий інститут психічного здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Терапія субклінічної соматизованої тривоги: нові горизонти тривалого контролю симптомів (на прикладі фабомотизолу)

Резюме. Актуальність. Субклінічна та соматизована тривога є поширеним явищем у пацієнтів із хронічними захворюваннями. Попередні дослідження виявили, що денний транквілізатор фабомотизол у дозуванні 30 мг позитивно впливає на психічні та соматичні прояви тривоги, а також на якість життя пацієнтів. Водночас дані щодо дозозалежності ефектів цього препарату при тривалому застосуванні залишаються обмеженими, що свідчить про необхідність подальших досліджень довготривалої ефективності й безпеки фабомотизолу у пацієнтів із соматизованою та субклінічною тривогою. **Метою** цього дослідження було порівняти ефективність та безпечність тривалого прийому (протягом 3 місяців) фабомотизолу в різних добових дозах у пацієнтів із субклінічною та соматизованою тривогою. **Матеріали та методи.** Було обстежено 90 пацієнтів з субклінічною та соматизованою тривогою, яких розподілено у три групи по 30 осіб. Вимірювались показники шкали тривоги Гамільтона, шкали якості життя QOLS та чотиривимірний опитувальник симптомів 4DSQ на 1-й день дослідження, 7, 14, 30, 60, 90, 105 та 120-й дні дослідження. **Результати.** Спостерігався чіткий дозозалежний протитривожний ефект фабомотизолу. Пацієнти, які отримували вищі дози препарату (60 мг/добу), мали більш виражене та швидке зниження симптомів тривоги порівняно зі стандартною дозою 30 мг/добу. Ця різниця ставала помітною вже в перші тижні терапії: у групах з більшим дозуванням поліпшення спостерігалось протягом 7–14 днів від початку лікування. Надалі, протягом усього тримісячного курсу, рівень тривоги знижувався в усіх групах ($p < 0,001$), але група з постійною високою дозою стабільно демонструвала кращі результати ($p < 0,001$). Режим лікування з початковою високою дозою (60 мг/добу протягом першого місяця) та подальшим зниженням до 30 мг/добу забезпечував проміжний ефект — кращий, ніж у групі зі стандартною дозою, але дещо поступався ефективності постійної високої дози. Через місяць після відміни препарату рівень тривоги у пацієнтів залишався значущо нижчим від початкового, хоча спостерігалось незначне підвищення симптомів порівняно з кінцем третього місяця терапії. **Висновки.** Проведене дослідження підтвердило ефективність фабомотизолу як анксиолітичного засобу та виявило чіткий дозозалежний характер його дії. Застосування дози 60 мг/добу призводило до швидшого і більш вираженого суб'єктивного зниження рівня тривоги, ніж стандартна доза 30 мг/добу: помітне поліпшення наставало вже на початку лікування і зберігалось протягом усього курсу.

Ключові слова: психосоматика; тривога; якість життя; фабомотизол; анксиолітики

Вступ

Субклінічна та соматизована тривога є поширеним явищем у пацієнтів із хронічними соматичними захворюваннями. Згідно з низкою досліджень, субклінічна

тривога може виявлятися у приблизно 35 % пацієнтів з хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги [2], у 7–37 % пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом [7], у 32 % пацієнтів з анкілозуючим спондилоартритом та

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

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

Для кореспонденції: Хаустова Олена Олександрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Навчально-наукового інституту психічного здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, проспект Берестейський, 34, м. Київ, 03057, Україна; e-mail: 7974247@gmail.com; тел. +380 (93) 950-34-03

For correspondence: Olena Khaustova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of Bogomolets National Medical University, Beresteyska Avenue, 34, Kyiv, 03057, Ukraine; e-mail: 7974247@gmail.com, tel. +380 (93) 950-34-03

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

у 36 % пацієнтів з подагрою [13]. Така «прихована» коморбідна тривожність може становити серйозний виклик для системи охорони психічного здоров'я.

Прояви тривоги субклінічного рівня зазвичай недостатньо виражені, щоб виправдати призначення стандартної фармакотерапії (антидепресантів або бензодіазепінів). Застосування цих засобів у пацієнтів з легкими тривожними симптомами обмежується через побічні ефекти та ризик звикання й необхідність короткострокового курсу при лікуванні бензодіазепінами [8].

У зв'язку з цим зростає інтерес до альтернативних анксиолітиків із кращим профілем безпеки. Попередні дослідження виявили, що денний транквілізатор фабомотизол у дозуванні 30 мг позитивно впливає на психічні та соматичні прояви тривоги, а також якість життя пацієнтів із соматоформною вегетативною дисфункцією [11]. Фабомотизол виявляє плавне, проте стабільне збільшення протитривожного ефекту, зменшує соматичні прояви тривоги та поліпшує якість життя протягом місяця прийому, що потенційно робить його оптимальним для довгострокового прийому.

Порівняно з бензодіазепіновими анксиолітиками, які проявляють швидку протитривожну дію, проте мають рекомендовану тривалість застосування від 2 до 4 тижнів, можливість тривалої дії фабомотизолу при низькій частоті виникнення побічних ефектів дозволяє говорити про його перспективність як препарату тривалого прийому. Водночас дані щодо дозозалежності ефектів цього препарату при тривалому застосуванні залишаються обмеженими. Це свідчить про необхідність подальших досліджень довготривалої ефективності й безпеки фабомотизолу у пацієнтів із соматизованою та субклінічною тривогою.

Метою цього дослідження було порівняти ефективність та безпечність тривалого прийому (протягом 3 місяців) фабомотизолу в різних добових дозах у пацієнтів із субклінічною та соматизованою тривогою.

Матеріали та методи

Досліджувана популяція. Дослідження проводилось на базі психоневрологічного відділення Дорожньої клінічної лікарні № 1. Було обстежено 90 пацієнтів з субклінічною та соматизованою тривогою, яких розподілено у три групи по 30 осіб.

Скринінгові процедури. У період набору пацієнтів проводилося скринінгове тестування за допомогою самоопитувальника «Шкала самооцінки тривоги» [12] та госпітальної шкали тривоги й депресії HADS [10]. Після обстеження у випробування включалися пацієнти, що дали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні і відповідали критеріям включення.

Критерії включення: 1) письмова згода на участь у дослідженні; 2) вік ≥ 18 років; 3) діагностована субклінічна або соматизована тривога на момент скринінгу; 4) відсутність даних про істотне структурне чи функціональне порушення зазначеного органа чи системи; 5) симптоми захворювання тісно пов'язані з неприємними життєвими обставинами, труднощами та конфліктами; 6) заклопотаність і засмученість із приводу можливого серйозного (але часто невизначено-

го) захворювання цього органа чи системи, причому повторні пояснення і переконання лікарів стосовно цього залишаються безрезультатними; 7) пацієнти повинні бути згодні не включати в схему усі непередбачені дослідженням препарати для лікування тривожних розладів, за винятком «препаратів екстреної допомоги»; 8) пацієнти повинні мати бажання і бути спроможні дотримуватись способу життя, що вимагається від них у рамках дослідження, розкладу візитів, плану лікування, розкладу лабораторних аналізів, інструментального обстеження та інших процедур дослідження.

Критерії невключення: 1) вагітні жінки, жінки у період лактації, жінки, у яких є підозра на вагітність, та жінки, які планують завагітніти у період проведення клінічного дослідження; 2) діти до 18 років; 3) хірургічне втручання, що планується у період проведення дослідження; 4) тяжка або повна інвалідизація (наприклад, пацієнт, прикутий до ліжка або інвалідного візка, який має мінімальну можливість або не має можливості самообслуговування); 5) анамнестичні дані, встановлений діагноз, ознаки або симптоми клінічно значущого психічного захворювання; 6) застосування седативних засобів, транквілізаторів, антидепресантів протягом 30 днів, що передують візиту рандомізації; 7) будь-який інший стан, який, за думкою лікаря-дослідника, створює для пацієнта підвищений ризик для здоров'я або з будь-яких інших причин зробить пацієнта непідходящим кандидатом для участі в даному дослідженні.

Після скринінгу учасників було випадковим чином (шляхом простої рандомізації) розподілено до однієї із трьох груп дослідження:

— група 1 — учасники цієї групи приймали фабомотизол у таблетках (препарат Бафазол ІС® виробництва ТОВ «Інтерхім») за схемою: по 10 мг 3 рази на день протягом 90 днів;

— група 2 — учасники цієї групи приймали фабомотизол у таблетках (препарат Бафазол ІС® виробництва ТОВ «Інтерхім») за схемою: по 20 мг 3 рази на день протягом 30 днів, надалі по 10 мг 3 рази на день протягом 60 днів;

— група 3 — учасники цієї групи приймали фабомотизол у таблетках (препарат Бафазол ІС® виробництва ТОВ «Інтерхім») за схемою: по 20 мг 3 рази на день протягом 90 днів.

Оцінка ефективності. Оцінка ефективності порівнюваних схем лікування проводилася на основі наступних показників:

1. Вираженість тривожних розладів за шкалою тривоги Гамільтона HAM-A [5].

2. Вираженість дистресу, депресії, тривоги та соматизації за чотиривимірним опитувальником симптомів 4DSQ [9].

3. Суб'єктивна оцінка якості життя за шкалою оцінки рівня якості життя CQLS [3].

Часові точки. Показники вимірювались на 1-й день дослідження, 7, 14, 30, 60, 90, 105 та 120-й дні дослідження.

Оцінка безпечності. Переносимість препарату оцінювалася на підставі суб'єктивних відчуттів, що повідо-

млялися пацієнтом лікаря, і об'єктивних даних, отриманих дослідником у процесі лікування. Враховувалися дані клінічного обстеження, а також частота виникнення і характер побічних реакцій.

Переносимість препарату оцінювалася за наступною шкалою:

1. Хороша — не відзначалися або спостерігалися поодинокі легкі побічні реакції, які не впливали на працездатність і звичайний характер життєдіяльності пацієнта.

2. Задовільна — спостерігалися незначні побічні реакції, що легко переносилися пацієнтом, не заподіяли йому серйозних проблем і не потребували відміни препарату.

3. Незадовільна — мали місце небажані побічні реакції, що справляли значний негативний вплив на стан хворого, потребували відміни препарату та/або застосування додаткових медичних заходів.

У разі виникнення виражених побічних ефектів у більшості (> 50 %) пацієнтів проведення дослідження було б припинено достроково.

Для кожного конкретного пацієнта підставами до припинення участі в дослідженні були:

— індивідуальна непереносимість досліджуваного препарату;

— виникнення у пацієнта в ході дослідження тяжких побічних явищ;

— значне погіршення загального стану в період дослідження;

— відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Етичні аспекти дослідження. Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Участь кожного пацієнта у дослідженні була абсолютно добровільною. Пацієнт надавав згоду на участь у дослідженні після того, як йому доступно роз'яснювалась вичерпна інформація про мету та завдання дослідження, про користь, можливі ризики та побічні ефекти лікування. Пацієнт мав право відмовитись від участі в дослідженні на будь-якому етапі без пояснення причини відмови, що не впливало на ставлення до нього медичного персоналу.

Методи статистичної обробки. Описова статистика була наведена через середнє значення $\pm$ стандартне відхилення. Для оцінки різниці між групами на кожній

часовій точці було використано дисперсійний аналіз (ANOVA) з попарними порівняннями за допомогою тесту Тьюкі. Розмір ефекту кожної групи порівняно з іншою групою вимірювався за допомогою тесту Коена та розрахунку d-значення. Різниця між групами у розподілі якісних показників вимірювалась за допомогою тесту χ^2 Пірсона. Значущість різниці між групами у динаміці показників вимірювалась за допомогою дисперсійного аналізу повторних вимірювань (RM-ANOVA). Додатково різниця загального бала HAM-A (як показника основного інтересу) між 105-м та 0-м днем, а також між 120-м та 0-м днем у межах кожної групи оцінювалась за допомогою тесту Вілкоксона для пов'язаних вибірок. При візуалізації динаміки точкова оцінка супроводжувалась означенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Показник $p < 0,05$ було встановлено як статистично значущий. Аналіз даних кодувався мовою програмування python 3.13.0 (із використанням бібліотек numpy, pandas, scipy, statsmodels, matplotlib, seaborn).

Результати

Середній вік вибірки ($n = 90$) становив $38,42 \pm 11,43$ року, без статистично значущих відмінностей між групами ($p = 0,456$). Усі групи мали подібний розподіл за статтю: жінки становили 56,67 % всієї вибірки, а чоловіки — 43,33 %, $p = 0,665$. Переважна більшість учасників мала вищу освіту (83,33 %), що також не відрізнялося між групами ($p = 0,787$). За сімейним статусом 68,89 % усіх учасників перебували у шлюбі, 31,11 % — поза шлюбом; статистично значущих відмінностей між групами за цими показниками також не було виявлено ($p = 0,510$) (табл. 1).

Ці результати свідчать про успішну рандомізацію та початкову однорідність груп за ключовими демографічними змінними.

У ході дослідження встановлено дозозалежну ефективність препарату фабомотизол при лікуванні субклінічної та соматизованої тривоги, що відображено в динаміці зниження симптомів тривоги, дистресу, соматизації, депресії та поліпшенні якості життя протягом усього курсу лікування (3 місяці).

Табл. 2 демонструє динаміку рівня тривоги у пацієнтів за шкалою тривоги Гамільтона (HAM-A) протягом

Таблиця 1. Соціально-демографічні характеристики трьох груп до рандомізації

Характеристика	Вся вибірка	Група 1	Група 2	Група 3	$p(> F)$
	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$	
Вік, років	$38,42 \pm 11,43$	$36,4 \pm 10,1$	$40,10 \pm 12,36$	$38,80 \pm 11,74$	0,456
Стать, n (%)					
Жіноча	51 (56,67)	19 (63,3)	16 (53,3)	16 (53,3)	0,665
Чоловіча	39 (43,33)	11 (36,7)	14 (46,7)	14 (46,7)	
Освіта, n (%)					
Вища	75 (83,33)	25 (83,3)	24 (80)	26 (86,7)	0,787
Середня	15 (16,67)	5 (16,7)	6 (20)	4 (13,3)	
Сімейний статус, n (%)					
У шлюбі	62 (68,89)	19 (63,3)	23 (76,7)	20 (66,7)	0,510
Поза шлюбом	28 (31,11)	11 (36,7)	7 (23,3)	10 (33,3)	

усього періоду спостереження залежно від дозування фабомотизолу. Вихідні значення рівня тривоги були подібними у всіх групах, що підтверджується відсутністю статистично значущих відмінностей між ними на початку дослідження ($p = 0,636$).

Починаючи вже з другого тижня (день 14) спостерігалися виражені статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,001$). Це свідчить про швидше та більш виражене зменшення симптомів тривоги у пацієнтів, які приймали фабомотизол у вищих дозах (групи 2 та 3), порівняно з пацієнтами, які отримували препарат у стандартному дозуванні (група 1). Така тенденція продовжувала зберігатися і на наступних етапах спостереження (день 30, 60 і 90), про що свідчать стабільно низькі середні значення балів тривоги в групах з більшими дозуваннями. Після завершення лікування спостерігалось деяке підвищення рівня тривоги в усіх групах. Досягнуті раніше результати залишалися кращими у групах з високими дозуваннями (групи 2 і 3), хоча різниця між групами була вже статистично незначущою (дні 105 і 120, $p > 0,05$). Це свідчить про тривале збереження терапевтичного ефекту після завершення прийому препарату, яке, ймовірно, є дозозалежним.

Попарні порівняння загального бала за шкалою НАМ-А продемонстрували статистично значущу різницю між групами в кількох часових точках. Найвираженіші відмінності спостерігалися на 14-й день, коли група 1 мала значущо вищі бали тривоги порівняно з групою 2 ($p < 0,001$) та групою 3 ($p < 0,001$), що свідчить про вищий рівень тривоги у групі 1 на цьому етапі. Значущої різниці між групою 2 та групою 3 на цьому етапі не було виявлено. Подібна, але менш виражена картина спостерігалась на 30-й день, коли різниця між групою 1 і групами 2 та 3 також була статистично значущою ($p = 0,028$ та $p = 0,008$ відповідно). Значущої різниці між групою 2 та групою 3 на цьому етапі також не було виявлено, що свідчить про подібність лікувального ефекту. На 60-й і 90-й день значущість зберігалася лише для порівняння групи 1 з групою 3 ($p = 0,011$ для обох точок), тоді як різниця між групою 1 і 2 перестала бути статистично значущою ($p > 0,05$), так само як не була значущою і різниця між групою 2 та 3 ($p > 0,05$). Це може свідчити про поступове вирівнювання показ-

ників групи 2 до рівня групи 1 через перехід на однакове дозування (30 мг/добу). В інших часових точках (дні 0, 7, 105, 120) жодні попарні порівняння не досягли статистичної значущості, що вказує на відсутність виражених міжгрупових відмінностей у ці моменти. Певне збільшення загального бала НАМ-А та відсутність статистично значущої різниці між групами на 105-й та 120-й дні може вказувати на регресію до середнього після припинення прийому препарату та однакову стабільність ефекту незалежно від дозування.

Тепловий графік демонструє різницю величини ефекту (d Коена) за шкалою НАМ-А між трьома групами учасників у різні часові точки. Найбільша різниця спостерігається на 14-й день, особливо у порівнянні групи 1 з групою 3 ($d = 1,75$), що вказує на значну різницю у зниженні рівня тривоги. Помірно-сильна різниця між цими групами зберігається до 90-го дня ($d \approx 0,75-0,80$), після чого спостерігається поступове зниження різниці в розмірі ефекту. Порівняння між групами 2 і 3 демонструє переважно малу або помірну різницю в розмірі ефекту впродовж усього періоду, що свідчить про схожість їх динаміки. Отримані дані підтверджують перевагу втручання, застосованого в групі 3, порівняно з втручанням у групі 1, у зниженні тривоги на ранніх та середніх етапах (рис. 1).

Табл. 3 демонструє результати дисперсійного аналізу повторних вимірювань за загальним балом НАМ-А, що дозволяє оцінити вплив дозування препарату (фактор «Група»), часу (фактор «Час»), а також взаємодії між цими двома факторами («Група*Час») на динаміку симптомів тривоги.

Аналіз виявив статистично значущий вплив фактора «Група» ($p < 0,001$), що свідчить про відмінності в рівні тривоги залежно від прийнятої добової дози препарату. Також встановлено значущість впливу фактора «Час» ($p < 0,001$), що відображає виражену та значущу динаміку показників тривоги в усіх групах протягом усього періоду спостереження порівняно зі стартовим рівнем. Крім того, зафіксована статистично значуща взаємодія між факторами «Група*Час» ($p = 0,035$), що свідчить про дозозалежність темпів та характеру зменшення симптомів тривоги при прийомі фабомотизолу — більш виражені позитивні зміни відзначалися у групах з більшим дозуванням препарату (рис. 2).

Таблиця 2. Описова статистика загального бала НАМ-А

Часова точка	Група 1	Група 2	Група 3	$p(> F)$	Попарні порівняння		
	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$		$p(r1*r2)$	$p(r1*r3)$	$p(r2*r3)$
День 0	23,33 $\pm$ 7,53	24,03 $\pm$ 7,60	22,23 $\pm$ 6,90	0,636	0,928	0,832	0,613
День 7	16,53 $\pm$ 7,28	14,63 $\pm$ 5,90	14,20 $\pm$ 6,30	0,343	0,500	0,353	0,964
День 14	12,33 $\pm$ 4,58	6,40 $\pm$ 3,67	5,07 $\pm$ 3,69	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,405
День 30	6,83 $\pm$ 3,30	4,70 $\pm$ 3,08	4,33 $\pm$ 3,10	0,006	0,028	0,008	0,895
День 60	5,80 $\pm$ 2,99	4,80 $\pm$ 2,78	3,60 $\pm$ 2,87	0,015	0,375	0,011	0,246
День 90	6,03 $\pm$ 3,01	5,57 $\pm$ 3,29	3,73 $\pm$ 2,73	0,009	0,821	0,011	0,054
День 105	9,07 $\pm$ 5,05	8,13 $\pm$ 5,18	7,57 $\pm$ 4,13	0,478	0,734	0,452	0,892
День 120	9,47 $\pm$ 5,09	8,67 $\pm$ 5,33	8,03 $\pm$ 4,11	0,523	0,801	0,493	0,869

Таким чином, отримані результати підтверджують виражену дозозалежну ефективність фабомотизолу у лікуванні тривожних розладів. Найбільш значуще зниження симптомів тривоги спостерігалось з 14-го дня при застосуванні дозування 60 мг/добу. Цей ефект стабільно зберігався протягом усього періоду лікування (до 90 днів).

До 105-го дня рівень тривоги дещо підвищився, проте досягнуте поліпшення стану продовжувало зберігатися в зоні межових значень, вказуючи на стабільність терапевтичного ефекту протягом певного часу (мінімум протягом місяця) по завершенню лікування. Подібне коливання може бути явищем регресії до середнього, тобто природною тенденцією значень повертатися до усередненого рівня після досягнення

екстремальних значень під час лікування. Крім того, слід враховувати можливість випадкових коливань у контексті невеликої вибірки або індивідуальних особливостей пацієнтів.

Важливо відзначити, що навіть за умов незначного підвищення досягнуте поліпшення стану продовжує зберігатися в зоні межових значень (6–13 балів), що вказує на стабільність терапевтичного ефекту. Окрім того, загальний бал НАМ-А на 105-й та 120-й дні статистично значуще відрізнявся від бала на момент залучення в дослідження ($p < 0,001$ в обох випадках) для всіх трьох груп (табл. 4).

Це дозволяє припустити, що фабомотизол забезпечує тривале зниження рівня тривоги навіть після завершення курсу лікування.



Рисунок 1. Попарне порівняння величини ефекту зменшення тривоги між групами

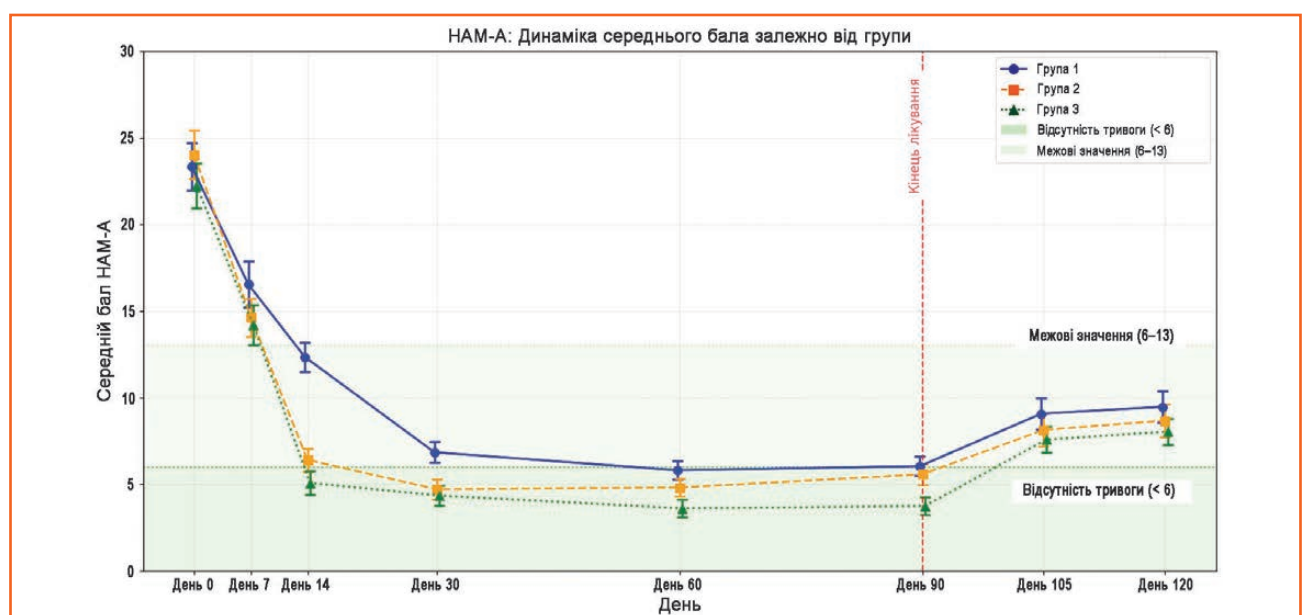


Рисунок 2. Динаміка рівня тривоги (за НАМ-А) залежно від групи («вуса» — 95% ДІ)

Найефективнішою у зменшенні тривоги виявилась схема лікування із дозою 60 мг/добу протягом усього курсу лікування.

Разом з тим лікування початковою дозою 60 мг/добу з наступним переходом на підтримувальну дозу 30 мг/добу може виявитись більш економічно ефективним, ніж прийом 60 мг/добу протягом усього періоду лікування, через швидше зменшення вираженості тривоги порівняно зі стандартним дозуванням, оптимальний баланс ефективності й переносимості та стійкий ефект після завершення лікування, що можна порівнювати з ефектом від постійного прийому 60 мг/добу.

Табл. 5 демонструє динаміку соматизації тривоги за чотирирівним опитувальником симптомів (4DSQ)

протягом усього періоду спостереження залежно від дозування фабомотизолу. Вихідні значення рівня соматизації тривоги були дещо різними в групах, з найбільшим значенням у групі 3, що підтверджується наявністю статистично значущих відмінностей між групами на початку дослідження ($p = 0,036$).

З другого тижня спостереження (день 14) відмічалися суттєві статистично значущі відмінності між групами ($p = 0,007$), особливо між групою 1 (стандартне дозування 30 мг/добу) та групою 2 (дозування 60 мг/добу, $p = 0,005$). Це свідчить про вираженіше та швидше зменшення соматичних симптомів тривоги саме в пацієнтів, які отримували вищу дозу препарату на початковому етапі. Тенденція до збереження значущих міжгрупових

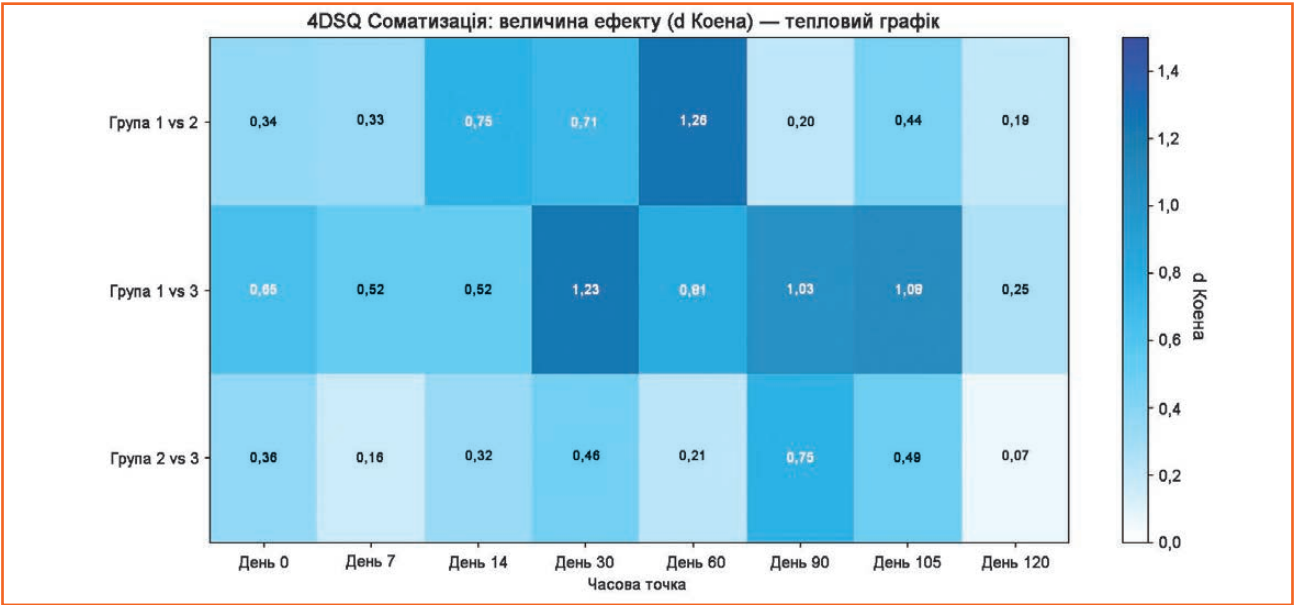


Рисунок 3. Попарне порівняння величини ефекту зменшення соматизації тривоги між групами

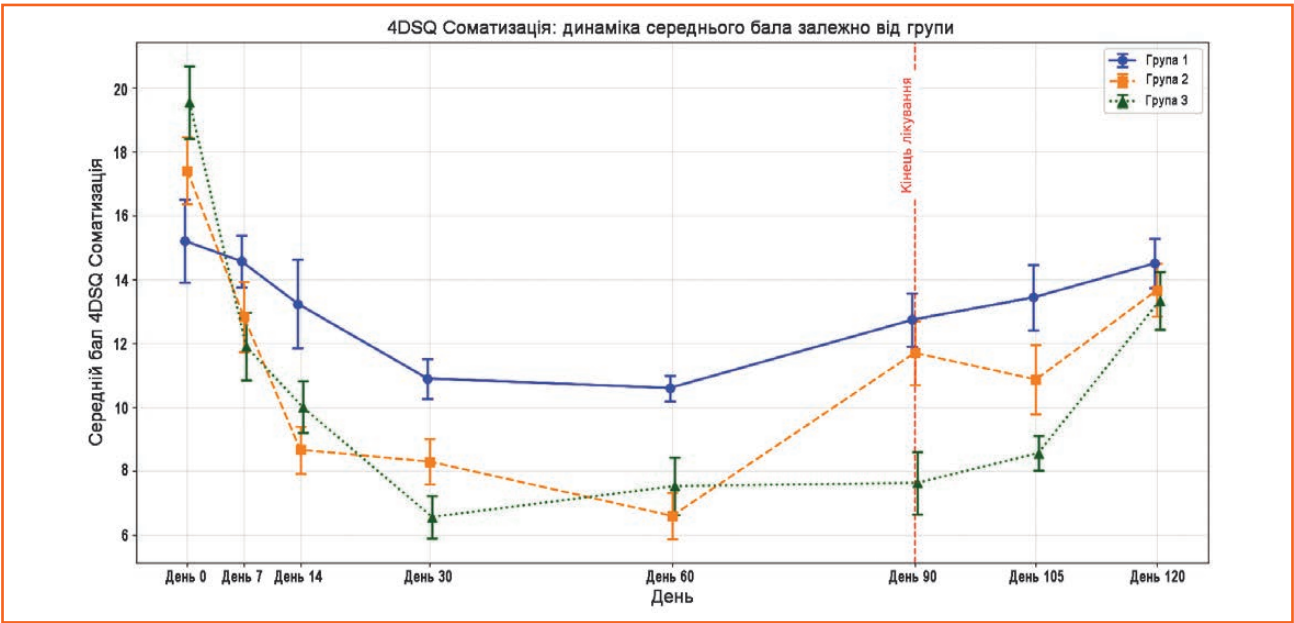


Рисунок 4. Динаміка соматизації тривоги залежно від групи («вуса» — 95% ДІ)

відмінностей зберігалася на 30, 60, 90 та 105-й дні спостереження ($p < 0,001$), із загальним поліпшенням стану саме у групах з вищими дозуваннями (особливо група 3). На 120-й день статистично значущої різниці між групами не було виявлено.

Попарні порівняння демонструють, що найбільш виражені та стабільні відмінності спостерігалися між групою 1 та групою 3 (дні 30, 60, 90, 105, $p < 0,01$), що підкреслює перевагу схеми із високим дозуванням. На день 60 також була значуща відмінність між групою 1 та групою 2 ($p < 0,001$). Водночас на заключних етапах (105-й і 120-й день) спостерігалася поступове зростання середніх значень соматизації тривоги в усіх групах, що

привело до відсутності статистично значущих міжгрупових відмінностей на 120-й день ($p = 0,598$). Це може свідчити про певне повернення симптомів після завершення лікування, незалежно від дозування препарату.

Тепловий графік (рис. 3) демонструє зміни величини ефекту (d Коена) між трьома досліджуваними групами за шкалою соматизації 4DSQ у різні часові точки. Найбільші відмінності зафіксовано на 60-й день між групою 1 та групою 2 ($d = 1,26$), а також між групою 1 та групою 3 на 30, 90 та 105-й день ($d = 1,23, 1,03$ та $1,08$ відповідно), що свідчить про виражену різницю в рівні соматичних симптомів. У більшості часових точок група 1 демонструє вищі показники соматизації порівняно

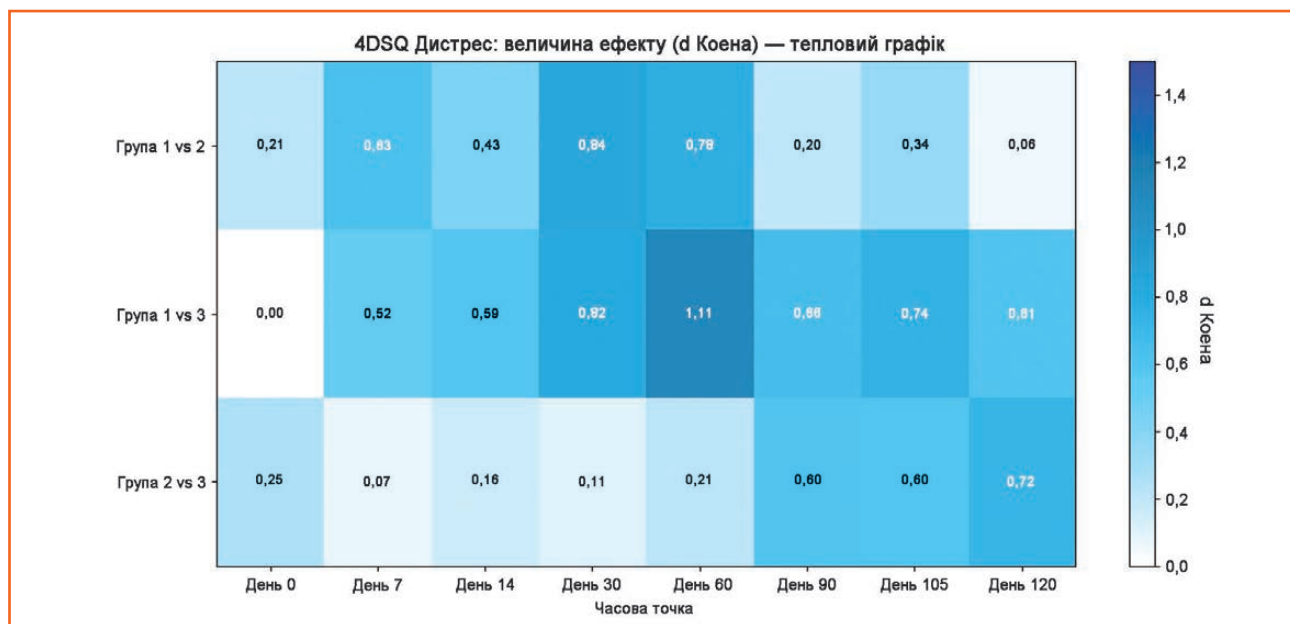


Рисунок 5. Попарне порівняння величини ефекту зменшення дистресу між групами

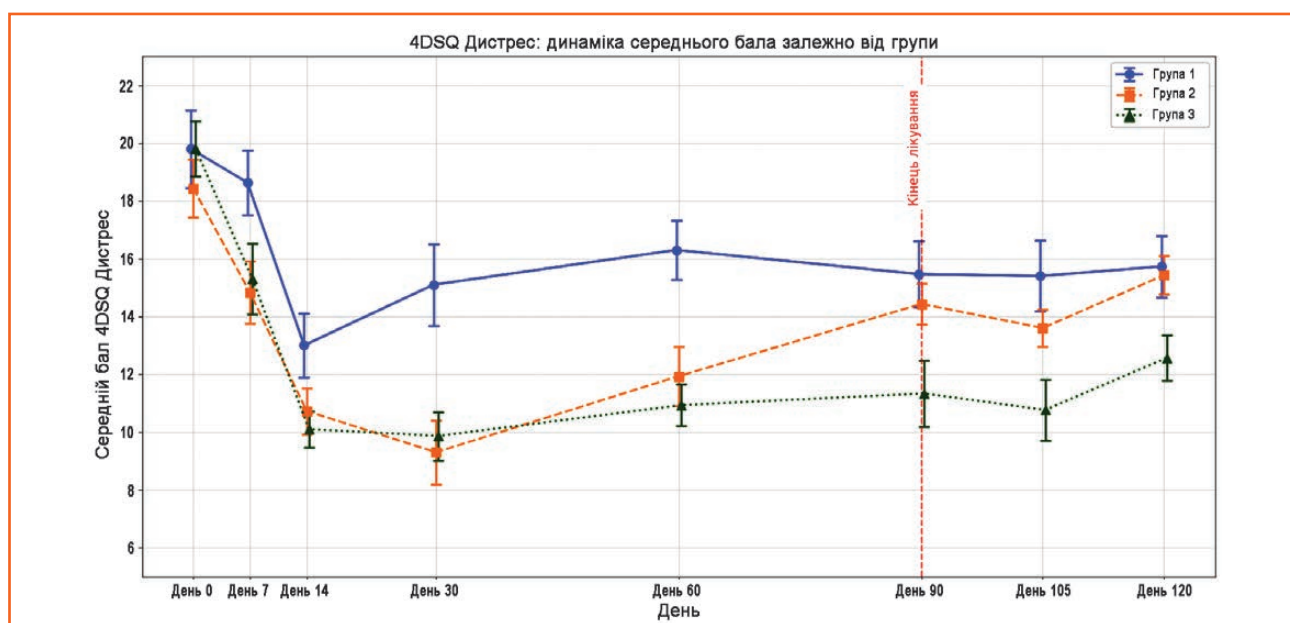


Рисунок 6. Динаміка дистресу залежно від групи («вуса» — 95% ДІ)

з іншими групами. Водночас порівняння між групами 2 і 3 здебільшого виявляє помірну або малу різницю, за винятком 90-го та 105-го дня ($d = 0,75$ і $0,49$). Початкова (день 0) та фінальна (день 120) різниця є низькою, що свідчить про мінімальні відмінності на початку та у кінці дослідження.

Отже, отримані дані підтверджують додозалежну перевагу фабомотизолу щодо зниження соматичних проявів тривоги, особливо при використанні схем лікування з вищою дозою (60 мг/добу). Довгострокова ефективність у стабілізації результату після завершення курсу лікування є помірною і дозозалежною.

Табл. 6 демонструє результати дисперсійного аналізу повторних вимірювань за загальним балом соматизації тривоги (за опитувальником 4DSQ), який був

проведений для оцінки впливу дозування препарату (фактор «Група»), впливу часу (фактор «Час») та їх взаємодії («Група*Час») на симптоматику соматизації тривоги.

Аналіз виявив статистично значущий вплив фактора «Група» ($p < 0,001$), що свідчить про суттєві відмінності між групами пацієнтів, які отримували різні дозування фабомотизолу. Це підтверджує висновок про додозалежний ефект препарату. Також був виявлений високо значущий ефект фактора «Час» ($p < 0,001$), що вказує на суттєву динаміку зниження рівня соматизації тривоги у пацієнтів всіх досліджуваних груп протягом періоду лікування.

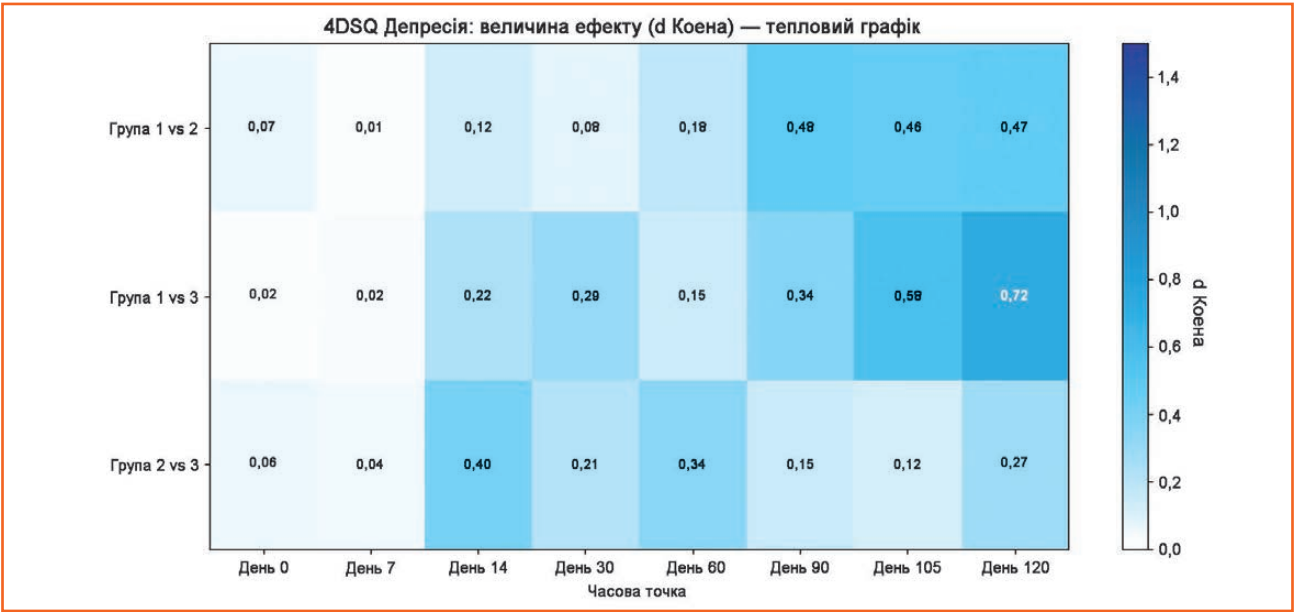


Рисунок 7. Попарне порівняння величини ефекту зменшення депресії між групами

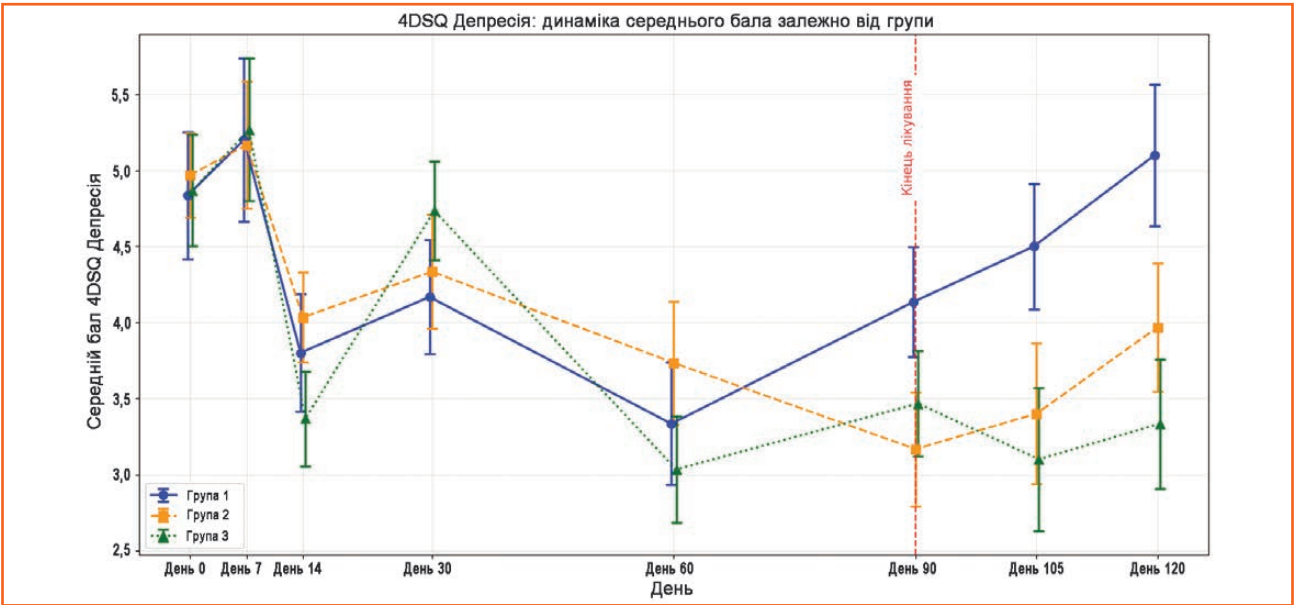


Рисунок 8. Динаміка депресії залежно від групи («вуса» — 95% ДІ)

Важливим результатом є наявність статистично значущої взаємодії між дозуванням препарату та часом («Група*Час», $p < 0,001$). Це означає, що зміни рівня соматизації тривоги з плином часу істотно залежали від дозування фабомотизолу. Більші дози (зокрема, схема з прийомом 60 мг на добу) забезпечували більш виражене та швидке зменшення соматизації симптомів порівняно зі стандартним дозуванням (рис. 4).

Отже, результати дисперсійного аналізу повністю узгоджуються з попередніми спостереженнями описової статистики і підтверджують, що схема лікування з вищими початковими дозами фабомотизолу є значно ефективнішою щодо швидкості настання ефекту, глибини та стабільності зменшення соматичних симптомів тривоги у пацієнтів із тривожними станами.

Динаміка рівня дистресу за чотиривимірним опитувальником симптомів (4DSQ) у пацієнтів, що отримували різні дози фабомотизолу, протягом усього періоду спостереження наведена у табл. 7.

На старті дослідження (день 0) значення дистресу були приблизно однаковими в усіх трьох групах, що підтверджується відсутністю статистично значущих відмінностей ($p = 0,609$). Це свідчить про початкову порівнянність груп за цим показником.

На ранніх етапах терапії (день 7 і 14) спостерігалася лише тенденція до зниження дистресу в групах з вищими дозами препарату, однак міжгрупові відмінності ще не були значущими. Починаючи з 30-го дня стають помітними чіткі статистично значущі переваги в групах 2 та 3 порівняно з групою 1. Зокрема, на 30-й день ди-

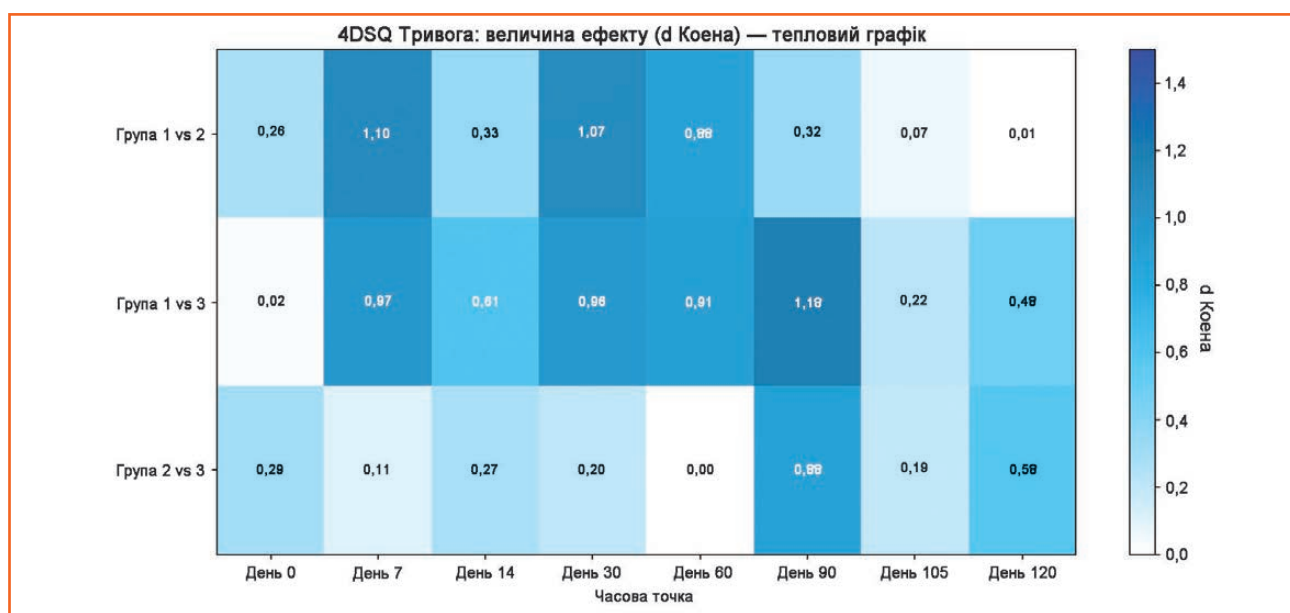


Рисунок 9. Попарне порівняння величини ефекту зменшення тривоги (4DSQ) між групами

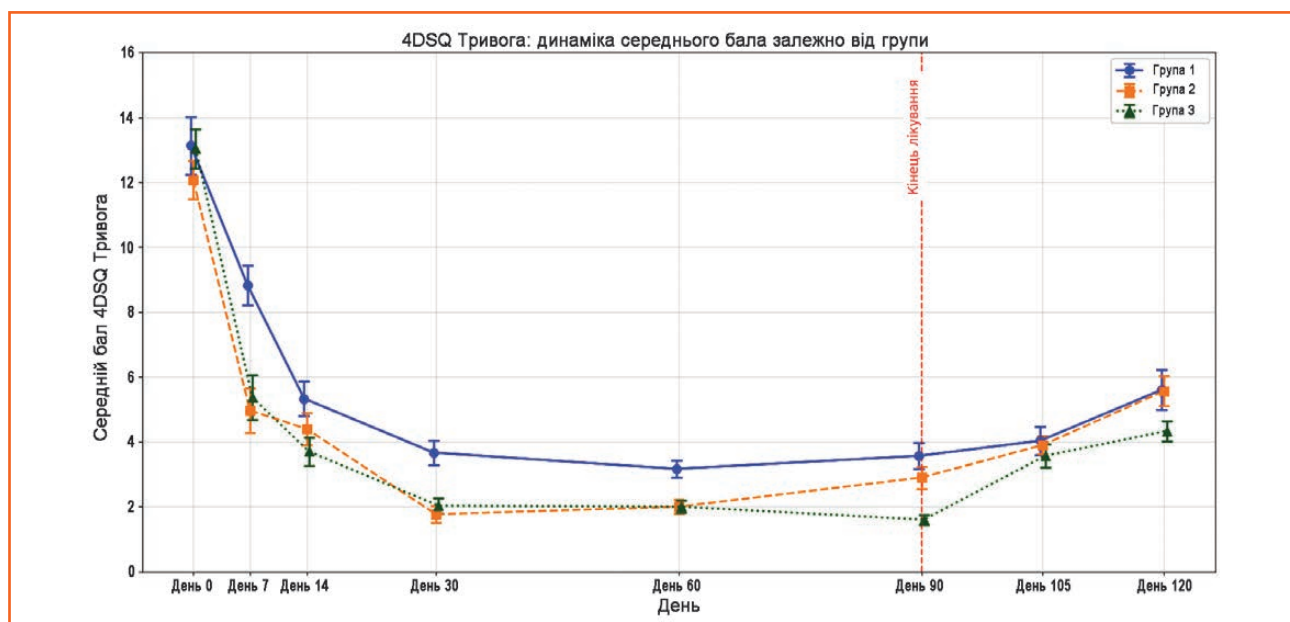


Рисунок 10. Динаміка тривоги (за 4DSQ) залежно від групи («вуса» — 95% ДІ)

стрес значущо нижчий у пацієнтів, які отримували вищі дози фабомотизолу ($p = 0,002$ для групи 2, $p = 0,005$ для групи 3), і ця відмінність утримувалася до 60-го дня.

У подальшому, з 90-го дня, динаміка в групі 2 дещо вирівнювалася відносно групи 1, що може бути наслідком зниження дози препарату. Натомість у групі 3, де застосовувалась комбінація високої початкової та підтримувальної дози, ефект залишається вираженим довше — статистично значущі відмінності з групою 1 спостерігаються навіть на 105-й ($p = 0,004$) та 120-й день ($p = 0,029$). Водночас різниця між групами 2 і 3 протягом усього періоду лікування здебільшого не досягала статистичної значущості, що вказує на близьку ефективність цих схем.

Тепловий графік (рис. 5) демонструє динаміку рівня дистресу за шкалою 4DSQ у трьох групах учасників на різних етапах дослідження. Найвищу величину ефекту ($d = 1,11$) виявлено між групами 1 та 3 на 60-й день, що свідчить про значну різницю у вираженості дистресу. Група 1 стабільно демонструє вищі показники дистресу порівняно з групою 3 упродовж усього періоду спостереження ($d > 0,6$) у більшості часових точок після 30-го дня. Порівняння між групами 1 та 2 також виявляє помірні ефекти в середині дослідження, тоді як група 2 порівняно з групою 3 демонструє поступове збільшення різниці в розмірі ефекту до завершення дослідження (день 120), що може свідчити про кумулятивну різницю у динаміці зниження дистресу.

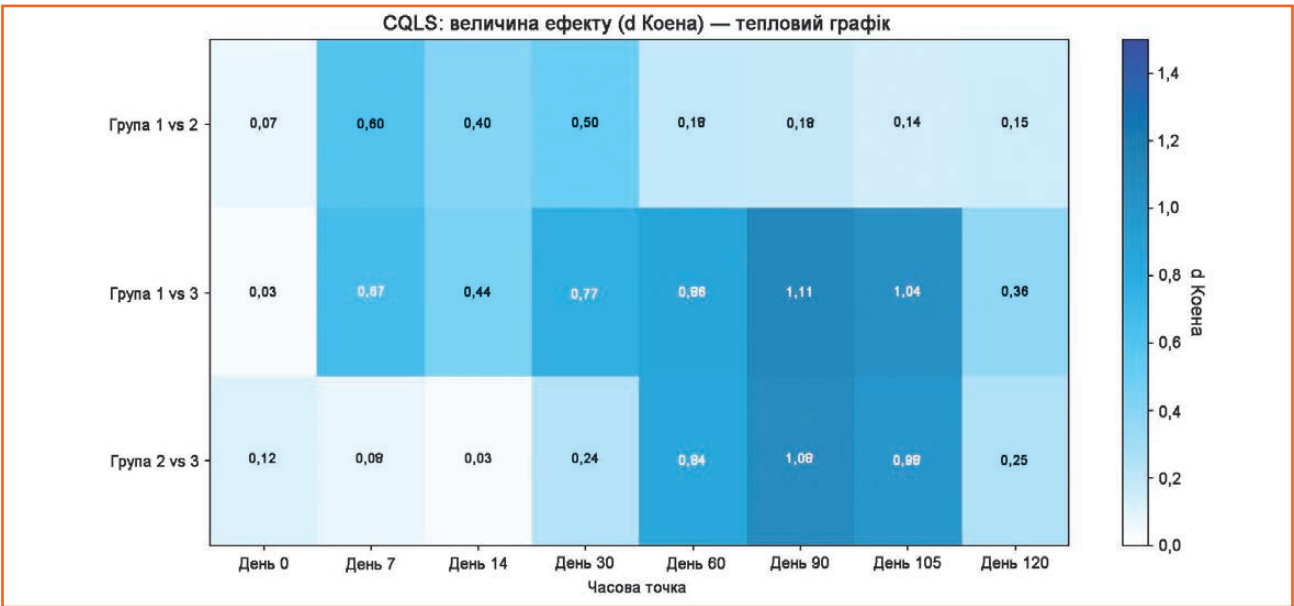


Рисунок 11. Попарне порівняння величини ефекту зменшення якості життя між групами

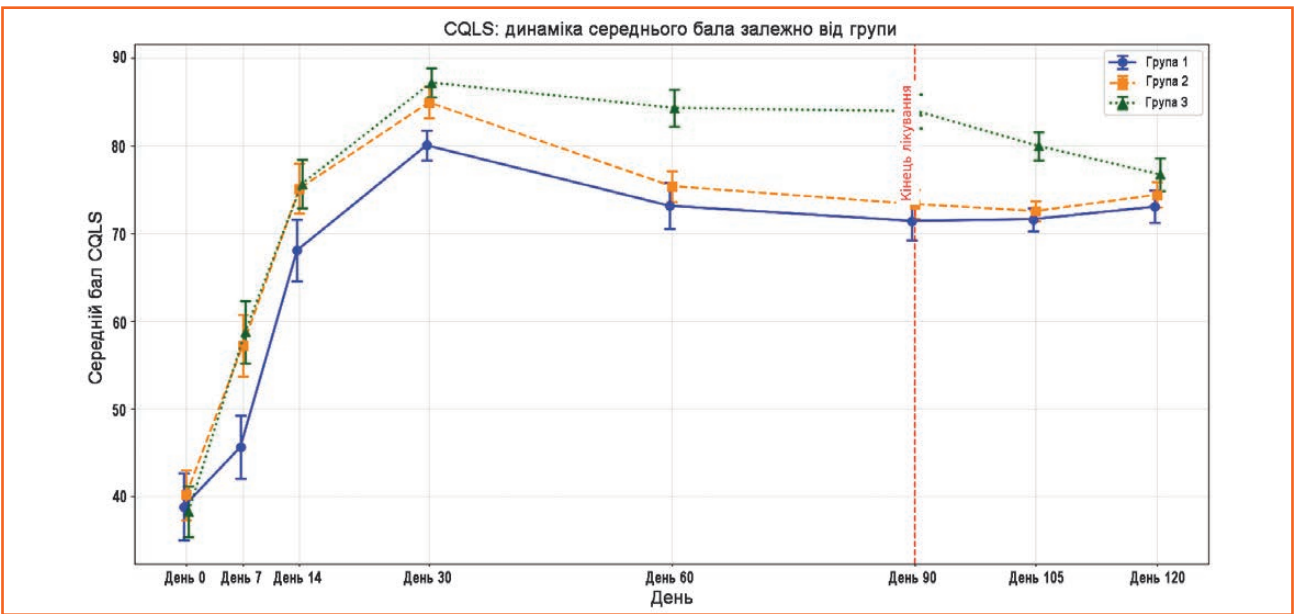


Рисунок 12. Динаміка якості життя залежно від групи («вуса» — 95% ДІ)

Таблиця 3. Результати дисперсійного аналізу повторних вимірювань загального бала HAM-A

Фактор	S.S.	df	E.S.S.	den Df	F	p(> F)
Перетин	69090	1	2614,6	87	2298,9889	< 0,001
Група	810	2	2614,6	87	13,4733	< 0,001
Час	25463	7	13683,3	609	161,8973	< 0,001
Група*Час	566	14	13683,3	609	1,7997	0,035

Таблиця 4. Різниця середніх значень на 105-й та 120-й день порівняно з днем 0 (за тестом Вілкоксона для всіх груп дослідження)

Часова точка	Група 1		Група 2		Група 3	
	Зміна μ	p	Зміна μ	p	Зміна μ	p
День 105 vs день 0	-61,1 %	< 0,001	-66,2 %	< 0,001	-66,0 %	< 0,001
День 120 vs день 0	-59,4 %	< 0,001	-63,9 %	< 0,001	-63,9 %	< 0,001

Таблиця 5. Описова статистика соматизації тривоги (за 4DSQ)

Часова точка	Група 1	Група 2	Група 3	p(> F)	Попарні порівняння		
	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$		p(r1*r2)	p(r1*r3)	p(r2*r3)
День 0	15,20 $\pm$ 7,10	17,40 $\pm$ 5,70	19,53 $\pm$ 6,20	0,036	0,379	0,027	0,401
День 7	14,57 $\pm$ 4,50	12,83 $\pm$ 5,90	11,90 $\pm$ 5,80	0,164	0,438	0,146	0,786
День 14	13,23 $\pm$ 7,60	8,67 $\pm$ 3,99	10,00 $\pm$ 4,40	0,007	0,005	0,069	0,626
День 30	10,90 $\pm$ 3,40	8,30 $\pm$ 3,90	6,57 $\pm$ 3,58	< 0,001	0,018	< 0,001	0,162
День 60	10,60 $\pm$ 2,20	6,60 $\pm$ 3,94	7,53 $\pm$ 4,92	< 0,001	< 0,001	0,007	0,616
День 90	12,73 $\pm$ 4,60	11,70 $\pm$ 5,50	7,63 $\pm$ 5,31	< 0,001	0,718	< 0,001	0,008
День 105	13,43 $\pm$ 5,6	10,87 $\pm$ 5,9	8,57 $\pm$ 2,93	0,002	0,124	< 0,001	0,184
День 120	14,50 $\pm$ 4,20	13,67 $\pm$ 4,50	13,33 $\pm$ 4,90	0,598	0,761	0,586	0,957

Таблиця 6. Результати дисперсійного аналізу повторних вимірювань загального бала субшкали соматизації (за 4DSQ)

Фактор	S.S.	df	E.S.S.	den Df	F	p(> F)
Перетин	98187	1	2377,9	87	3592,3872	< 0,001
Група	822	2	2377,9	87	15,0396	< 0,001
Час	5677	7	15216,3	609	32,4590	< 0,001
Група*Час	1262	14	15216,3	609	3,6076	< 0,001

Таблиця 7. Описова статистика дистресу (за 4DSQ)

Часова точка	Група 1	Група 2	Група 3	p(> F)	Попарні порівняння		
	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$		p(r1*r2)	p(r1*r3)	p(r2*r3)
День 0	19,80 $\pm$ 7,40	18,43 $\pm$ 5,53	19,80 $\pm$ 5,20	0,609	0,664	1,000	0,664
День 7	18,63 $\pm$ 6,10	14,83 $\pm$ 5,88	15,30 $\pm$ 6,70	0,042	0,054	0,103	0,955
День 14	13,00 $\pm$ 6,10	10,73 $\pm$ 4,38	10,10 $\pm$ 3,40	0,051	0,161	0,053	0,864
День 30	15,10 $\pm$ 7,70	9,30 $\pm$ 6,02	9,87 $\pm$ 4,60	< 0,001	0,002	0,005	0,935
День 60	16,30 $\pm$ 5,60	11,93 $\pm$ 5,65	10,93 $\pm$ 3,90	< 0,001	0,004	< 0,001	0,730
День 90	15,47 $\pm$ 6,30	14,43 $\pm$ 3,87	11,33 $\pm$ 6,20	0,014	0,753	0,014	0,085
День 105	15,40 $\pm$ 6,70	13,60 $\pm$ 3,50	10,77 $\pm$ 5,70	0,006	0,416	0,004	0,118
День 120	15,73 $\pm$ 5,90	15,43 $\pm$ 3,64	12,57 $\pm$ 4,30	0,019	0,967	0,029	0,053

Табл. 8 демонструє результати дисперсійного аналізу повторних вимірювань за субшкалою дистресу (за 4DSQ), що дозволяє оцінити вплив дозування препарату (фактор «Група»), часу (фактор «Час») та їх взаємодії («Група*Час») на динаміку рівня дистресу протягом лікування.

Аналіз виявив статистично значущий вплив фактора «Група» ($p < 0,001$), що підтверджує наявність значних міжгрупових відмінностей у рівні дистресу залежно від застосованої дози фабомотизолу. Пацієнти, які отримували вищі дози препарату, продемонстрували більш виражене зменшення дистресу порівняно з групою 1.

Також встановлено значущий вплив фактора «Час» ($p < 0,001$), що свідчить про значну динаміку зниження рівня дистресу в усіх групах протягом курсу лікування. Показники поліпшувалися з часом, що вказує на тривалий ефект препарату (рис. 6).

Однак взаємодія між дозою та часом ($p = 0,088$) не досягла статистичної значущості, що може свідчити про те, що ефект дистресу не має чітко вираженого дозозалежного компонента в динаміці на всіх етапах лікування. Це вказує на те, що хоча більші дози препарату значно знижують рівень дистресу, цей ефект не завжди лінійно змінюється залежно від часу лікування.

Отже, результати підтверджують, що підвищені дози фабомотизолу мають значний позитивний вплив на зменшення рівня дистресу в пацієнтів, але взаємодія між дозою та часом лікування не є досить вираженою для того, щоб говорити про чітко дозозалежну динаміку цього ефекту.

Табл. 9 відображає зміни рівня депресії (за 4DSQ) у пацієнтів, що отримували різні дози фабомотизолу, протягом усього курсу лікування.

Протягом першого тижня між групами не спостерігалось статистично значущих відмінностей за рівнем депресії ($p > 0,05$), що може свідчити про однаковий рівень симптомів депресії в усіх групах на початку лікування. На 14-й день спостерігалася тенденція до зменшення симптомів депресії в групах 2 та 3 порівняно з групою 1, однак міжгрупові відмінності залишалися статистично незначущими ($p > 0,05$). Також на наступних етапах (день 30, 60, 90) різниця між групами не досягала статистичної значущості ($p > 0,05$), що вказує на подібні темпи поліпшення стану в усіх групах, без явної переваги однієї з них. На 120-й день лікування спостерігалася статистично значуща різниця між групами 1 та 3 ($p = 0,015$), що може свідчити про кращі результати в групі 3 (яка отримувала схему з початковою дозою 60 мг/добу та наступним прийомом 60 мг/добу) порівняно з групою 1, де використовувалася стандартна доза. Водночас різниця між групою 2 та групою 3 була статистично незначущою ($p = 0,565$), що вказує на подібні результати цих двох груп. Одночасна відсутність статистично значущої різниці між групою 1 та групою 2 говорить про те, що результати групи 2 були проміжними щодо ефективності між групою 1 та групою 3.

Тепловий графік (рис. 7) демонструє відносно невеликі міжгрупові відмінності у розмірі протидепресивного ефекту упродовж періоду спостереження. Найбільша різниця спостерігалася між групою 1 та групою 3 на 105-й день ($d = 0,58$) та 120-й день ($d = 0,72$), що може свідчити про поступове наростання відмінностей у динаміці зменшення депресивних симптомів. Помірна різниця між групою 1 та групою 2 фіксувалася з 60-го дня і зберігалася до завершення дослідження

Таблиця 8. Результати дисперсійного аналізу повторних вимірювань загального бала субшкали дистресу (за 4DSQ)

Фактор	S.S.	df	E.S.S.	den Df	F	p(> F)
Перетин	143482	1	2671,8	87	4672,1145	< 0,001
Група	1652	2	2671,8	87	26,9032	< 0,001
Час	4450	7	18879,5	609	20,5055	< 0,001
Група*Час	673	14	18879,5	609	1,5498	0,088

Таблиця 9. Описова статистика депресії (за 4DSQ)

Часова точка	Група 1	Група 2	Група 3	p(> F)	Попарні порівняння		
	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$		p(r1*r2)	p(r1*r3)	p(r2*r3)
День 0	4,83 ± 2,29	4,97 ± 1,52	4,87 ± 2,01	0,963	0,963	0,998	0,979
День 7	5,20 ± 2,94	5,17 ± 2,29	5,27 ± 2,60	0,988	0,999	0,995	0,988
День 14	3,80 ± 2,12	4,03 ± 1,63	3,37 ± 1,70	0,365	0,875	0,632	0,342
День 30	4,17 ± 2,05	4,33 ± 2,06	4,73 ± 1,80	0,521	0,942	0,507	0,712
День 60	3,33 ± 2,20	3,73 ± 2,21	3,03 ± 1,90	0,441	0,745	0,847	0,409
День 90	4,13 ± 1,98	3,17 ± 2,05	3,47 ± 1,90	0,159	0,147	0,396	0,828
День 105	4,50 ± 2,26	3,40 ± 2,54	3,10 ± 2,60	0,073	0,199	0,076	0,885
День 120	5,10 ± 2,55	3,97 ± 2,31	3,33 ± 2,30	0,019	0,166	0,015	0,565

($d \approx 0,47-0,48$). Порівняння групи 2 з групою 3 виявили незначущі або низькі ефекти на всіх етапах, що свідчить про подібну динаміку у цих групах.

Табл. 10 надає результати дисперсійного аналізу повторних вимірювань за субшкалою депресії (за 4DSQ), що оцінює вплив дозування препарату, часу та їх взаємодії на зміну рівня депресії протягом лікування.

Спостерігався статистично значущий вплив фактора «Група» ($p = 0,042$), що свідчить про різницю у рівні депресії між групами з різними дозуваннями фабомотизолу. Пацієнти, які отримували більші дози препарату, продемонстрували кращі результати в зменшенні депресивних симптомів порівняно з групою, що отримувала стандартну дозу. Фактор «Час» також виявився значущим ($p < 0,001$), що підтверджує наявність вираженої динаміки поліпшення стану пацієнтів протягом лікування в усіх групах, а отже, депресивні симптоми зменшувалися з часом у всіх пацієнтів. Однак взаємодія між факторами «Група» і «Час» виявилась статистично незначущою ($p = 0,215$). Це може свідчити про те, що ефект зниження депресії не залежав від конкретного часу лікування, і всі групи демонстрували подібні результати зменшення симптомів, навіть якщо лікування проводилося з різним дозуванням.

Таким чином, фабомотизол ефективно зменшує депресивні симптоми, але дозування не має чіткої дозозалежної взаємодії з часом лікування (рис. 8).

Різниця між групами не була статистично значущою на більшості етапів, і поліпшення симптомів депресії спостерігалось в усіх групах без чіткої переваги більш високих доз. Це може вказувати на те, що вищі дози не призвели до більш вираженого поліпшення порівняно з нижчими дозами.

Табл. 11 надає описову статистику змін рівня тривоги за шкалою 4DSQ в різних групах пацієнтів, які отримували різні дози фабомотизолу, протягом лікування. Початкові значення рівня тривоги були схожими у всіх групах, без значущих відмінностей ($p = 0,505$), що вказує на рівномірний старт дослідження для всіх груп.

Однак вже на 7-й день лікування результати значно відрізняються. Групи з вищими дозами фабомотизолу (групи 2 та 3) демонстрували значно знижену тривогу порівняно з групою 1 ($p < 0,001$ для обох порівнянь), що свідчить про швидкий ефект вищих доз. Водночас різниця між групами 2 та 3 не була значущою ($p = 0,904$), що означає, що їхній протитривожний ефект є подібним. На 14-й день результати всіх трьох груп дещо стабілізувалися, і хоча тривога продовжувала знижуватись, статистично значущі відмінності не спостерігалися. Це може свідчити про поступове вирівнювання ефекту на пізніших етапах лікування, хоча загалом високі дози продовжували мати перевагу. У наступні точки контролю (30-й і 60-й день) рівень тривоги в групах 2 та 3 залишався значно нижчим, ніж у групі 1, що підтверджується статистично значущими відмінностями ($p < 0,001$). Цей ефект стабільно зберігався до 60-го дня, але між групами 2 та 3 різниця не була виявлена ($p = 1,000$), що вказує на подібну ефективність цих схем у зниженні тривоги. На 90-й день різниця між групами 1 та 3 знову була статистично значущою ($p < 0,001$), тоді як різниця між групами 1 і 2 зменшилася і перестала бути значущою ($p = 0,306$). Це може свідчити про певне вирівнювання ефектів у групах через зменшення дозування у групі 2 до аналогічного в групі 1 через місяць лікування. Спостерігалась статистично значуща різниця між групою 2 та групою 3, що може

Таблиця 10. Результати дисперсійного аналізу повторних вимірювань загального бала субшкали депресії (за 4DSQ)

Фактор	S.S.	df	E.S.S.	den Df	F	p(> F)
Перетин	12251,2	1	380,42	87	2801,7579	< 0,001
Група	28,8	2	380,42	87	3,2960	0,042
Час	276,4	7	2936,77	609	8,1880	< 0,001
Група*Час	86,3	14	2936,77	609	1,2787	0,215

Таблиця 11. Описова статистика тривоги (за 4DSQ)

Часова точка	Група 1	Група 2	Група 3	p(> F)	Попарні порівняння		
	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$		p(r1*r2)	p(r1*r3)	p(r2*r3)
День 0	13,13 $\pm$ 4,85	12,07 $\pm$ 3,26	13,03 $\pm$ 3,36	0,505	0,540	0,995	0,602
День 7	8,83 $\pm$ 3,34	4,97 $\pm$ 3,71	5,37 $\pm$ 3,81	< 0,001	< 0,001	0,001	0,904
День 14	5,33 $\pm$ 2,88	4,40 $\pm$ 2,74	3,70 $\pm$ 2,45	0,068	0,377	0,055	0,575
День 30	3,67 $\pm$ 2,04	1,77 $\pm$ 1,45	2,03 $\pm$ 1,27	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,800
День 60	3,17 $\pm$ 1,49	2,00 $\pm$ 1,14	2,00 $\pm$ 1,05	< 0,001	0,001	0,001	1,000
День 90	3,57 $\pm$ 2,19	2,90 $\pm$ 1,90	1,60 $\pm$ 0,86	< 0,001	0,306	< 0,001	0,014
День 105	4,03 $\pm$ 2,39	3,90 $\pm$ 1,56	3,57 $\pm$ 1,92	0,646	0,963	0,635	0,793
День 120	5,60 $\pm$ 3,35	5,57 $\pm$ 2,51	4,33 $\pm$ 1,69	0,106	0,999	0,150	0,165

свідчити про те, що ефект від схеми у групі 2 на 90-й день вже був подібніший до ефекту від схеми лікування у групі 1, ніж у групі 3. На 105-й та 120-й день рівень тривоги в усіх групах наблизився до однакових значень, і різниця між групами стала статистично незначущою ($p > 0,05$). Це може свідчити про стабільний ефект, досягнутий у всіх групах, та регресію до середнього після завершення лікування.

Тепловий графік розміру ефекту (рис. 9) демонструє динаміку міжгрупових відмінностей у рівні тривоги за шкалою 4DSQ упродовж дослідження. Найбільші ефекти зафіксовано у порівняннях групи 1 з групами 2 та 3 у ранніх і середніх часових точках (день 7 і 30, $d > 1,0$), що свідчить про значно менше зниження рівня тривоги в групі 1 порівняно з іншими. Пік різниці ефекту спостерігався на 90-й день між групою 1 та групою 3 ($d = 1,18$). Група 2 порівняно з групою 3 демонструвала незначні відмінності протягом більшості часу, однак до 90-го та 120-го дня різниця в ефекті помітно зростала.

Таким чином, високі дози фабомотизолу, особливо на ранніх етапах лікування, призводили до більш швидкого та вираженого зниження рівня тривоги, проте з часом, по завершенню курсу лікування, різниця між групами зменшувалася. Це вказує на те, що вищі дози забезпечують швидший початковий ефект, але після лікування пацієнти з будь-якими дозами досягають стабільних результатів протягом як мінімум місяця.

Табл. 12 відображає результати дисперсійного аналізу повторних вимірювань за субшкалою тривоги (за 4DSQ).

Аналіз показав статистично значущий вплив фактора «Група» ($p < 0,001$), що свідчить про значні відмінності в рівні тривоги між групами з різними доза-

ми фабомотизолу. Пацієнти, які отримували вищі дози препарату, продемонстрували кращі результати в зниженні тривоги, що підтверджує ефективність препарату залежно від дозування. Також встановлено статистично значущий вплив фактора «Час» ($p < 0,001$), що підтверджує виражену динаміку рівня тривоги у всіх групах протягом лікування. Цей результат свідчить про поступове зменшення тривоги з часом у всіх групах пацієнтів, що підтверджує значущий тривалий ефект фабомотизолу. Крім того, було виявлено статистично значущу взаємодію між факторами «Група» і «Час» ($p = 0,003$). Це вказує на те, що темп зменшення тривоги може відрізнятися залежно від початкової дози препарату, що підкреслює дозозалежність терапевтичного ефекту фабомотизолу (рис. 10).

На початковому етапі (день 0) значення якості життя в усіх групах були подібними, без статистично значущих відмінностей між ними ($p = 0,913$), що підтверджує однаковість показників до початку лікування та успішність рандомізації (табл. 13).

Уже на 7-й день пацієнти з вищими дозами (групи 2 і 3) продемонстрували значно кращі результати ($p = 0,027$ для групи 1 і 3), хоча різниця між групами 2 і 3 не була значущою ($p = 0,948$). Подальше поліпшення якості життя спостерігалось в групах з високими дозами, з найбільшими відмінностями на 60-й ($p = 0,002$) і 90-й ($p < 0,001$) дні, коли група 3 показала кращі результати порівняно з групами 1 і 2, які не відрізнялись між собою. На пізніших етапах (105-й день) різниця між групами зменшилася, але пацієнти, які отримували вищі дози (група 3), все ж демонстрували найкращі результати. Проте через місяць різниці в якості життя між трьома групами не спостерігалось.

Таблиця 12. Результати дисперсійного аналізу повторних вимірювань загального бала субшкали тривоги (за 4DSQ)

Фактор	S.S.	df	E.S.S.	den Df	F	p(> F)
Перетин	18160,4	1	597,6	87	2643,716	< 0,001
Група	295,0	2	597,6	87	21,474	< 0,001
Час	7382,5	7	4057,6	609	158,289	< 0,001
Група*Час	222,8	14	4057,6	609	2,389	0,003

Таблиця 13. Описова статистика якості життя (за CQLS)

Часова точка	Група 1	Група 2	Група 3	p(> F)	Попарні порівняння		
	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$		p(r1*r2)	p(r1*r3)	p(r2*r3)
День 0	38,80 ± 20,90	40,13 ± 15,70	38,23 ± 16,10	0,913	0,954	0,992	0,909
День 7	45,60 ± 19,80	57,20 ± 19,10	58,77 ± 19,50	0,019	0,059	0,027	0,948
День 14	68,07 ± 19,40	75,13 ± 15,50	75,67 ± 15,10	0,153	0,238	0,191	0,992
День 30	80,07 ± 9,60	84,97 ± 9,90	87,23 ± 9,13	0,014	0,121	0,013	0,629
День 60	73,20 ± 14,30	75,40 ± 9,70	84,33 ± 11,60	0,001	0,752	0,002	0,014
День 90	71,43 ± 12,03	73,37 ± 9,10	83,97 ± 10,50	< 0,001	0,761	< 0,001	< 0,001
День 105	71,63 ± 7,23	72,57 ± 6,10	80,00 ± 8,80	< 0,001	0,878	< 0,001	< 0,001
День 120	73,07 ± 10,07	74,43 ± 7,94	76,73 ± 10,29	0,323	0,843	0,298	0,618

Таблиця 14. Результати дисперсійного аналізу повторних вимірювань якості життя (за CQLS)

Фактор	S.S.	df	E.S.S.	den Df	F	p(> F)
Перетин	3444362	1	32508	87	9217,9926	< 0,001
Група	7466	2	32508	87	9,9899	< 0,001
Час	140596	7	95038	609	128,7047	< 0,001
Група*Час	3874	14	95038	609	1,7732	0,039

Тепловий графік (рис. 11) продемонстрував між-групові відмінності у динаміці якості життя за шкалою CQLS. Найбільша різниця в ефекті спостерігалася між групами 1 і 3 ($d = 1,11$) та групами 2 і 3 ($d = 1,08$) на 90-й день, що вказує на суттєве поліпшення якості життя в групі 3 порівняно з іншими. Виражені ефекти зберігались до 105-го дня, після чого спостерігалось їх зниження. Порівняння між групою 1 та групою 2 продемонструвало лише помірні відмінності на ранніх етапах (дні 7 і 30), тоді як решта точок показали низьку величину ефекту. Усі групи мали подібні стартові значення, що підтверджує однорідність вибірки на початку дослідження.

Результати дисперсійного аналізу повторних вимірювань показали статистично значущий ефект від фактора «Група» ($p < 0,001$), що підтверджує відмінності в якості життя між групами з різними дозами препарату (табл. 14).

Також було виявлено значущу динаміку з часом ($p < 0,001$), що свідчить про поліпшення якості життя в усіх групах пацієнтів протягом лікування. Водночас взаємодія між дозою і часом («Група*Час») була статистично значущою ($p = 0,039$), що вказує на те, що ефект змін якості життя залежить від дозування препарату і прогресує з часом, причому цей ефект виражений по-різному в різних групах (рис. 12).

Побічні ефекти. У групі 3 (прийом 60 мг/добу протягом 90 днів) спостерігався один випадок (3,33 %, для всієї вибірки — 1,11 %) головного болю на 8-й день лікування, який минув самостійно. Таким чином, цього випадку недостатньо для формування висновків про системність та характер побічних ефектів.

Отже, результати дослідження продемонстрували чіткий дозозалежний протитривожний ефект фабомотизолу. Пацієнти, які отримували вищі дози препарату (60 мг/добу), мали більш виражене та швидше зниження симптомів тривоги порівняно зі стандартною дозою 30 мг/добу. Ця різниця ставала помітною вже в перші тижні терапії: у групах з більшим дозуванням поліпшення спостерігалось протягом 7–14 днів від початку лікування. Надалі, протягом усього тримісячного курсу, рівень тривоги знижувався в усіх групах, але група з постійною високою дозою стабільно демонструвала кращі результати. Режим лікування з початковою високою дозою (60 мг/добу протягом першого місяця) та подальшим зниженням до 30 мг/добу забезпечував проміжний ефект — кращий, ніж у групі зі стандартною дозою, але дещо поступався ефективності постійної високої дози. Досягнуті терапевтичні поліпшення зберігалися навіть після завершення курсу лікування. Через місяць після

відміни препарату рівень тривоги у пацієнтів залишався нижчим від початкового, хоча спостерігалось незначне підвищення симптомів порівняно з кінцем третього місяця терапії. Це свідчить про стійкість ефекту фабомотизолу: анксиолітична дія препарату не зникає одразу після припинення прийому, а утримується як мінімум протягом кількох тижнів після лікування при всіх досліджуваних режимах дозування.

Обговорення

Проведене дослідження продемонструвало дозозалежний анксиолітичний ефект фабомотизолу. Прийом препарату у збільшеному дозуванні супроводжувався більш вираженим зниженням симптомів тривоги, що узгоджується з попередніми даними щодо його фармакодинаміки. Фабомотизол, на відміну від бензодіазепінів, взаємодіє з σ_1 -рецепторами, посилюючи чутливість ГАМК/бензодіазепінових рецепторів, та впливає на системи нейротрансмітерів, підвищуючи рівень нейротрофічних факторів (NGF, BDNF) у головному мозку [6]. Це може пояснювати виявлений дозозалежний характер його дії, оскільки більші дози, ймовірно, сильніше активують зазначені молекулярні мішені та шляхи, відповідальні за анксиолітичний ефект.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) зараз вважаються препаратами першої лінії терапії генералізованого тривожного розладу: в одному метааналізі дослідники зазначають, що більшість СИЗС та споріднених антидепресантів вірогідно перевершують плацебо за ефективністю. І хоча СИЗС зазвичай добре переносяться, все ж відома їхня властивість в низці випадків спричиняти побічні ефекти (зокрема, стійкі сексуальні дисфункції, нудоту тощо, а в деяких випадках і підвищення тривоги), що обмежує їх переносимість [4].

Бензодіазепіни, навпаки, забезпечують швидке зниження тривоги та традиційно широко застосовуються при тривожних розладах. Проте застосування бензодіазепінів пов'язане з ризиком седатії, розвитком толерантності і лікарської залежності, особливо при тривалому прийомі. Через їхню швидку дію та небажання чекати настання ефекту від СИЗС або психотерапії бензодіазепіни призначаються частіше та на довші терміни, ніж це є доцільним [1].

На цьому тлі фабомотизол може мати важливу перевагу: у нашому дослідженні він продемонстрував анксиолітичний ефект без седативних побічних явищ та без ознак формування залежності, що відповідає попереднім дослідженням [11].

Практична значущість отриманих результатів полягає в тому, що вони надають додаткові докази щодо потенціалу застосування фабомотизолу як ефективного і безпечного засобу для лікування субклінічної та соматизованої тривоги.

Обмеження дослідження. Незважаючи на отримані позитивні результати та сильні сторони дизайну, це дослідження має певні обмеження. По-перше, вибірка була відносно невеликою та сформованою в межах одного центру, що може обмежувати статистичну потужність аналізу деяких показників і знижувати узагальненість висновків для ширшої популяції. По-друге, період спостереження був обмеженим трьома місяцями терапії та одним місяцем після її завершення; отже, залишається невідомим, чи зберігається терапевтичний ефект фабомотизолу у більш довгостроковій перспективі. Крім того, оцінка ефективності базувалася на суб'єктивних інструментах — опитувальниках і шкалах (зокрема, шкала тривоги Гамільтона та опитувальник 4DSQ). Хоча ці методики є валідизованими та широко застосовуються, їх використання пов'язане з певною часткою суб'єктивності оцінок та можливим упередженням респондентів. Ще одним методологічним обмеженням є відсутність плацебо-контрольної групи, через що складніше повністю виключити вплив ефекту очікування або спонтанного поліпшення стану. Нарешті, вибірка учасників складалася переважно з осіб із відносно помірними (субклінічними) проявами тривоги, тому результати не обов'язково екстраполюються на пацієнтів із тяжкими тривожними розладами чи іншими клінічними особливостями.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження щодо ефективності фабомотизолу можуть бути зосереджені на кількох ключових аспектах. По-перше, перспективним вбачається проведення багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень з більшим розміром вибірки та тривалішим періодом спостереження, щоб оцінити довгострокову ефективність і безпеку препарату при тривожних розладах. По-друге, важливим може бути пряме порівняння фабомотизолу з іншими протитривожними препаратами, зокрема із СІЗЗС та бензодіазепінами, з урахуванням як клінічної ефективності, так і профілю побічних реакцій. Крім того, необхідно дослідити нейробіологічні механізми дії фабомотизолу, зокрема вплив на σ_1 -рецептори та нейротрофічні фактори (NGF, BDNF), що дозволить глибше зрозуміти молекулярні основи його анксиолітичної дії. Окремим напрямом є вивчення ефективності препарату у пацієнтів із різними типами тривожних розладів та коморбідними станами (наприклад, депресією чи соматоформними розладами). Також актуальною є оцінка економічної ефективності різних режимів дозування, що може мати важливе значення для оптимізації клінічної практики.

Висновки

Таким чином, проведене дослідження підтвердило ефективність фабомотизолу як анксиолітичного засобу та виявило чіткий дозозалежний характер його дії. Застосування дози 60 мг/добу приводило до швидшого і більш вираженого суб'єктивного зниження рівня

тривоги, ніж стандартна доза 30 мг/добу: помітне поліпшення наставало вже на початку лікування і зберігалося протягом усього курсу. Найбільший сукупний терапевтичний ефект спостерігався при безперервному прийомі 60 мг/добу, тоді як схема з початковою високою дозою і подальшим переходом на підтримувальну дозу забезпечила результат, близький до максимального. Важливо, що досягнутий протитривожний ефект зберігався щонайменше протягом місяця після припинення терапії, а результати оцінювання тривоги на 105-й та 120-й дні значущо відрізнялись від результатів у 1-й день лікування, що підкреслює можливу здатність фабомотизолу забезпечувати не тільки швидке, але й стійке полегшення симптомів субклінічної тривоги. Отже, оптимізація дозування фабомотизолу (наприклад, застосування підвищеної початкової дози) може підвищити ефективність лікування субклінічної або соматизованої тривоги без погіршення переносимості, а подальше зменшення дози може забезпечити економічну ефективність за відсутності значущих змін клінічного ефекту від лікування. Водночас через невеликий об'єм вибірки необхідні подальші дослідження для підтвердження та розширення отриманих результатів.

Список літератури

1. Archer, C., Wiles, N., Kessler, D., Chew-Graham, C.A., & Turner, K. (2024). Prescribing benzodiazepines in young adults with anxiety: a qualitative study of GP perspectives. *The British Journal of General Practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*, 74(748), e742-e748. doi: <https://doi.org/10.3399/BJGP.2024.0211>.
2. Bukreieva, Y., & Kalbus, O. (2024). Anxiety and depressive disorders in patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. *Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*, 4(18), 21-26. doi: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-3>.
3. Chaban, O.S., Khaustova, O.O., & Bezsheyko, V.G. (2016). New quality of life scale in Ukraine: reliability. *Indian Journal of Social Psychiatry*, 4, 473.
4. Garakani, A., Murrrough, J.W., Freire, R.C., Thom, R.P., Larkin, K., Buono, F.D., & Iosifescu, D.V. (2020). Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 595584. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.595584>.
5. Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50-55. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>.
6. Malar, D.S., Thitilertdech, P., & Ruckvongacheep, K.S. (2023). Targeting Sigma Receptors for the Treatment of Neurodegenerative and Neurodevelopmental Disorders. *CNS Drugs*, 37(5), 399-440. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01007-6>.
7. Pasyechko, N.V., & Kulchinska, V.M. (2022). Anxiety and depression in women of reproductive age with thyroid disease. *International Journal of Endocrinology*, 18(3), 157-162. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1163>.
8. Short- and Long-Term Use of Benzodiazepines in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Review of Guidelines (2014). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK254091/>.
9. Terluin, B., van Marwijk, H.W., Adèr, H.J., de Vet, H.C., Penninx, B.W., Hermens, M.L., ... Stalman, W.A. (2006). *The Four-*

Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization. BMC Psychiatry, 6(34), 1-20. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-244x-6-34>.

10. Zigmond, A.S., & Snaith, R.P. (1983). *The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica, 67(6), 361-370. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.*

11. Хаустова, О.О., & Ассонов, Д.О. (2023). Порівняльна оцінка протитривожної ефективності і переносимості фабомотизолу та фенібуту у пацієнтів із соматоформною вегетативною дисфункцією. *Ukrainian Medical Journal, 157(5), 1-7. doi: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.157.248253>.*

12. Чабан, О.С., & Хаустова, О.О. (2004). *Психосоматична медицина (аспекти діагностики та лікування)*. Київ: ДСГ Лтд.

13. Юрченко, Б.В. (2024). Коморбідні тривожні та депресивні розлади у військовослужбовців, хворих на подагру, анкілозуючий спондилоартрит. *Науково-практична конференція молодих вчених Української військово-медичної академії «Актуальні аспекти військової охорони здоров'я — наукові досягнення молоді»*. С. 89.

Отримано/Received 11.02.2025

Рецензовано/Revised 10.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 12.03.2025

Information about authors

Khaustova O., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 7974247@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8262-5252>.

Assonov D., Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of Bogomolets National Medical University, 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.

O.O. Khaustova, D.O. Assonov

Educational and Scientific Institute of Mental Health of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Therapy of subclinical somatized anxiety: new horizons for long-term symptom control (using the example of fabomotizole)

Abstract. Background. Subclinical and somatized anxiety is a common phenomenon in patients with chronic diseases. Previous studies have shown that the daytime tranquilizer fabomotizole at a dose of 30 mg positively affects both the mental and somatic manifestations of anxiety, as well as the quality of life of patients. However, data on the dose-dependent effects of this drug with long-term use remain limited highlighting the need for further research on the long-term efficacy and safety of fabomotizole in patients with somatized and subclinical anxiety. The purpose of this study was to compare the efficacy and safety of long-term administration (over three months) of fabomotizole at different daily doses in patients with subclinical and somatized anxiety. **Materials and methods.** The study involved 90 patients with subclinical and somatized anxiety divided into three groups of 30 individuals each. The following indicators were measured: the Hamilton Anxiety Rating Scale, the Clutter Quality of Life Scale and the Four-Dimensional Symptom Questionnaire on the first day of the study, as well as on days 7, 14, 30, 60, 90, 105, and 120. **Results.** A clear dose-dependent anxiolytic effect of fabomotizole was observed. Patients receiving higher doses of the drug (60 mg/day) showed a more pronounced and faster reduction in anxiety symptoms compared to a standard dose of

30 mg/day. This difference became noticeable within the first weeks of therapy: in groups with higher dosing, improvement was observed within 7–14 days from the start of treatment. Subsequently, throughout the three-month course, the level of anxiety decreased in all groups ($p < 0.001$), but the group with a constant high dose consistently demonstrated better results ($p < 0.001$). The treatment regimen with a high initial dose (60 mg/day during the first month) followed by a reduction to 30 mg/day provided an intermediate effect — better than in the standard dose group but somewhat inferior to the efficacy of a constant high dose. One month after discontinuation of the drug, anxiety levels remained significantly lower than at baseline, although there was a slight increase in symptoms compared to the end of the third month of therapy. **Conclusions.** The study confirmed the efficacy of fabomotizole as an anxiolytic agent and demonstrated a clear dose-dependent nature of its action. The use of a 60 mg/day dose resulted in faster and more pronounced subjective anxiety reduction compared to a standard 30 mg/day dose: a noticeable improvement occurred at the start of treatment and maintained throughout the entire course.

Keywords: psychosomatics; anxiety; quality of life; fabomotizole, anxiolytics

УДК 616.833.185-008.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1161>

Трінус К.Ф.¹, Савчук О.В.¹, Кононов О.Є.², Стецюк Р.А.², Тріщинська М.А.²

¹Міжрегіональна академія управління персоналом, м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Наслідки дії вибухової хвилі на молодих киян (студентів): попередні дані

Резюме. Актуальність. Сучасну агресію росії проти України характеризує надзвичайна інтенсивність використання вибухових пристроїв. Первинне вибухове ураження — це вибухова хвиля, складена з акустичних та інфразвукових компонентів, серед яких частота 5 Гц виявилась найшвидшою та найпотужнішою. Вибух крилатої ракети, що ними обстрілювали, зокрема, м. Київ, призводить до зашкального подразнення присінка вестибулярного апарату з формуванням присінкового розладу. **Мета:** оцінка присінкового стану в молодого цивільного населення Києва (студентів 2–3-го курсів) в умовах війни. **Матеріали та методи.** Опитування стану присінка було проведено в 38 студентів (чоловічої статі — 9, жіночої — 29), середній вік респондентів становив $21,27 \pm 4,45$ року (тільки три особи мали вік понад 30 років), зріст — 169,11 см, вага — $65,14 \pm 11,30$ кг. Контрольної групи не мали, бо спроба провести подібне опитування серед студентів у 2018 році практично не виявила студентів із подібними скаргами, тому для порівняння брали епідеміологічні дані відповідних симптомів. Функцію вестибулярного органа визначали за опитником «Типи запаморочень». **Результати.** Скарги на запаморочення/головокружіння виявили в 49,99 % наших студентів, а якщо додати кінетози, то у 68,41 %, тоді як епідеміологічні дані Німеччини показали поширеність цього симптому в 22,9 % серед осіб 20–60 років, а не 21 року, як у наших обстежених. Іншими словами, присінкові розлади у студентів м. Києва значно більше поширені, ніж у Німеччині, що може спричинюватись пошкодженням присінка внаслідок дії вибухової хвилі. Порушення координації фіксували у 15,79 % наших студентів ($n = 6$), тоді як в Іспанії — у 2,2 %. Ортостатику зустрічали в 50,00 % (19 студентів), тоді як у США її поширеність становить 5 % в осіб віком до 50 років. Серед наших студентів скарги на мігренозні болі зустрічали в 42,11 % (16) осіб, тоді як, за даними ВООЗ, поширеність мігрені у світі становить 18 %. Ококінетичний ністагм чи хворобу мерехтіння серед студентів м. Києва спостерігали в 2,63 % ($n = 1$). Водночас поширеність цієї проблеми коливається від 1 на 100 000 до 1 на 4000 (1 із 4000 становить 0,025 %). Нудоту в наших студентів зустрічали в 18,42 % випадків ($n = 7$), а в США поширеність її досягає 12 %. Блювання в наших студентів зустрічали у 2,63 % випадків ($n = 1$), тоді як у США її поширеність була більшою, ніж у Канаді або Великобританії (3; 1,9 та 1,8 % відповідно). Затьмарення реєстрували в 44,74 % наших студентів ($n = 17$), а у Фремінгемському дослідженні поширеність цього симптому становила 10,5 %. Вушні шуми зустрічали серед наших студентів у 23,68 % (9) випадків, переважно ПП типу, тоді як серед 222,1 $\pm$ 3,4 мільйона дорослих американців 21,4 $\pm$ 3,4 мільйона (9,6 $\pm$ 0,3 %) відчували вушний шум (всі типи). Гіперакузію зареєстрували в 23,68 % ($n = 9$) наших студентів, для порівняння, в США із 5107 учасників 775 (15,2 %) повідомили про гіперакузію. Ці дані вказують на те, що саме інфразвукова вибухова хвиля призводила до формування присінкового розладу, що спричиняло появу названих симптомів. Порушення просторової орієнтації (ППО) відносять до психіатричних проблем.

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

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

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

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

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

У такому разі незрозумілим є вплив вибухової хвилі на зростання поширеності ППО у населення м. Києва. Зокрема, акрофобію спостерігали в 26,32 % ($n = 10$) наших студентів, тоді як приблизно 2–5 % глобального населення скаржиться на акрофобію. Агорафобію фіксували в наших студентів у 10,53 % випадків ($n = 4$), тоді як у Європі 12-місячна поширеність панічного розладу та агорафобії без паніки в анамнезі становила 1,8 % (0,7–2,2) та 1,3 % (0,7–2,0) відповідно в усіх дослідженнях. Ніктофобію спостерігали в 15,79 % наших студентів ($n = 6$), а в літературі показано, що темряву назвали своїм головним страхом 8,20 % осіб. 36,84 % ($n = 14$) опитаних нами студентів скаржились на напади тривоги, тоді як 4,05 % населення світу страждає на тривожний розлад. Депресію в опитаних студентів зареєстрували в 18,42 % випадків ($n = 14$). При цьому, відповідно до даних ВООЗ, приблизно 3,8 % населення світу мали депресію. Агресію назвали проблемою 42,11 % ($n = 16$) наших студентів, а серед глобального населення — 11,19 %. Не заперечуючи певної кількості психіатричних проблем тривоги, депресії й агресії, ми бачимо значну кількість осіб із цим симптомом, який викликаний присінковим розладом унаслідок дії вибухової хвилі. **Висновки.** Первинне вибухове ураження має у своєму складі інфразвуковий та акустичний компоненти, серед яких інфразвукова частота 5 Гц найпотужніша, найшвидша та при ракетному нападі покриває терени м. Києва та околиць. Наші студенти мають наслідки дії інфразвукової складової частини вибухової хвилі у формі присінкового розладу та легкого травматичного ушкодження мозку. Додаткову симптоматику вносять тривожний синдром, депресія, гіперакузія та агресія, що теж виникають унаслідок присінкового розладу. Цивільне населення України потребує специфічної терапії та профілактики наслідків російської агресії. Україна потребує створення центру вивчення наслідків вибухової травми, національного реєстру та тривалого спостереження потерпілих.

Ключові слова: вибухова хвиля; присінковий розлад; тривожність; гіперакузія; депресія; агресія

Вступ

Сучасну агресію росії проти України характеризує надзвичайна інтенсивність використання різноманітних вибухових пристроїв. Їх дія призводить до ураження як військових, так і цивільного населення.

Фактори, що діють під час вибуху, показані на рис. 1.

Ми концентрували свою увагу на наслідках дії первинного вибухового ураження. Вибухова хвиля — це підвищений тиск і потік, що є результатом накопичення великої кількості енергії в невеликому, дуже локалізованому просторі. Вона виникає під час вибуху заряду, пилу чи газу, якому притаманне різке стрибкоподібне підвищення тиску та яке супроводжує стискання, нагрівання та зміну швидкості руху речовини. Поблизу осередку вибуху вибухова хвиля поширюється зі швидкістю 7–10 км/с, що **перевищує швидкість звуку** (343 м/с) в даному середовищі (ударна хвиля). Поле потоку можна апроксимувати як ударну хвилю, за якою слідує подібне дозвукове поле потоку. Простіше кажучи, вибухова хвиля — це зона тиску, що надзвуково роз-

ширюється назовні від вибухового ядра. Має передній ударний фронт стиснутих газів. За вибуховою хвилею слідує вибуховий вітер із негативним надлишковим тиском, який засмоктує предмети назад до центру [2].

Вибухова хвиля має декілька складників. Вибухи спричиняють короточасні високоенергетичні ударні хвилі — акустичні, повітряні та парасейсмічні. Звук, який чути при детонації, є частиною хвильового спектра в діапазоні від 20 до 20 000 Гц, тоді як ударна вибухова хвиля має частоту менше 20 Гц [29]. Зброя виробляє миттєві ударні хвилі (10 мкс) із високим рівнем звукового тиску 160 дБ або 176 дБ, які, безумовно, небезпечні для людського вуха та слухової системи **на близькій відстані**. Вибухова хвиля за потужністю в десятки разів перевершує акустичну хвилю, вона діє на значно більшій відстані [32].

Проведено детальне дослідження впливу вологості повітря на початкове акустичне відокремлення вибухової хвилі від епіцентру вибуху. Явище має двояку природу. У звуковому потоці конденсація вологи спричиняє уповільнення потоку через додавання тепла. Наступне ослаблення ударної хвилі зменшує тенденцію до відриву. З іншого боку, початковий відрив відкладається при взаємодії чисел Маха. Іншими словами, швидкість акустичної складової частини уповільнюється зі зростанням вологості повітря [13].

Структура поверхні, напрямок вітру та температура повітря також впливають на декремент акустичної хвилі [15].

Оскільки акустичне згасання зазвичай збільшується зі збільшенням частоти, інфразвукові хвилі можуть поширюватися на набагато більші відстані, ніж чути звук. Ступінь ослаблення акустичної хвилі, що поширюється через атмосферу, зростає разом із частотою хвилі, що призводить до низького згасання інфразвукових сигналів [27].

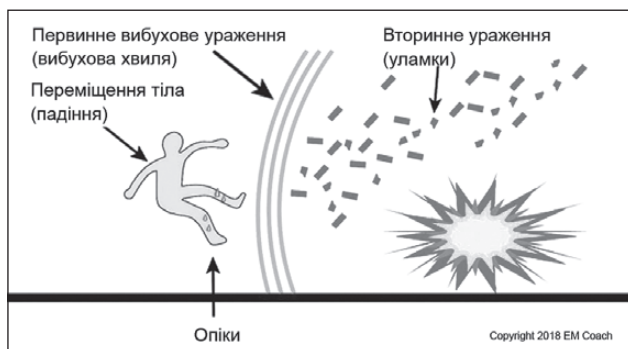


Рисунок 1. Механізм дії вибуху: первинне вибухове ураження (вибухова хвиля), вторинне ураження (уламки), переміщення тіла (падіння), опіки

Дослідження на полігоні в штаті Невада показали, що найпотужнішою складовою частиною вибуху був компонент в 5 Гц, значно нижчою за інтенсивністю була його гармоніка у 10 Гц. Наземні акселерометри їх реєстрували на відстані 46,4 км при наземному дослідженні (еквівалент 1000 кг тринітотолуолу) та 126,8 км при повітряному (повітряна куля на висоті 35 км) [27].

Для порівняння, російська ракета Х-101, якою був обстріляний, зокрема, «Охматдит» у Києві, має вибухову частину 960 кг і масу палива 1250 кг, яке також вибухає [6]. Крім неї, Київ багатократно атакували іншими видами ракет і дронами.

Місто Київ має територію 0,8 тис. км² і протяжність із півночі на південь 42,1 км, із заходу на схід 42,0 км [5]. Тобто вибух ракети на одній околиці Києва впливає на всіх мешканців міста до іншої околиці.

Було показано, що присінок вестибулярного апарату, який виконує в організмі роль датчика руху, є дуже чутливим до інфразвукової вибухової хвилі та сприймає її як надмірний стимул [1]. Тому було важливо оцінити стан присінка в цивільного населення м. Києва після трьох років частих обстрілів.

Мета: оцінка присінкового стану в молодого цивільного населення Києва (студентів 2–3-го курсів) в умовах війни.

Матеріали та методи

Опитування щодо стану присінка було проведено в 38 студентів (чоловічої статі — 9, жіночої — 29), середній вік становив $21,27 \pm 4,45$ року (тільки три особи мали вік понад 30 років), зріст — 169,11 см, вага — $65,14 \pm 11,30$ кг. Контрольної групи не мали, бо спроба провести подібне опитування серед студентів у 2018 році практично не виявила студентів із подібними скаргами, тому для порівняння брали епідеміологічні дані відповідних симптомів.

Функцію вестибулярного органа визначали за опитником «Типи запаморочень» [4]. Визначали скарги хворих, кількісні показники яких аналізували за відсотками та кількістю хворих із даною скаргою (симптомом).

Результати та обговорення

Вираженість присінкового розладу, запаморочення/головокружіння за п'ятибальною системою становила $1,39 \pm 0,66$ бала, запаморочення (порушення сприйняття руху, простору та часу, R42 за МКХ-10) зустрічали в 18,42 % ($n = 7$), об'єктивне головокружіння (відчуття, що предмети рухаються перед очима, головокружіння за МКХ-10 кодують Н81) — у 15,79 % ($n = 6$), суб'єктивне головокружіння (ілюзія неіснуючого руху, відчуття, що хворий рухається сам, як після каруселі) — у 7,89 % ($n = 3$), псевдоголовокружіння (відчуття, що щось рухається всередині голови) — у 7,89 % ($n = 3$), кінетози (захитування в транспорті) — у 18,42 % ($n = 7$), всього скарги на запаморочення та головокружіння були у 68,41 % опитаних. Навіть якщо не враховувати кінетози, то скарги на запаморочення та головокружіння виявили в 49,99 % студентів.

Згідно з епідеміологічним дослідженням була просканована на запаморочення національно репрезентативна вибірка з 4869 дорослих, що проживали в Німеччині. Із них 1003 особи із запамороченням пройшли стандартні невроотологічні опитування з метою диференціації запаморочення від головокружіння відповідно до точних діагностичних критеріїв. Запаморочення/головокружіння має поширеність 22,9 % за останні 12 місяців та охоплює 3,1 % респондентів (перший випадок запаморочення/головокружіння) [22].

Порушення координації фіксували у 15,79 % наших студентів ($n = 6$). Водночас в Іспанії досліджено 7896 осіб. Виявлено щорічну захворюваність на порушення координації у 2,2 % респондентів [14]. Проаналізовано дані англійського довгострокового дослідження старіння (ELSA) для 2925 учасників у віці 65+. Результати: виявлено 21,5 % ($n = 619$) учасників із порушенням рівноваги. Багатоваріантні моделі використовували для оцінки зв'язку між рівновагою та запамороченням і станом захворювання, поведінкою зі здоров'ям, владними повноваженнями та соціально-економічними показниками. Порушення рівноваги було статистично значимо пов'язане з віком, діабетом ($OR = 1,53$), артритом ($OR = 1,33$), зором ($OR = 1,94$) і соціальним статусом. У 20 % найзаможніших учасників було менше ризиків мати порушення рівноваги, ніж у 20 % найбідніших ($OR = 0,46$) [34]. Англійське проспективне дослідження показує перспективи розвитку порушень координації з віком.

Скарги на ортостатичні (orthostatic vital signs) порушення (короткочасні запаморочення з затьмаренням, потемнінням в очах) зустрічали в 50,0 % випадків ($n = 19$). У США їх поширеність залежить від віку та коливається від 5 % у хворих віком до 50 років до 30 % у пацієнтів віком понад 70 років. Супутня артеріальна гіпертензія може ускладнювати лікування серцевої недостатності й ішемічної хвороби серця. Ортостатика може викликати симптоми інвалідизації, непритомність і травматичні пошкодження й істотно знижувати якість життя. Незважаючи на те, що ортостатика (часто з короткочасною гіпотензією) перебігає переважно безсимптомно чи з мінімальними симптомами, наявність ортостатики підвищує смертність і частоту інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності та фібриляції передсердь [30].

Серед наших студентів скарги на мігренозні болі виявлено в 42,11 % осіб ($n = 16$), при цьому кількість симптомів на особу становила 3,45 (болі голови вважають мігреною за наявності двох і більше симптомів), а вираженість за п'ятибальною шкалою — $1,7 \pm 0,78$ бала. Доказами мігренозного характеру болів було те, що регулярні болі описали 31,58 % студентів ($n = 12$), однобічні — 36,84 % (14), пульсуючі — 36,84 % потерпілих ($n = 14$). Поширеність мігрени становила 11,7 % (17,1 % у жінок і 5,6 % у чоловіків). Порівняно з попередніми дослідженнями епідеміологічний профіль мігрени залишився стабільним у Сполучених Штатах протягом останніх 15 років [24].

Поєднані симптоми ококінетичного ністагму (ОКН) чи хвороби мерехтіння серед студентів м. Києва

зустрічали в 2,63 % опитаних ($n = 1$). Водночас неврологічні проблеми, включаючи світлочутливу епілепсію, в чутливих людей можуть виникати навіть при дуже короткій експозиції видимої модуляції (діапазон від 3 до 70 Гц). За оцінками, поширеність цієї проблеми коливається від 1 на 100 000 до 1 на 4000 осіб віком від 5 до 24 років (1 із 4000 становить 0,025 %). Початок найчастіше відзначається в підлітковому віці, і 75 % цих осіб залишаються чутливими протягом усього життя [15, 19, 37].

Нудоту виявлено у 18,42 % наших студентів ($n = 7$), а блювання — у 2,63 % ($n = 1$). Водночас анкету щодо фізичного та психічного здоров'я, демографічних факторів і способу життя було надіслано всім дорослим віком від 20 років у графстві Норд-Тренделаг у Норвегії. Було надіслано 94 197 анкет, 62 651 особа повернула анкету, рівень відповідей склав 66,5 %. Нудота є частим симптомом із поширеністю приблизно 12 % у суспільстві. Нудота є помітним симптомом функціональних шлунково-кишкових розладів, і хворі з тривогою та депресією часто звертались до лікаря зі шлунково-кишковими симптомами, такими як нудота та дискомфорт у животі [17]. Звертаємо увагу на факт віднесення нудоти та блювання до психіатричних порушень.

Функціональні розлади нудоти та блювання (ФРНБ). У 2015 році 5931 дорослий із загального населення 3 англомовних країн пройшов опитування про стан здоров'я в Інтернеті. 2100 учасників перебували в США, Канаді чи Великій Британії. У США (3 %) поширеність була більшою, ніж у Канаді (1,9 %) або Великобританії (1,8 %) [7].

У 44,74 % наших студентів ($n = 17$) зареєстрували затьмарення. При цьому в багатьох літературних джерелах терміни «затьмарення» (англ. blackout) та «синкопе» вважають єдиним поняттям, яке символізує короточасну втрату свідомості внаслідок серцевих порушень. З іншого боку, вестибулологи розглядають затьмарення як короткотривале потемніння в очах без втрати свідомості внаслідок порушень на рівні ромбоподібної ямки комплексу низхідного присінкового ядра й оточуючих його ядер вазопресорних, серцевих, дихальних нервів [35]. У Фремінгемському дослідженні 10,5 % суб'єктів повідомили про принаймні один епізод синкопе протягом 17-річного періоду дослідження. Однак поширеність змінювалася залежно від віку та значно зростала у віці старше 70 років. Синкопе є причиною до 5 % відвідувань відділень невідкладної допомоги. Існують певні підгрупи населення, що частіше відчувають це, — 25 % призовників та 23 % людей похилого віку [11]. Звертаємо увагу на значно більшу вираженість скарги на затьмарення в наших студентів.

Серед наших студентів заміління виявлено в 7,89 % ($n = 3$). У Японії опитники були надіслані 10 000 людей випадковим чином, 5682 анкети були повернуті та проаналізовані. Відповідь становила 56,8 %. Із цих 5682 респондентів було відібрано 768 осіб, які та той момент відчували заміління без болю (13,52 %). Зв'язок між замілінням і якістю життя аналізували в 768 респондентів, які були розділені на три групи відповідно до

інтенсивності заміління (низька — 214 (27,9 %), помірна — 457 (59,5 %), висока — 95 (12,4 %)) [25].

Серед обстежених молодих киян вушні шуми фіксували у 23,68 % ($n = 9$), переважно ІІІ типу за Клауссеном і Шульманом [10]. Шуми не маскувалися та мали переважно присінкову природу [31]. Водночас серед 222,1 $\pm$ 3,4 мільйона дорослих американців 21,4 $\pm$ 3,4 мільйона (9,6 $\pm$ 0,3 %) відчували вушний шум (всі типи) протягом останніх 12 місяців [9].

Виявилось, що вушні шуми — це загальна проблема для мільйонів людей, оскільки епідеміологічні дослідження показали, що її поширеність становить від 8 до 25,3 % населення Сполучених Штатів. Подібним чином популяційні дослідження, проведені в інших країнах, виявили подібну поширеність вушного шуму, що коливається від 4,6 до 30 %. Серед хворих на вушний шум 27,0 % пацієнтів мали симптоми більше 15 років; 36,0 % мали майже постійні симптоми. Повідомили про більш високу частоту вушного шуму ті, хто постійно перебував під впливом гучного шуму (OR = 3,3; CI = 2,9–3,7) з малим часом відпочинку (OR = 2,6; CI = 2,3–2,9). Роки, пов'язані з роботою під впливом зовнішнього шуму, корелювали зі збільшенням поширеності вушного шуму ($r = 0,130$, 95% ДІ 0,103–0,157). 7,2 % опитаних повідомили про свій вушний шум як про велику чи дуже велику проблему проти 41,6 % тих, які повідомили про це як про невелику проблему. Лише 49,4 % обговорювали свій вушний шум із лікарем, при цьому найобговорюванішою темою були ліки (45,5 %). Інші заходи, як-от слухові апарати (9,2 %), маскувальні пристрої (4,9 %) і когнітивно-поведінкова терапія (0,2 %), обговорювали рідше [33].

Серед обстежених студентів гіперакузію (надмірну чутливість до звуків) зареєстрували в 23,68 % ($n = 9$). Для порівняння, в США із 5107 учасників 775 (15,2 %) повідомили про гіперакузію. Більшість учасників із гіперакузією повідомила про її вплив на повсякденне життя (72,0 %). Жіноча стать, старший вік, низький дохід, проблеми з фізичним або психічним здоров'ям, серйозна втрата слуху та вушний шум — усе це пов'язували з наявністю гіперакузії. Люди з порушенням слуху, погіршенням загального чи психічного здоров'я мають більшу ймовірність того, що гіперакузія вплине на їхнє повсякденне життя. З'ясування зв'язку між гіперакузією слухом, загальним і психічним здоров'ям може мати велике значення для кращого розуміння стану та його наслідків для здоров'я людини [33].

У живій природі є фундаментальна константа — земне тяжіння, точніше, вектор гравітації, вертикаль. Саме цей параметр сприймає присінок, завдяки чому саме центральні присінкові ядра та їх взаємодія з соматосенсорною, зоровою та слуховою системами формують у нашому мозку розуміння довколишнього простору, його сприйняття та взаємодію з ним [3]. До порушень просторової орієнтації відносять акро-, агора-, нікто-, клаустро-, асцендо- та десцендофобію. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) фобії належать до невротичних, поєднаних зі стресом і соматоформних розладів.

Порушення просторової орієнтації (ППО). У нашому дослідженні акрофобію (дискомфорт на висоті) спостерігали в 26,32 % обстежених ($n = 10$), тоді як на неї скаржаться приблизно 2–5 % глобального населення [21].

Агорафобія (від грец. «базар») — це дискомфорт на великих площах, базарах, у юрбі, супермаркет-синдром. Таку фобію зустрічали у 10,53 % наших студентів ($n = 4$). За оцінками вчених, у Європі 12-місячна поширеність панічного розладу та агорафобії без паніки в анамнезі становила 1,8 % (0,7–2,2) та 1,3 % (0,7–2,0) відповідно в усіх дослідженнях. Показники удвічі вищі в жінок, і обидва розлади вперше виникли в підлітковому чи ранньому дорослому віці. На додаток до супутньої патології з агорафобією, панічний розлад тісно пов'язаний із іншими тривожними розладами та широким спектром соматоформних, афективних розладів і розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин [16].

Ніктофобію (дискомфорт у темряві та сутінках) виявлено в 15,79 % наших студентів ($n = 6$). У літературі показано, що зі 122 учасників лише 10 осіб (8,20 %) назвали темряву своїм головним страхом. Дослідники отримали широкий діапазон відповідей — від 20, що є найнижчим можливим балом, до 65. Середній бал становив 34,93 ($SD = 8,76$), що вказувало на низький рівень тривожності. Проте 5 % учасників набрали понад 50 балів, що свідчило про високий рівень тривожності [23]. Звертаємо увагу, що ніктофобію розглядають із погляду тривожного розладу.

Серед наших обстежених клаустрофобію зустрічали в 15,79 % випадків ($n = 6$). Клаустрофобія — страх закритих просторів. Близько 12,5 % населення мають цей страх, більшість із них — особи жіночої статі. Клаустрофобія — це специфічна фобія, коли людина боїться закритого простору («клаустро» з грецької означає «закритий») [36].

Наші дослідження присінкових розладів призвели до введення таких термінів, як асцендофобія (дискомфорт для умовно здорових осіб при підйомі на гору чи по сходах, коли особа потребує зовнішньої допомоги), що у наших хворих становила 15,79 % ($n = 6$), та десцендофобія (дискомфорт при спусканні з гори чи по сходах, коли особа потребує зовнішньої допомоги, руки супутника чи поручня), зафіксована в 13,16 % осіб ($n = 5$) [35]. Порівнювати поширеність вказаних симптомів не маємо з чим.

36,84 % ($n = 14$) опитаних нами студентів скаржились на напади тривоги. В епідеміології немає єдиної думки щодо поширеності тривожного синдрому. Згідно з одними опитуваннями до 33,7 % населення протягом життя страждає від тривожного розладу [8]. Інші автори вважають, що приблизно 4,05 % населення світу страждає на тривожний розлад [20].

Депресію зареєстрували в 18,42 % опитаних студентів ($n = 14$). При цьому, відповідно до даних ВООЗ, приблизно 3,8 % населення відчуває депресію, в тому числі 5 % дорослих (4 % серед чоловіків і 6 % серед жінок) і 5,7 % дорослих старше 60 років [12].

Серед наших студентів скарги на агресію мали 42,11 % осіб ($n = 16$). У 2007 році в Україні були опитані одружені чоловіки ($n = 558$) і жінки ($n = 558$) для оцінки агресії в шлюбі. Фактори ризику включали демографічні характеристики, наявність агресії з боку батьків, ранній початок і дорослі епізоди психічних та алкогольних розладів, а також серйозність сімейних проблем. Результати: більше жінок, ніж чоловіків, повідомили про агресію з боку свого подружжя в минулому році (12,7 проти 5,8 %) або будь-коли в шлюбі (20,1 проти 8,6 %), тоді як приблизно 11,19 % представників обох статей поводитися агресивно проти свого подружжя в ці періоди часу [26]. Слід відмітити, що дослідники в 2007 році вивчали агресивні дії, тоді як ми вивчали думки без дії у студентів.

З метою оцінки взаємозв'язків між дослідженими симптомами ми вивчали кореляції між ними.

Гіперакузія мала кореляції з суб'єктивним головокружінням ($r = 0,30$), із оптокінезою (хворобою мерехтіння) ($r = 0,30$), тривогою ($r = 0,34$), регулярними болями голови ($r = 0,42$), зі слуховою аурую ($r = 0,30$), фоно- ($r = 0,37$), фотофобією ($r = 0,33$) та чутливістю до повного місяця ($r = 0,42$).

Депресія корелювала з нудотою ($r = 0,30$), блюванням ($r = 0,35$), тривогою ($r = 0,34$), вестибулярною аурую ($r = 0,42$) та болями голови, супроводжуваними нудотою ($r = 0,30$).

Тривога мала негативну кореляцію зі зростом ($r = -0,37$), із агорафобією ($r = 0,45$), гіперакузією ($r = 0,34$), депресією ($r = 0,34$), агресією ($r = 0,34$), болями голови ($r = 0,34$), та чутливістю до повного місяця ($r = 0,31$).

Агресія корелювала з асцендофобією ($r = 0,35$), занімінням ($r = 0,36$), тривогою ($r = 0,34$), болями голови ($r = 0,42$).

Привертає особливу увагу значна кореляція гіперакузії, тривоги, агресії та депресії з симптомами присінкових розладів.

Підсумовуючи все наведене, маємо відмітити, що найпотужнішою складовою вибухової хвилі є інфразвуковий компонент з частотою 5 Гц, який поширюється зі швидкістю, що в 20–30 разів перевищує швидкість звуку. Вибухові хвилі російських стратегічних крилатих ракет покривають усю територію м. Києва та його околиць.

Скарги на запаморочення/головокружіння виявили в 49,99 % наших студентів, а якщо додати кінетози, то у 68,41 %, тоді як епідеміологічні дані Німеччини показали поширеність таких скарг 22,9 % серед осіб 20–60 років (а не 21 рік, як у середньому в нашому дослідженні). Іншими словами, присінкові розлади в студентів м. Києва значно більше поширені, ніж у Німеччині, що може бути наслідком пошкодження присінка через дію вибухової хвилі.

Порушення координації виявлено в 15,79 % наших студентів ($n = 6$), тоді як в Іспанії повідомлялося про 2,2 %. Ортостатику зустрічали в 50,00 % студентів ($n = 19$), тоді як у США її поширеність становила 5 % в осіб віком до 50 років. Серед наших студентів скарги

на мігренозні болі зустрічали в 42,11 % осіб ($n = 16$), тоді як, за даними ВООЗ, поширеність мігрені у світі становить у жінок 18 %. ОКН чи хворобу мерехтіння серед студентів м. Києва зустрічали в 2,63 % ($n = 1$). Водночас поширеність цієї проблеми коливається від 1 на 100 000 до 1 на 4000. 1 із 4000 становить 0,025 %. Нудоту фіксували у 18,42 % наших студентів ($n = 7$), а в США поширеність її досягає 12 %. Блювання фіксувалося у 2,63 % наших студентів ($n = 1$), тоді як у США (3 %) поширеність була більшою, ніж у Канаді (1,9 %) або Великобританії (1,8 %). Затьмарення фіксували в 44,74 % наших студентів ($n = 17$), а у Фремінгемському дослідженні поширеність цього симптому становила 10,5 %. Вушні шуми зустрічали серед наших студентів у 23,68 % випадків ($n = 9$), переважно III типу, тоді як серед 222,1 $\pm$ 3,4 мільйона дорослих американців 21,4 $\pm$ 3,4 мільйона (9,6 $\pm$ 0,3 %) відчували вушний шум (всі типи). Гіперакузію зареєстрували у 23,68 % наших студентів ($n = 9$). Для порівняння: в США із 5107 учасників 775 (15,2 %) повідомили про гіперакузію. Ці дані вказують на те, що саме інфразвукова вибухова хвиля призводила до формування присінкового розладу, що спричиняв появу названих симптомів.

Порушення просторової орієнтації відносять до психіатричних проблем. У такому разі незрозумілим є вплив вибухової хвилі на зростання поширеності ППО у населення м. Києва. Зокрема, акрофобію спостерігали в 26,32 % ($n = 10$) наших студентів, тоді як приблизно 2–5 % глобального населення скаржиться на акрофобію. Агорафобію зустрічали в наших студентів у 10,53 % випадків ($n = 4$), тоді як у Європі, за оцінками вчених, 12-місячна поширеність панічного розладу та агорафобії без паніки в анамнезі становила 1,8 % (0,7–2,2) та 1,3 % (0,7–2,0) відповідно в усіх дослідженнях. Ніктофобію зустрічали в 15,79 % наших студентів ($n = 6$), а в літературі показано, що темряву назвали своїм головним страхом 8,20 % осіб.

36,84 % опитаних нами студентів ($n = 14$) скаржились на напади тривоги, тоді як 4,05 % населення світу страждає на тривожний розлад. Депресію зареєстрували в 18,42 % опитаних студентів ($n = 14$). При цьому, відповідно до даних ВООЗ, приблизно 3,8 % населення світу мали депресію. Агресію назвали проблемою 42,11 % наших студентів ($n = 16$), а серед глобального населення — 11,19 %. Не заперечуючи певної кількості психіатричних проблем тривоги, депресії й агресії, ми бачимо значну кількість осіб із цими симптомами, викликаними присінковим розладом внаслідок дії вибухової хвилі.

Все наведене показує, що легке травматичне ушкодження мозку може бути пов'язане з присінковим розладом і його поширенням по всій центральній нервовій системі.

Висновки

1. Первинне вибухове ураження має в своєму складі інфразвуковий та акустичний компоненти, серед яких інфразвукова частота 5 Гц найпотужніша, найшвидша та при ракетному обстрілі покриває терени м. Києва та околиць.

2. Наші студенти мають наслідки дії інфразвукової складової частини вибухової хвилі у формі присінкового розладу та легкого травматичного ушкодження мозку.

3. Додаткову симптоматику вносять тривожний синдром, депресія, гіперакузія та агресія, що теж виникають унаслідок присінкового розладу.

4. Цивільне населення України потребує специфічної терапії та профілактики наслідків російської агресії.

5. Україна потребує створення центру вивчення наслідків вибухової травми та національного реєстру і тривалого спостереження потерпілих.

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

Внесок авторів. Трінус К.Ф. — розробка дизайну, обговорення тексту, його переклад англійською; Савчук О.В., Стецюк Р.А., Тріщинська М.А. — розробка дизайну, підбір літератури, обговорення тексту та формулювання висновків; Кононов О.Є. — визначення мети та завдань дослідження, обговорення тексту та формулювання висновків.

Список літератури

1. Белявський С.К., Борисов Б.М., Луценко В.І., Трінус К.Ф., Тріщинська М.А., Шипило Л.М. Присінкові (вестибулярні) порушення при вибухових ураженнях, додаткові симптоми. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2024 Jan;19(8):248-253. doi: 10.22141/2224-0713.19.8.2023.1029.
2. Мала гірнича енциклопедія: у 3 т. / за ред. В.С. Білецького. Донецьк: Донбас, 2004:640 с. Т. 1: А — К.
3. Трінус К.Ф. Типи запаморочень, доказовий підхід. *Укр. мед. альманах*. 2010;13(4):143-145.
4. Трінус К.Ф., Клауссен К.Ф. Міжнародний клінічний протокол з присінкових порушень (запаморочень). *Східно-європейський неврологічний журнал*. 2015;4:4-47. http://nbuv.gov.ua/UJRN/cenj_2015_4_3.
5. Українська статистика. https://ukrstat.gov.ua/region/region_u/mKiy.htm.
6. Факти. <https://fakty.com.ua/ua/ukraine/20241225-mozhut-litaty-na-vidstani-do-55-tys-km-okupanty-obstrilyaly-kyiv-raketamy-h101/>.
7. Aziz I, Palsson OS, Whitehead WE, Sperber AD, Simrén M, Törnblom H. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Associations for Rome IV Functional Nausea and Vomiting Disorders in Adults. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17:878-886. [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(18\)30552-4/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(18)30552-4/pdf).
8. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):327-335. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow. PMID: PMC4610617; PMID: 26487813.
9. Bhatt JM, Lin HW, Bhattacharyya N. Tinnitus Epidemiology: Prevalence, Severity, Exposures and Treatment Patterns in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Author manuscript; available in PMC: 2018 Feb 14. Published in final edited form as: *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Oct 1;142(10):959-965. doi: 10.1001/jamaoto.2016.1700. PMID: PMC5812683; NIHMSID: NIHMS940519; PMID: 27441392.

10. Claussen CF, Franz B. *Contemporary & practical neurootology*. Solvay, Hannover. 2006:410.
11. Cooper N. *Blackout and collapse. Common medical presentations*. Medicine. 2009 Feb;37(2):65-69. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2008.11.006>.
12. World Health Organization. *Depressive disorder (depression)*. 2023 Mar 31. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
13. Doerffer P, Szumowski A, Yu S. *The effect of air humidity on shock wave induced incipient separation*. Journal of Thermal Science. 2000 Mar;9(1):45-50. doi: 10.1007/s11630-000-0044-8.
14. Domínguez-Durán E, Mármol-Szombathy I, Palmero-Olmo E, Nogales-Nieves A, López-Urbano MJ, Palomo-Sánchez A, et al. *Epidemiology of balance disorders in primary care*. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed). 2021 Jan-Feb;72(1):11-20. doi: 10.1016/j.otorri.2019.12.006. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32522341.
15. Gainville O. *Outdoor blast wave propagation in real environment: statistical comparisons between simulations and measurements*. Forum Acusticum. Lyon, France. 2020:879-882. 10.48465/fa.2020.0779. hal-03233752.
16. Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, Cosci F, Truglia E, Graaf R, de Wittchen HU. *The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe*. European Neuropsychopharmacology. 2005 Aug;15(4):435-443. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.006>.
17. Haug TT, Mykletun A, Dahl AA. *The prevalence of nausea in the community: psychological, social and somatic factors*. Gen Hosp Psychiatry. 2002 Mar-Apr;24(2):81-6. doi: 10.1016/s0163-8343(01)00184-0. PMID: 11869741.
18. ICD-10. WHO. <https://icd.who.int/browse10/2019/en/#/F40.2>.
19. IEEE Power Electronics Society. *IEEE Recommended Practices for Modulating Current in High-Brightness LEDs for Mitigating Health Risks to Viewers*. New York, NY: IEEE; 2015 [cited 2019 Feb 13]. http://www.biolicht.org/02_resources/info_ieee_2015_standards-1789.pdf.
20. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Al Ahbabi A. *Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations*. Middle East Current Psychiatry. 2023;30(44). <https://mecp.springeropen.com/articles/10.1186/s43045-023-00315-3>.
21. Juan MC, Rosa B, Cristina B, et al. *An Augmented Reality system for the treatment of acrophobia (PDF)*. Presence. 2005;15(4):315-318. doi: 10.1162/pres.15.4.393. S2CID: 797073.
22. Lempert T, Neuhauser H. *Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine*. J Neurol. 2009 Mar;256(3):333-8. doi: 10.1007/s00415-009-0149-2. Epub 2009 Feb 17. PMID: 19225823.
23. Levos J, Zacchilli TL. *Nyctophobia: From Imagined to Realistic Fears of the Dark*. Psi Chi, the International Honor Society in Psychology. 2015;20(2):102-110. DOI: 10.24839/2164-8204.JN20.2.102.
24. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. *AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy* Neurology. 2007 Jan 30;68(5):343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21. PMID: 17261680.
25. Nagai S, Niwa H, Terajima Y, Igari H, Arai Y-CP, Yamashita T, Taguchi T, Nakamura M, Ushida T. *The Relationship between Numbness and Quality of Life*. J Clin Med. 2023 Feb 7;12(4):1324. doi: 10.3390/jcm12041324. PMCID: PMC9965061 PMID: 36835859.
26. O'Leary KD, Tintle N, Bromet EJ, Gluzman SF. *Descriptive epidemiology of intimate partner aggression in Ukraine*. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology: The International Journal for Research in Social and Genetic Epidemiology and Mental Health Services. 2008;43(8):619-626. <https://doi.org/10.1007/s00127-008-0339-8>.
27. Popenhagen SK, Bowman DC, Zeiler C, Garcés MA. *Acoustic Waves from a Distant Explosion Recorded on a Continuously Ascending Balloon in the Middle Stratosphere*. Research Letter. 2023 Oct 19. <https://doi.org/10.1029/2023GL104031>.
28. Poplawski M, Miller N. *Exploring flicker in Solid-State Lighting: What you might find, and how to deal with it*. 2011. <https://www.pnnl.gov/publications/exploring-flicker-solid-state-lighting-what-you-might-find-and-how-deal-it>.
29. Pyra J, Kłaczynski M. *Vibroacoustic measurements and analysis of blasting works*. Journal of Vibroengineering. 2019 Mar;21(2):526-537. doi: 10.21595/jve.2019.20053. License CC BY 4.0.
30. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. *Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment*. J Am Coll Cardiol. 2015 Aug 18;66(7):848-860. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084. PMID: 26271068.
31. Schneider D, Shulman A, Claussen C-F, Just E, Schneider L, Koltchev Ch, Kersebaum M, Dehler R, Goldstein B, Claussen E. *Recent findings about measurable interactions between tinnitus and vestibular disturbances*. In (Ed.): Claussen C-F, Haid CT, Hofferberth B. *Equilibrium Research, Clinical Equilibrium and Modern Treatment*. Excerpta Medica, International Congress Series 1201, Elsevier Science B.V., Amsterdam, Netherlands. 2000:629-634.
32. *Acoustic Weapons — A Prospective Assessment* Jürgen Altmann. Science & Global Security. 2001;9:165-234. Taylor and Francis 0892-9882/01. <https://scienceandglobalsecurity.org/archive/sgs09altmann.pdf>.
33. Smit AL, Stegeman I, Eikelboom RH, Baguley DM, Bennet RJ, Tegg-Quinn S, Bucks RS, Stokroos RJ, Hunter M, Atlas MD. *Prevalence of Hyperacusis and Its Relation to Health: The Busselton Healthy Ageing Study*. Laryngoscope. 2021 Dec;131(12):E2887-E2896. doi: 10.1002/lary.29768. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34291459; MCID: PMC9292021.
34. Stevens KN, Lang LA, Guralnik JM, Melzer D. *Epidemiology of balance and dizziness in a national population: findings from the English Longitudinal Study of Ageing*. Age and Ageing. 2008 May;37(3):300-305. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn019>. Epub 2008 Feb 12. A correction has been published: Age and Ageing. 2009 Jan;38(1):134. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn274>.
35. Trinus K. *Vestibular system: morpho-physiology and pathology*. Lambert Academic Publishing. 2012:544. <https://www.amazon.com/Vestibular-system-morpho-physiology-Philactis-Administration/dp/3659113506>.
36. Vadakkan C, Siddiqui W. *Claustrophobia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542327/>.
37. Zissis G. *Light Flicker from LED Lighting Systems — An Urgent Problem to Solve*. Luger Research. 2016;53. https://www.led-professional.com/resources-1/articles/lighting-flicker-from-led-lighting-systems/LpR53_p50-p59.pdf.

Отримано/Received 19.01.2025

Рецензовано/Revised 25.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 03.03.2025

Information about authors

K.F. Trinus, Interregional Academy for Staff Management, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2972-8930>

O.V. Savchuk, Interregional Academy for Staff Management, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000000157713990>

O.Ye. Kononov, PhD, Associate Professor at the Department of therapy, family medicine, hematology and transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: uadoctorkononov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0505-0296>

R.A. Stetsyuk, PhD, Associate Professor at the Department of neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3947-1286>

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>

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

Authors' contribution. K.F. Trinus — participated in the development of the design, participated in the discussion of the text, translated it into English; O.V. Savchuk, R.A. Stetsyuk, M.A. Trishchynska — participated in design development, literature selection, text discussion and formulation of conclusions; O.Ye. Kononov — participated in defining the goal and objectives of the research, discussing the text and formulating the conclusions.

K.F. Trinus¹, O.V. Savchuk¹, O.Ye. Kononov², R.A. Stetsyuk², M.A. Trishchynska²

¹Interregional Academy for Staff Management, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The consequences of blast wave action on young Kyiv residents (students): preliminary data

Abstract. Background. The current Russian aggression against Ukraine is characterized by the extraordinary intensity of different explosives use. The primary blast injury is an explosive wave combined of acoustic and infrasound components, among which 5 Hz was the fastest and the most powerful frequency. The explosion of a Russian subsonic air-launched cruise missile, which attacked Kyiv as well, resulted in an off-scale irritation with the formation of vestibular disorder. The purpose was to evaluate the vestibular condition in the young civilian population of Kyiv (second-third year students) during the war. **Materials and methods.** The examination of the vestibular condition has been conducted in 38 students, 9 males and 29 females with an average age of 21.27 ± 4.45 years (only three persons were over 30 years), height of 169.11 cm, weight of 65.14 ± 11.30 kg. There was no control group, because an attempt to conduct such survey among students in 2018 found no one with similar complaints, so epidemiological data of the corresponding symptoms were taken as a comparison. The function of the vestibular organ was determined by the questionnaire "Types of dizziness". **Results.** Complaints of dizziness/vertigo were found in 49.99 % of our students, and if one adds kinetosis, then it will be 68.41 %, while the epidemiological data of Germany showed the prevalence of 22.9 % among people aged 20–60 years, not 21 years, as in our examinees. In other words, vestibular disorders in Kyiv students are much more widespread than in Germany, which can be due to vestibular injury by the blast wave. Coordination disturbances in our students were found in 15.79 % ($n = 6$) of cases, while in Spain, in 2.2 %. Orthostatics was registered in 50.00 % ($n = 19$), while in the United States, its prevalence is 5 % in people under 50 years. Among our students, 42.11 % ($n = 16$) had complaints of migrainous headaches, while according to the WHO, migraine prevalence in the world is 18 %. Optokinetic nystagmus or flickering disease among students of Kyiv was detected in 2.63 % ($n = 1$). At the same time, the prevalence of this problem ranges from 1 per 100,000 to 1 per 4,000 (1 out of 4,000 is 0.025 %). Nausea in our students was registered in 18.42 % ($n = 7$) of cases, and in the United States, its prevalence reaches 12 %. Vomiting was noted in 2.63 % ($n = 1$), while in the United States, its prevalence is greater than in Canada or UK (3, 1.9 and 1.8 %, respectively). Blackout in our students was recorded in 44.74 % ($n = 17$) people, while in the Framingham study, the prevalence of this symptom was 10.5 %. Tinnitus was revealed in 23.68 % ($n = 9$) of our students, mainly type III,

while among 222.1 ± 3.4 million American adults, 21.4 ± 3.4 million (9.6 ± 0.3 %) experienced tinnitus (all types). Hyperacusis was found in 23.68 % ($n = 9$) of our students. For comparison, in the United States, 775 (15.2 %) out of 5,107 participants reported hyperacusis. These data indicate that it is the infrasound explosive wave that led to the formation of vestibular disorder, which, in turn, resulted in the appearance of these symptoms. Spatial disorientation belongs to psychiatric problems. In this case, the influence of blast wave on an increase in the prevalence of spatial disorientation in Kyiv population is not clear. In particular, acrophobia was observed in 26.32 % ($n = 10$) of our students, while approximately 2–5 % of the global population complains of it. Agoraphobia was detected in 10.53 % ($n = 4$) of our students, while in Europe, a 12-month prevalence of panic disorder and agoraphobia without a history of panic was 1.8 (0.7–2.2) and 1.3 % (0.7–2.0), respectively, in all studies. Nyctophobia was found in 15.79 % ($n = 6$) of our students, and the literature shows that 8.20 % of people named dark as their main fear. 36.84 % ($n = 14$) of examinees complained of anxiety attacks, while 4.05 % of the world's population suffer from anxiety disorder. Depression in the students examined was registered in 18.42 % ($n = 14$) of cases. At the same time, according to the WHO data, about 3.8 % of the world's population had depression. Aggression was called the problem in 42.11 % ($n = 16$) of our students, and among the global population, 11.19 %. Accepting a certain number of psychiatric problems with anxiety, depression and aggression, we see a significant number of people with this symptom that is caused by vestibular disorder due to the action of the blast wave. **Conclusions.** The primary blast injury has infrasound and acoustic components, with frequency of 5 Hz being the most powerful, the fastest one, and in case of a cruise missile attack, it covers the terrain of Kyiv and surroundings. Our students have the consequences of the effect of blast wave infrasound component in the form of vestibular disorder and mild traumatic brain injury. Additional symptoms include anxious syndrome, depression, hyperacusis and aggression, which also occur as a result of vestibular disorder. The civilian population of Ukraine requires specific therapy and prevention of the consequences of Russian aggression. Ukraine needs to create a center for studying the sequelae of blast trauma and national register for long-term monitoring of the casualties.

Keywords: blast wave; vestibular disorder; anxiety; hyperacusis; depression; aggression

Volker Homberg¹, Dragoș Cătălin Jianu², Adina Stan^{3,9}, Ștefan Strilciuc^{4,9}, Vlad-Florin Chelaru^{3,9}, Michał Karliński⁵, Michael Brainin⁶, Wolf Dieter Heiss⁷, Dafin F. Muresanu^{3,9}, Pamela M. Enderby⁸

¹Department of Neurorehabilitation, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Germany

²Advanced Centre for Cognitive Research in Neuropsychiatric Pathology (NeuroPsy-Cog), First Division of Neurology, Department of Neurosciences-VIII, "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy, First Department of Neurology, "Pius Brînzeu" Emergency County Hospital, Timisoara, Romania

³Department of Neuroscience, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

⁴Department of Genomics, MEDFUTURE Institute for Biomedical Research, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

⁵2nd Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

⁶Department of Clinical Neurology, Danube University Krems, Austria

⁷Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany

⁸Department of Community Rehabilitation, School of Health and Related Research, University of Sheffield, United Kingdom

⁹Research Unit, RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

Мовна терапія в комплексі із Церебролізином для відновлення пацієнта з нефлюентною афазією після гострого ішемічного інсульту: рандомізоване пілотне дослідження ESCAS

Резюме. Актуальність. Афазія, викликана інсультом, суттєво впливає на комунікаційні можливості та якість життя пацієнта. Незважаючи на те, що стандартним методом лікування є логопедична терапія, вона дає різні результати, це підкреслює необхідність використання додаткових методів лікування. Церебролізін, нейропротекторний і нейротрофічний агент, показав перспективні результати в лікуванні інсульту. Дане дослідження заповнює значну прогалину в наукових даних щодо комбінованого застосування Церебролізіну та логопедичної терапії, оцінюючи їхній синергічний потенціал у лікуванні афазії. **Матеріали та методи.** Клінічне дослідження ESCAS (Ефективність і безпека Церебролізіну в лікуванні афазії після гострого ішемічного інсульту) є проспективним рандомізованим подвійним сліпим дослідженням, проведеним у двох румунських інсультних центрах. У дослідження були включені пацієнти з ішемічним інсультом у басейні лівої середньої мозкової артерії та нефлюентною афазією; їх залучали в дослідження на 3–5-й день після інсульту. Критеріями включення були праворукість і румунська мова як рідна. Пацієнти отримували Церебролізін або плацебо в поєднанні з логопедичною терапією — лікування проводилося 10-денними циклами протягом 3 періодів. Оцінювання проводилося на початку дослідження, а також на 30, 60 і 90-й день. Основним критерієм оцінки була шкала оцінки мовної функції Western Aphasia Battery. Кількісні зміни на 30, 60 і 90-ту добу порівнювалися з показниками на вихідному рівні, а оцінка ефекту базувалася на різниці середніх значень між групами. Вторинні кінцеві точки включали шкалу NIHSS для оцінки неврологічного дефіциту, модифіковану шкалу Ренкіна для оцінки загальної інвалідності та індекс Бартел для визначення рівня самостійності в повсякденному житті. **Результати.** Із 132 залучених пацієнтів 123 були включені в аналіз як популяція «намір лікувати», а 120 — як популяція «за протоколом». Загалом обидві групи продемонстрували поліпшення на наступних візитах порівняно з вихідними показниками за шкалою Western Aphasia Battery і NIHSS. У групі, що отримувала Церебролізін, поліпшення за шкалою Western Aphasia Battery було більш вірогідним (середнє підвищення на $35,579 \pm 16,316$ [95% ДІ 31,289–39,869] бала; $P < 0,001$) порівняно з групою плацебо ($20,774 \pm 12,486$ [95% ДІ 17,603–23,945] бала; $P < 0,001$), різниця середніх значень становила 14,805 (95% ДІ 9,521–20,089) бала ($P < 0,001$). У групі Церебролізіну також було зафіксовано вірогідно більш виражене зниження балів за шкалою NIHSS порівняно з групою плацебо ($2,085$ [95% ДІ 1,076–3,094] бала; $P < 0,001$). Аналіз безпеки

не виявив суттєвих проблем (кількість пацієнтів з побічними ефектами: $P = 0,105$, кількість побічних ефектів на одного пацієнта: $P = 0,134$). Крім того, у групі Церебролізину спостерігалися кращі результати щодо відновлення функціональної незалежності (за індексом Бартел) і тенденція до зниження рівня інвалідності (за модифікованою шкалою Ренкіна) порівняно з групою плацебо. **Висновки.** Комбінація Церебролізину та логопедичної терапії демонструє перспективний потенціал у покращенні відновлення мовних і неврологічних функцій у пацієнтів з нефлюентною афазією після інсульту. Отримані результати підкреслюють важливість додаткових методів лікування в реабілітації пацієнтів з афазією. Для повної оцінки ефективності цієї комбінації терапевтичних методів необхідні подальші дослідження на більших вибірках пацієнтів.

Ключові слова: афазія; ішемічний інсульт; логопедична (мовна) терапія; інсульт

Вступ

Афазія є одним з найбільш інвалідизуючих наслідків ішемічного інсульту [12]. Вона не тільки впливає на здатність людини до спілкування, але й має серйозні наслідки щодо якості життя, самооцінки та соціальних взаємодій. Постінсультна афазія може проявлятися в різних формах — від труднощів з пошуком слів до повної втрати мовлення, розуміння, читання або письма [3–5].

Мовна й логопедична терапія (МЛТ) залишається золотим стандартом реабілітації пацієнтів з афазією. Хоча в багатьох пацієнтів спостерігається певний ступінь спонтанного відновлення в перші тижні та місяці після інсульту, користь МЛТ у поліпшенні цього відновлення й забезпеченні довготривалого покращання добре задокументована [6]. Однак ступінь відновлення варіює, і приблизно одна третина пацієнтів, які перенесли інсульт, продовжують жити з хронічною афазією [7]. Така варіабельність підкреслює необхідність додаткових методів лікування, які можуть посилити ефекти МЛТ і дати надію тим, хто має стійкі розлади мовлення [3].

Церебролізін, біологічний препарат, що складається з низькомолекулярних пептидів і амінокислот, було досліджено завдяки його перспективним нейропротекторним і нейротрофічним властивостям. Позитивні властивості пояснюються здатністю Церебролізину імітувати дію ендогенних нейротрофічних факторів, що сприяє нейропротекції та неврологічному відновленню [8]. Корисні ефекти Церебролізину пов'язані зі зменшенням окисного стресу, запалення й апоптозу в головному мозку [9]. Результати кількох клінічних досліджень свідчать про його терапевтичний потенціал у пацієнтів з неврологічними розладами, включно з гострим ішемічним інсультом [10–15]. Ці дослідження повідомляли про поліпшення клінічних результатів, зменшення об'єму інфаркту та покращене неврологічне відновлення. Церебролізін загалом добре переносився в клінічних випробуваннях і був включений до кількох клінічних настанов [16–18].

Хоча використання Церебролізину у відновленні після ішемічного інсульту добре вивчене, його специфічна ефективність у поліпшенні мовної функції, особливо при нефлюентній афазії, потребує подальших досліджень. У дослідженні, яке оцінювало ефективність Церебролізину в пацієнтів з афазією Брока після першого гострого ішемічного інсульту в басейні лівої середньої мозкової артерії, було продемонстровано,

що Церебролізін, використаний як допоміжна терапія, може привести до вірогідного поліпшення порівняно з плацебо [19].

Попри ці результати, аналіз наукової літератури виявив значний дефіцит досліджень, які безпосередньо вивчали б роль Церебролізину в лікуванні афазії. Недостатня кількість досліджень, спрямованих на вивчення відновлення мовної функції за допомогою Церебролізину, підкреслює наявність значної прогалини в сучасних клінічних знаннях. Клінічне дослідження ESCAS (Ефективність і безпека Церебролізину в лікуванні афазії після гострого ішемічного інсульту) було розроблено для заповнення цієї прогалини. Оцінюючи синергічний ефект Церебролізину та МЛТ, це дослідження мало на меті надати нові знання, які можуть покращити терапевтичні підходи до реабілітації пацієнтів з нефлюентною афазією.

Матеріали та методи

Дослідження ESCAS було проспективним рандомізованим подвійним сліпим академічним дослідженням, спрямованим на оцінку ефективності й безпеки Церебролізину в комбінації з логопедичною терапією порівняно з плацебо (фізіологічний розчин) у комбінації з логопедичною терапією для лікування нефлюентної афазії після гострого ішемічного інсульту. Усі дані та матеріали були оприлюднені в Harvard Dataverse і доступні за посиланням: <https://doi.org/10.7910/DVN/Z8WAKW>.

Дослідження проводилося після затвердження препарату Європейським агентством з лікарських засобів і його реімбурсації в кількох країнах світу з метою вивчення його ефектів на ширшу популяцію пацієнтів з інсультом і клінічних результатів, отже, воно було класифіковане як постмаркетингове дослідження (фаза 4).

Фокус дослідження на нефлюентну афазію дозволив використовувати об'єктивні методи оцінки результатів, забезпечивши комплаєнс пацієнтів. Не допускалося супутнє застосування Церебролізину для відновлення рухової активності. Набір пацієнтів тривав із червня 2020 року по жовтень 2022 року у двох румунських інсультних центрах (лікарні швидкої допомоги Cluj у Клуж-Напока та лікарні швидкої допомоги Pius Brînzeu в Тімішоарі), послідовно залучаючи відповідних пацієнтів з інсультом. Проведення дослідження було схвалено Комітетом з етики Університету медицини та фармації Iuliu Hațieganu (Клуж-Напока, Румунія; ref: 122/24.03.2020), а також відповідною комісією місцевої лікарні. До-

слідження, а також супровідний протокол клінічного дослідження і протокол статистичного аналізу були проспективно зареєстровані в Міжнародному стандартному ідентифікаторі рандомізованих контрольованих досліджень з ідентифікатором ISRCTN54581790 (<https://doi.org/10.1186/ISRCTN54581790>) [20] і подані на основі рекомендацій CONSORT (Зведені стандарти звітності про дослідження) [21].

Критерії включення в дослідження:

— радіологічне (комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія) та клінічне підтвердження гострого ішемічного інсульту в зоні лівої середньої мозкової артерії;

— наявність нефлюентної афазії;

— включення в дослідження між 3-м і 5-м днем після інсульту;

— праворукість;

— щоденне використання румунської мови як рідної;

— підписання інформованої згоди.

Критерії виключення з дослідження:

— наявність в анамнезі симптомного ішемічного або геморагічного інсульту;

— тяжкі порушення розуміння, які можуть ускладнити сприйняття інформованої згоди або інструкцій, наприклад флюентна афазія (афазія Верніке) або глобальна афазія;

— наявність в анамнезі епілепсії або електроенцефалографічно підтверджених епілептичних розрядів;

— тяжка хронічна ниркова або печінкова недостатність, що визначається рівнем аспартатамінотрансферази (AST) або аланінамінотрансферази (ALT) в чотири рази більше від норми або рівнем креатиніну > 4 мг/дл;

— наявність небезпечних для життя захворювань;

— необоротні порушення слуху або зору, які можуть ускладнити обстеження;

— наявність нейродегенеративних або психіатричних захворювань.

Процедура дослідження

Після початку дослідження учасники були розподілені на 2 групи лікування і було здійснено перший візит (на 3–5-й день після інсульту). Цей базовий візит (день 0) передбачав збір демографічних даних та історії хвороби учасників. Комплексні оцінки проводилися з використанням таких інструментів, як Western Aphasia Battery (WAB) і National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Через місяць дослідження, а саме на 30 ± 3 -й день, було здійснено другий візит. Під час нього оцінки проводилися за допомогою WAB, NIHSS, індексу Бартел (BI) і модифікованої шкали Ренкіна (mRS). Будь-які побічні явища (ПЯ) або серйозні побічні явища (СПЯ), які виникли в учасників, також були ретельно задокументовані. Через два місяці після базового візиту, на 60 ± 3 -й день, відбувся третій візит. Було зроблене таке саме оцінювання показників, як і під час попереднього візиту, включно з моніторингом будь-якого ПЯ або СПЯ. Четвертий і останній візит відбувся на 90 ± 3 -й день. Ця заключна сесія віддзеркалювала оцін-

ки й процедури моніторингу другого і третього візитів. Паралельно з візитами учасники проходили лікування за структурованою схемою: отримували внутрішньовенну інфузію 30 мл Церебралізіну (розведеного у фізіологічному розчині, загальний об'єм 250 мл) або фізіологічного розчину (250 мл), а також їм проводилися сеанси логопедичної терапії тривалістю одну годину на день протягом 10 днів із 2-тижневими інтервалами, що становило загалом 3 цикли лікування протягом періодів з 1-го по 14-й день дослідження, з 29-го по 42-й і з 57-го по 70-й день. Загальний обсяг МЛТ для обох груп становив 30 годин.

Сеанси логопедичної терапії проводили нейропсихологи, які мають досвід щодо МЛТ, оскільки в цій галузі не існує додаткової сертифікації національного рівня. Задля забезпечення узгодженості терапевтичного підходу і матеріалів зміст і ресурси для логопедичної терапії були стандартизовані в усіх навчальних центрах з використанням принципів і практичних застосувань, описаних у розділі IV «Оцінка та реабілітація» посібника з афазії Alfredo Ardila (Міжнародний університет Флориди, 2014). Під час індивідуальних логопедичних сеансів пацієнти отримували різні робочі матеріали для дотримання всього протоколу відновлення й охоплення широкого кола прикладів, що дозволяло їм продовжувати відновлення самостійно або за підтримки родини після завершення сеансів терапії зі спеціалістами. Інтенсивність занять було адаптовано відповідно до потреб пацієнтів, а зміст було персоналізовано з урахуванням інших бар'єрів, таких як грамотність, на основі оцінки терапевта. З огляду на обмеження, накладені пандемією, деякі сеанси проводилися дистанційно, щоб мінімізувати контакт пацієнтів з терапевтами, особливо під час широкомасштабних локдаунів у березні 2020 року.

Засліплення та рандомізація

Дослідження проводилося в подвійних сліпих умовах, і це гарантувало, що дослідники, дослідницький персонал і пацієнти не знали, яка схема лікування була призначена. Враховуючи бурштиновий колір Церебралізіну, під час введення препарату використовували кольорові інфузійні системи. Рандомізацію проводили як 1 : 1 по 4 блоки, а конверти, призначені для кожного зареєстрованого пацієнта, передавали медсестрам, відповідальним за приготування інфузійного розчину, які були виключені з проведення інших процедур, пов'язаних з дослідженням, і отримали суворі вказівки не розголошувати будь-яку інформацію про призначене лікування. Лікувальні конверти відкривалися лише після того, як початкова інфузія пацієнта була готова. Пацієнтам, які відповідали критеріям включення та виключення, присвоювався випадковий номер з попередньо створеного списку. На основі цього списку запечатані непрозорі конверти для рандомізації/надзвичайних ситуацій були передані (1) в дослідницький центр на випадок, коли розкриття буде необхідним через потенційну шкоду для пацієнта; (2) особі, яка готує розчин для інфузії; і (3) координатору

дослідження. Після відкриття дата і час були записані на конвертах, і вони були підписані особою, яка їх відкрила. Будь-яке передчасне розкриття досліджуваних речовин було негайно задокументовано дослідником, і про це повідомлено координатору. Засліплення дослідження було скасовано після закриття бази даних і визначення популяцій аналізу.

Оцінювання

WAB є інструментом для оцінки мовної функції в дорослих з підозрою на неврологічні розлади внаслідок інсульту, травми голови або деменції [22]. Він допомагає визначити наявність, тяжкість і тип афазії, а також встановлює вихідний рівень для моніторингу змін під час терапії, визначає ключові ділянки мовних можливостей пацієнта, які необхідно покращити під час лікування, і визначає розташування ураження, яке спричинило афазію. WAB націлений на англomовних дорослих і підлітків з неврологічним розладом віком від 18 до 89 років. WAB перевіряє як лінгвістичні навички (мовлення як таке, вільне мовлення, розуміння на слух, читання та письмо), так і нелінгвістичні навички (такі як малювання, обчислення, блок-дизайн і апраксія). У цьому дослідженні використовувалася румунська лінгвістично валідована версія WAB [23]. Коефіцієнт афазії (AQ), який використовувався для нашого аналізу, був отриманий за допомогою повного набору оцінок WAB, що охоплював субтести спонтанного мовлення, розуміння, повторення й називання. AQ, який коливається від 0 до 100, є комплексним показником загальної мовної функції, де вищі показники вказують на кращі мовні здібності та меншу тяжкість афазії. Зміна показника AQ вважається клінічно вірогідною, якщо вона перевищує мінімально важливий поріг клінічної різниці в 5 балів, оскільки це відображає вірогідне поліпшення або зниження комунікативної функції пацієнта [24–26].

NIHSS — це шкала з 15 пунктів для оцінки неврологічного дефіциту, яка охоплює рівень свідомості, погляд, поля зору, параліч обличчя, рухові функції, атаксію кінцівок, афазію, дизартрію та неуважність [27].

mRS — функціональна шкала результатів, що вимірює загальні результати [28]. Вона використовується для класифікації результатів і рівня інвалідності після інсульту. mRS — це 7-бальна порядкова шкала, де 0 балів вказує на відсутність залишкових симптомів взагалі, а 6, найгірший бал, надається у випадку смерті.

Індекс Бартел — це порядкова шкала, яка використовується для вимірювання продуктивності в повсякденній діяльності [29, 30]. Оцінюються десять змінних, що описують повсякденну діяльність і мобільність, причому вищий бал свідчить про більшу здатність функціонувати самостійно після виписки з лікарні.

Кінцеві точки дослідження

Основною метою дослідження ESCAS була оцінка ефективності Церебралізіну та логопедичної терапії порівняно з плацебо (фізіологічний розчин) і логопе-

дичною терапією через 30, 60 і 90 днів після початку лікування. Ефективність оцінювали за шкалою WAB (версія з перекладом на румунську мову) у кожній часовій точці. Первинною кінцевою точкою була зміна показника WAB-AQ від вихідного рівня до кожного періоду спостереження (30, 60 і 90 днів).

Вторинні цілі дослідження ESCAS включали: (1) оцінку ефективності Церебралізіну та логопедичної терапії порівняно з плацебо (фізіологічний розчин) і логопедичною терапією через 30, 60 і 90 днів після початку лікування з використанням вимірювання моторних, неврологічних і глобальних функціональних результатів. Ці результати оцінювали за допомогою NIHSS, BI та mRS у кожній часовій точці; (2) оцінку безпеки Церебралізіну та логопедичної терапії порівняно з плацебо (фізіологічний розчин) і логопедичною терапією через 30, 60 і 90 днів після початку лікування. Безпеку оцінювали шляхом порівняння частоти ПЯ та СПЯ між 2 групами лікування. Крім того, ми вимірювали специфічні серцево-судинні (такі як інсульт, інфаркт міокарда, атеросклероз, стеноз судин, а також їх рецидиви, але не обмежуючись цим переліком), гематологічні (включно з анемією та дефіцитом вітаміну B₉ або B₁₂) побічні ефекти, побічні ефекти з боку ниркової системи (включно з гіперуремією, гіперурикемією та інфекціями сечовивідних шляхів) і метаболічні (включно з дисліпідемією, цукровим діабетом і атеросклерозом) побічні ефекти. Оцінка вторинних результатів була зосереджена на оцінці змін у балах за шкалою NIHSS від базового рівня до кожної точки спостереження (30, 60 і 90 днів). Слід зазначити, що оцінювання за mRS та індексом Бартел розпочалося через 30 днів після базового рівня, з подальшим оцінюванням змін, які виявлялися під час кожного подальшого спостереження. Дослідження також відстежувало частоту ПЯ та СПЯ.

Популяції дослідження

Популяція за протоколом (PP) включала всіх учасників дослідження, які дотримувалися протоколу дослідження, отримували лікування, що відповідає групі, до якої вони були віднесені після рандомізації, мали щонайбільше мінімальні відхилення від протоколу і не мали пропущених значень при оцінці за WAB і NIHSS під час візитів 2, 3 або 4 або пропущених значень за mRS і BI під час візитів 3 або 4. Популяція «намір лікувати» (ITT) включала всіх учасників дослідження, які були зареєстровані в дослідженні та рандомізовані, незалежно від подальшого дотримання ними протоколу чи передчасного припинення участі. Цей набір аналізів використовувався для оцінки ефективності досліджуваного лікування з урахуванням пацієнтів, які не дотримуються протоколу (невідповідність, відмова від лікування, СПЯ, непередбачені події), таким чином краще подавалися очікувані результати лікування в клінічній практиці. У популяції PP та ITT використовувалися однакові статистичні процедури. Популяція безпеки включала всіх учасників дослідження, які були зареєстровані в дослідженні й отримали при-

наймні 1 дозу лікування, незалежно від подальшого дотримання ними протоколу або передчасного припинення. На відміну від ІТТ, аналіз популяції безпеки зосереджувався на побічних і дрібних побічних ефектах, викликаних лікуванням, таким чином оцінювали параметри безпеки продуктів.

Визначення розміру вибірки

Перед клінічним дослідженням ми визначили розмір вибірки для дослідження ESCAS за допомогою аналізу потужності з використанням G*Power, 3.1.9.7 [31]. Припустивши середній розмір ефекту $d = 0,5$, помилку альфа $= 0,05$ і бета $= 0,2$ з коефіцієнтом розподілу 1 для U-тесту Вілкоксона — Манна — Уїтні між 2 групами, ми отримали розмір вибірки 53 пацієнти на групу. Щоб забезпечити похибку для таких ситуацій, як відмова пацієнта, СПЯ або порушення протоколу, ми вирішили залучити принаймні 120 пацієнтів для нашого дослідження — по 60 осіб для кожної групи.

Аналіз даних

Ми використовували Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) для підготовки й очищення даних і R, v. 4.3.1 і v. 4.4.2 (R Core Team, Vienna, Austria) і RStudio (Posit Software, PBC, Boston, MA) для аналізу даних, завантажуючи ggplot2 [32], readxl [33], xlsx [34], MANOVA.RM [35] і psych [36]. Для порівняння числових значень парних вибірок було обчислено диференціальні значення для кожної пари значень і використано тест Вілкоксона зі знаковим рангом з розташуванням нульової гіпотези $= 0$. Для порівняння числових значень непарних вибірок було виконано критерії рангової суми Вілкоксона з нульовою гіпотезою різниці розташування, що дорівнює 0.

Враховуючи використання кількох тестів, ми використали корекцію Бонферроні для коригування значень P. Для WAB-AQ і NIHSS значення P порівнянь між вихідним рівнем і наступними відвідуваннями були скориговані на коефіцієнт 6, а значення P порівнянь між групами лікування щодо зміни від вихідного рівня були скориговані на коефіцієнт 3. Для mRS і індексу Бартел значення P порівнянь між візитами 2 і 3, 2 і 4 відповідно було скориговано на коефіцієнт 4, а значення P порівняння між оцінками під час відвідувань 2, 3 і 4 відповідно були скориговані на коефіцієнт 3.

Для порівняння різниці в поширеності варіантів 1 дихотомічної або номінальної змінної серед груп іншої дихотомічної або номінальної змінної (тобто перевірка зв'язку між 2 дихотомічними/номінальними змінними) використовувався тест χ^2 або, якщо його припущення були порушені (переважно через невелику кількість пацієнтів у будь-якій групі), використовувався точний критерій Фішера. Там, де це було застосовано, повідомлялося про двостороннє значення P. Помилка типу 1 вважалася рівною альфа $= 0,05$, тому результати вважалися статистично вірогідними для $P < 0,05$. Основною оцінкою ефекту лікування була різниця в середній зміні показника WAB-AQ порівняно з по-

чатковим рівнем між групою Церебrolізіну і групою плацебо на 30, 60 і 90-й день відповідно. Крім того, ефект d Cohen і пов'язаний з ним довірчий інтервал (ДІ) були обчислені за допомогою пакета psych. Повний протокол статистичного аналізу було опубліковано до розкриття бази даних [20].

Крім того, у вибірці за протоколом ми використовували функцію повторних вимірювань, яка забезпечує надійний дисперсійний аналіз змішаних моделей на основі повторної вибірки, який не залежить від нормальності та гомоскедастичності даних, для оцінки відмінностей у клінічних балах через кількість візитів (як змінна в межах суб'єктів), лікування (як змінна між суб'єктами), а також їх взаємодію. Функцію було виконано з 10 000 ітерацій (значення за замовчуванням), без розпаралелювання і з початковим числом 19 990 304, повертаючи значення P до 10 знаків після коми. Ми повідомили про значення P, отримані шляхом повторної вибірки.

Результати

Дослідження включало 132 дорослих пацієнтів у період із червня 2020 року по жовтень 2022 року, коли було досягнуто достатнього розміру вибірки, з яких 123 пацієнти відповідали критеріям популяції ІТТ (візит 2: Церебrolізин $n = 61$, плацебо $n = 63$; візит 3: Церебrolізин $n = 59$, плацебо $n = 63$; візит 4: Церебrolізин $n = 58$, плацебо $n = 62$) і 120 для популяції РР (Церебrolізин $n = 58$, плацебо $n = 62$). Блок-схема зарахування пацієнтів за протоколом доступна на рис. 1. Аналіз групових відмінностей, проведений на популяції РР, продемонстрував результати, майже аналогічні таким у популяції ІТТ. Демографічні характеристики та рівні показників на початку дослідження доступні в табл. 1. Продемонстровано, що вихідні дані в обох групах були порівнянними.

Різниця показників WAB-AQ на початку дослідження

Для кожного пацієнта ми проаналізували відмінності між значеннями WAB під час наступних візитів і значеннями WAB на початковому рівні. Подані результати РР (додаткові аналізи доступні в таблицях S5–S8), а дані ІТТ доступні в додатковому матеріалі (таблиці S1–S4). Під час другого візиту група Церебrolізіну продемонструвала середнє збільшення порівняно з початковим рівнем на $17,366 \pm 10,303$ (95% ДІ 14,567–20,075), що є статистично вірогідним порівняно з вихідним рівнем ($P < 0,001$); група плацебо також продемонструвала середнє збільшення порівняно з вихідним рівнем на $10,266 \pm 9,688$ (95% ДІ 7,806–12,726; $P < 0,001$), що було нижче, ніж у групі Церебrolізіну, з різницею між середніми значеннями 7,099 (95% ДІ 3,478–10,721) бала (значення P скориговано для кількох порівнянь; $P < 0,001$). Коефіцієнт d Cohen для різниці в поліпшенні між групами дорівнював 0,717 (95% ДІ 0,346–1,085), що означає середній або виражений ефект Церебrolізіну в поєднанні з логопедичною терапією щодо відновлення мовної функції порівняно з плацебо.

Під час третього візиту в групі Церебролізину було відзначено середнє збільшення порівняно з вихідним рівнем на $28,166 \pm 13,601$ (95% ДІ 24,589–31,742) бала ($P < 0,001$). Група плацебо також мала збільшення на $14,798 \pm 16,231$ (95% ДІ 10,676–18,92) бала ($P < 0,001$), зі статистично вірогідною різницею між групами щодо підвищення середнього бала на 13,368 (95% ДІ 7,966–18,77; $P < 0,001$). Коефіцієнт d Cohen дорівнював 0,898 (95% ДІ 0,52–1,272), демонструючи виражений ефект Церебролізину порівняно з плацебо.

До четвертого візиту група Церебролізину досягла середнього збільшення на $35,579 \pm 16,316$ (95% ДІ 31,289–39,869; $P < 0,001$), а група плацебо продемонструвала середнє збільшення на $20,774 \pm 12,486$ бала (95% ДІ 17,603–23,945; $P < 0,001$), що було статистично вірогідно нижчим порівняно з групою Церебролізину з $14,805$ (95% ДІ 9,521–20,089) бала ($P < 0,001$; рис. 2). Коефіцієнт d Cohen дорівнював 1,032 (95% ДІ 0,649–1,412), що вказувало на виражений ефект Церебролізину порівняно з плацебо.

Різниця показників за NIHSS на початку дослідження

Під час другого візиту показники за NIHSS продемонстрували статистично вірогідне зниження як у групі Церебролізину ($3,069 \pm 1,918$ [95% ДІ 2,565–3,573];

$P < 0,001$), так і в групі плацебо ($2,274 \pm 1,32$ [95% ДІ 1,939–2,609]; $P < 0,001$). Зниження, як правило, було вищим у групі Церебролізину на 0,795 (95% ДІ 0,194–1,395) бала ($P = 0,058$ з поправкою на численні порівняння). Коефіцієнт d Cohen = 0,49 (95% ДІ 0,125–0,852) для порівняння зниження між групами лікування продемонстрував середній розмір ефекту Церебролізину порівняно з плацебо.

Під час третього візиту група Церебролізину продемонструвала більше зниження показників за NIHSS ($4,914 \pm 2,786$ [95% ДІ 4,181–5,646]) порівняно з групою плацебо ($3,306 \pm 1,807$ [95% ДІ 2,848–3,765]), при цьому різниця між групами була статистично вірогідною ($1,607$ [95% ДІ 0,75–2,465]; $P = 0,001$). Коефіцієнт d Cohen становив 0,695 (95% ДІ 0,325–1,062), демонструючи середній або виражений ефект Церебролізину порівняно з плацебо.

До четвертого візиту спостерігалось статистично вірогідно більше зниження в групі Церебролізину ($6,069 \pm 3,260$ [95% ДІ 5,212–6,926]) порівняно з групою плацебо ($3,984 \pm 2,161$ [95% ДІ 3,435–4,533]), при цьому різниця між групами була статистично вірогідною ($2,085$ [95% ДІ 1,076–3,094]; $P < 0,001$). Коефіцієнт d Cohen дорівнював 0,765 (95% ДІ 0,393–1,135), що вказує на значно виражений ефект Церебролізину порівняно з плацебо (рис. 3).

Таблиця 1. Демографічні характеристики та базові значення в групах дослідження

Показник	Індикатор	Церебролізін	Плацебо	Значення P value
N		66 (50 %)	66 (50 %)	
Вік, років	Середній $\pm$ SD	70,5 $\pm$ 11,2	67,7 $\pm$ 11,0	0,117*
	Медіана (Q1-Q3)	73,5 (62,3–81)	69,5 (62–76)	
Стать	Жіноча	29 (43,9 %)	31 (47 %)	0,727**
	Чоловіча	37 (56,1%)	35 (53 %)	
Освіта	Неформальна	0 (0 %)	0 (0 %)	0,351***
	Початкова школа	4 (6,1 %)	5 (76 %)	
	Середня школа	16 (24,2 %)	13 (19,7 %)	
	Вища школа	40 (60,6 %)	35 (53 %)	
	Університет	6 (9,1 %)	13 (19,7 %)	
Споживання алкоголю	Ні	62 (93,9 %)	66 (100 %)	0,119***
	Регулярне вживання	4 (6,1 %)	0 (0 %)	
	Відмова	0 (0 %)	0 (0 %)	
Споживання інших речовин	Ні	64 (97 %)	65 (98,5 %)	1***
	Вживання	2 (3 %)	1 (1,5 %)	
	Відмова	0 (0 %)	0 (0 %)	
WAB-AQ	Середнє $\pm$ SD	50,8 $\pm$ 19,8	56,0 $\pm$ 22,4	0,154*
	Медіана (Q1-Q3)	46,9 (34,8–64,3)	53,1 (39,3–79)	
NIHSS	Середнє $\pm$ SD	9,2 $\pm$ 4,5	8,6 $\pm$ 4,4	0,362*
	Медіана (Q1-Q3)	10 (6–12,8)	8 (5–12)	

Примітки: * — тест Вілкоксона; ** — тест χ^2 ; *** — тест Фішера.

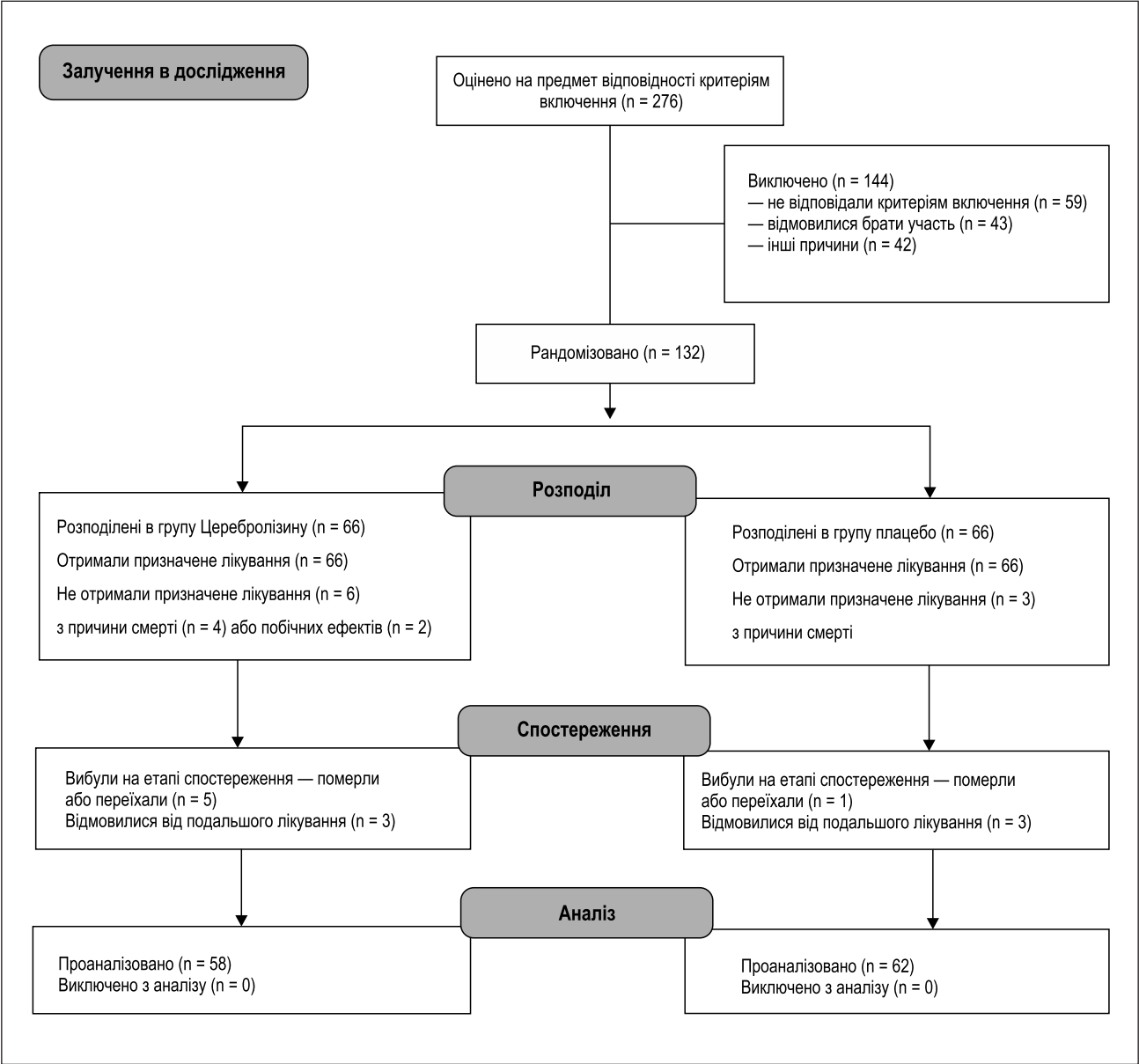


Рисунок 1. Діаграма CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

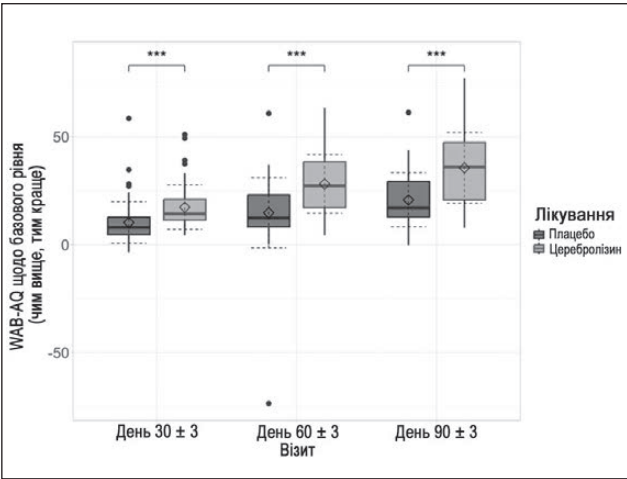


Рисунок 2. Коробкові діаграми різниці коефіцієнта афазії (WAB-AQ) на різних візитах щодо базового рівня

Примітки: горизонтальні лінії — медіани; ромби — середні; суцільні вуса — діапазон (без викидів, позначених точками); пунктирні лінії похибок — SD відносно середнього. Відзнаки являють собою критерій суми рангів Вілкоксона між групами, скоригований для кількох порівнянь; *** — $P < 0,001$.

mRS: аналіз вимірювань під час візитів 2, 3 і 4

Під час другого візиту середній бал у групі Церебrolізіну становив $2,931 \pm 1,153$, тоді як у групі плацебо він становив $2,839 \pm 1,176$, без статистично вірогідних відмінностей між групами (різниця між середніми значеннями $0,092$ [95% ДІ від $-0,329$ до $0,513$]; $P > 0,999$ з поправкою на численні порівняння). d Cohen = $0,08$ (95% ДІ від $-0,278$ до $0,438$), що свідчить про відсутність ефекту Церебrolізіну порівняно з плацебо в абсолютних значеннях mRS.

Під час третього візиту середній бал для групи Церебrolізіну становив $2,345 \pm 1,101$, тоді як у групі плацебо він становив $2,532 \pm 1,224$, без статистично вірогідних відмінностей між групами ($0,187$ [95% ДІ від $-0,233$ до $0,608$]; $P > 0,999$). Коефіцієнт d Cohen = $0,162$ (95% ДІ від $-0,197$ до $0,52$), що свідчить про відсутність ефекту Церебrolізіну порівняно з плацебо в абсолютних значеннях mRS.

Під час останнього візиту середній бал для групи Церебrolізіну становив $1,759 \pm 1,048$, тоді як середній бал для групи плацебо становив $2,258 \pm 1,280$, з тенденцією до нижчих балів у групі Церебrolізіну порівняно з групою плацебо ($0,499$ [95% ДІ $0,078-0,921$]; $P = 0,081$). Коефіцієнт d Cohen = $0,429$ (95% ДІ $0,066-0,791$), що демонструє малий або середній розмір ефекту Церебrolізіну порівняно з плацебо в абсолютних значеннях mRS.

Слід зазначити, що для обох груп значення під час третього та четвертого візитів були вірогідно знижені порівняно з показниками під час другого візиту ($P < 0,001$ з поправкою на багаторазові порівняння; рис. 4), а середнє зниження було більшим у групі Церебrolізіну порівняно з групою плацебо як для візиту 3 ($0,28$ [95% ДІ $0,093-0,466$]; $P = 0,01$), так і для візиту 4 ($0,592$ [95% ДІ $0,315-0,868$];

$P < 0,001$). Коефіцієнт d Cohen для порівняння зменшення mRS між групами дорівнював $0,548$ (95% ДІ $0,182-0,912$; середній розмір ефекту) і $-0,79$ (95% ДІ $0,416-1,16$; великий розмір ефекту) для візитів 3 і 4 відповідно.

Індекс Бартел: аналіз вимірювань під час візиту 2, 3 і 4

Під час другого візиту середній бал у групі Церебrolізіну становив $64,310 \pm 26,448$, тоді як середній бал у групі плацебо становив $64,355 \pm 28,000$, без статистично вірогідної різниці між групами (різниця між середніми значеннями $-0,044$ [95% ДІ від $-9,887$ до $9,798$]; $P > 0,999$ скориговано для кількох порівнянь). Коефіцієнт d Cohen = $0,002$ (95% ДІ від $-0,356$ до $0,36$), що не демонструє різниці ефекту між групами.

Під час третього візиту середній бал для групи Церебrolізіну становив $74,052 \pm 22,950$, тоді як у групі плацебо він дорівнював $70,323 \pm 25,299$, без статистично вірогідних відмінностей між групами ($3,729$ [95% ДІ від $-4,994$ до $12,453$]; $P > 0,999$). Коефіцієнт d Cohen = $0,155$ (95% ДІ від $-0,203$ до $0,514$), що не демонструє різниці ефектів між групами.

Під час останнього візиту середній бал для групи Церебrolізіну становив $82,586 \pm 19,108$, тоді як середній бал для групи плацебо становив $74,032 \pm 24,240$, без статистично вірогідних відмінностей між групами ($8,554$ [95% ДІ $0,687-16,421$]; $P = 0,153$). Коефіцієнт d Cohen = $0,394$ (95% ДІ $0,031-0,754$), що показує невеликий розмір ефекту Церебrolізіну порівняно з плацебо для абсолютних значень індексу Бартел.

Треба зазначити, що в обох групах показники індексу Бартел під час третього та четвертого візиту були вірогідно знижені порівняно з другим візитом ($P < 0,001$

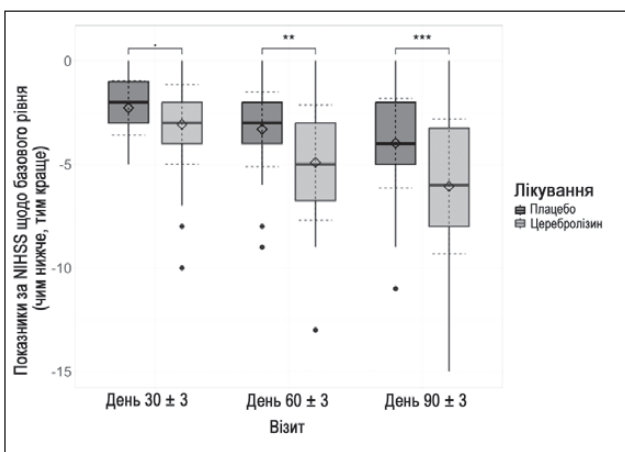


Рисунок 3. Коробкові діаграми різниці показників за NIHSS на різних візитах щодо базового рівня

Примітки: горизонтальні лінії — медіани; ромби — середні; суцільні вуса — діапазон (без викидів, позначених точками); пунктирні лінії похибок — SD відносно середнього. Відзнаки являють собою критерій суми рангів Вілкоксона між групами, скоригований для кількох порівнянь; $0,05 < P < 0,1$; *** — $P < 0,001$.

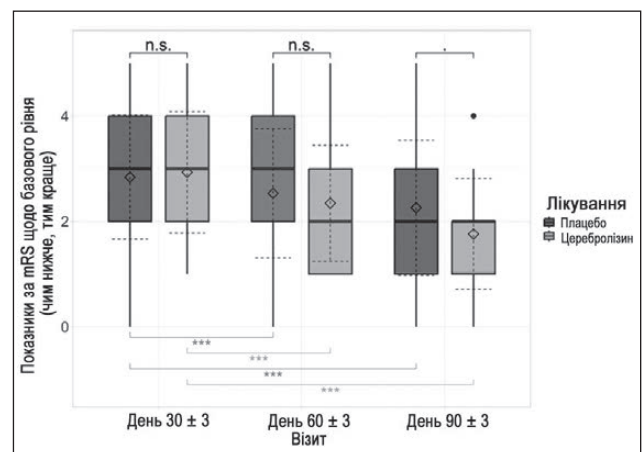


Рисунок 4. Коробкові діаграми різниці показників за модифікованою шкалою Ренкіна на різних візитах щодо базового рівня

Примітки: горизонтальні лінії — медіани; ромби — середні; суцільні вуса — діапазон (без викидів, позначених точками); пунктирні лінії похибок — SD відносно середнього. Вищі оцінки представляють тест суми рангів Вілкоксона між групами, скоригований для кількох порівнянь, тоді як нижчі оцінки представляють тест Вілкоксона зі знаком рангів між візитами для кожної групи; $0,05 < P < 0,1$; *** — $P < 0,001$.

Таблиця 2. Результати аналізу MANOVA для використаних клінічних шкал

Шкали	P на момент візиту	P у групі лікування	P для співвідношення «лікування — візит»
WAB-AQ	< 0,0001	0,5688	< 0,0001
dWAB-AQ	< 0,0001	< 0,0001	0,0003
NIHSS	< 0,0001	0,7669	0,0008
dNIHSS	< 0,0001	0,0005	0,0004
BI	< 0,0001	0,3548	0,0028
mRS	< 0,0001	0,3361	0,0003

з поправкою на численні порівняння; рис. 5), а середнє збільшення було вищим у групі Церебролізину порівняно з групою плацебо як для візиту 3 (3,774 [95% ДІ 0,91–6,637]; $P = 0,015$), так і для візиту 4 (8,598 [95% ДІ 3,711–13,486]; $P = 0,004$). Різниця між групами в підвищенні значень індексу Бартел під час візитів 3 і 4 порівняно з другим візитом показала, що коефіцієнт d Cohen дорівнює 0,482 (95% ДІ 0,117–0,844; середній розмір ефекту Церебролізину порівняно з плацебо) і 0,65 (95% ДІ 0,282–1,017; середній або великий розмір ефекту Церебролізину порівняно з плацебо) відповідно.

Модель MANOVA на основі повторної вибірки

Для оцінки ефектів Церебролізину за клінічними шкалами в популяції РР було проведено дисперсійний аналіз змішаних моделей на основі повторної вибірки (табл. 2). З урахуванням ненормального розподілу даних було обрано дисперсійний аналіз на основі повторної вибірки через його надійність в обробці складних розподілів даних.

Що стосується основного результату цього дослідження (WAB-AQ), то при аналізі необроблених балів за 4 візити було встановлено статистично вірогідні відмінності між візитами (статистика типу Вальда [WTS] = 454,407; $df = 3$, $P < 0,001$; статистика типу ANOVA [ATS] = 252,908; $df_1 = 2,061$; $df_2 = \infty$, $P < 0,001$; на основі повторної вибірки $P < 0,001$), а також були статистично вірогідні відмінності, пов'язані з терміном взаємодії (візит — група) (WTS = 31,386; $df = 3$, $P < 0,001$; ATS = 19,768; $df_1 = 2,061$; $df_2 = \infty$, $P < 0,001$; на основі повторної вибірки $P < 0,001$). Проте не було статистично вірогідних відмінностей між групами лікування (WTS = 0,327; $df = 1$, $P = 0,567$; ATS = 0,327, $df_1 = 1$, $df_2 = 153,003$; $P = 0,568$; на основі повторної вибірки $P = 0,569$). Хоча основний ефект лікування сам по собі не був вірогідним, вірогідна взаємодія вказує на те, що користь Церебролізину при афазії, за оцінкою WAB, стає більш вираженою із часом.

При аналізі відмінностей між показниками WAB-AQ під час наступних візитів порівняно з вихідним рівнем були виявлені статистично вірогідні відмінності між візитами (WTS = 238,11; $df = 2$, $P < 0,001$; ATS = 125,34; $df_1 = 1,936$; $df_2 = \infty$, $P < 0,001$; на основі повторної вибірки $P < 0,001$), між групами (WTS = 28,423; $df = 1$, $P < 0,001$; ATS = 28,423; $df_1 = 1$, $df_2 = 151,93$; $P < 0,001$; на основі повторної вибірки $P < 0,001$), а також статис-

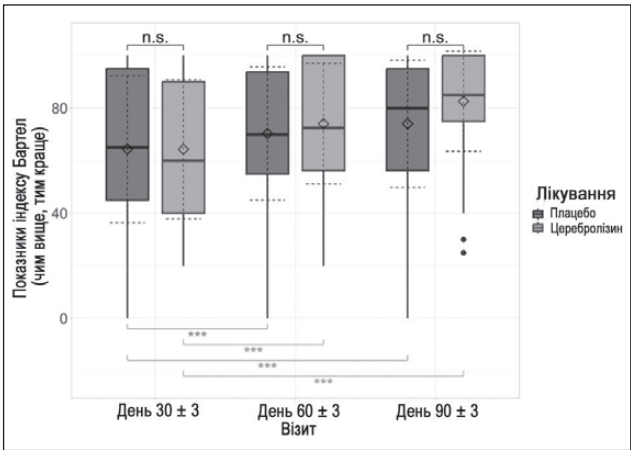


Рисунок 5. Коробкові діаграми різниці показників індексу Бартел на різних візитах

Примітки: горизонтальні лінії — медіани; ромби — середні; суцільні вуса — діапазон (без викидів, позначених точками); пунктирні лінії похибок — SD відносно середнього. Вищі оцінки представляють тест суми рангів Вілкоксона між групами, скоригований для кількох порівнянь, тоді як нижчі оцінки представляють тест Вілкоксона зі знаком рангів між візитами для кожної групи; *** — $P < 0,001$.

тично вірогідна взаємодія між групою лікування та візитом (WTS = 17,699; $df = 2$, $P < 0,001$; ATS = 10,188; $df_1 = 1,936$; $df_2 = \infty$, $P < 0,001$; на основі повторної вибірки $P < 0,001$).

Аналіз безпеки

Що стосується ПЯ, то не було вірогідної різниці в кількості пацієнтів із СПЯ між 2 групами ($P = 0,381$). Про загальні ПЯ повідомили 43,9 % пацієнтів у групі Церебролізину і 30,3 % у групі плацебо, хоча різниця не була статистично вірогідною ($P = 0,105$). Середня кількість побічних ефектів на одного пацієнта становила 0,894 у групі Церебролізину і 0,636 у групі плацебо (немає різниці між кількістю побічних ефектів у кожного пацієнта між групами; $P = 0,134$). Зокрема, для таких категорій ПЯ, як неврологічні, психіатричні, респіраторні, пов'язані з імунною системою та офтальмологічні, обидві групи мали однакові показники без істотних відмінностей. Найвищі відмінності в побічних ефектах між групами спостерігалися з боку шлунково-кишкового тракту (4,5 % у групі Церебролізину повідомили

про побічні ефекти, тоді як у групі плацебо не було зареєстровано жодного; $P = 0,244$) і з боку кістково-суглобової системи (жодних побічних явищ не було зареєстровано в групі Церебролізину, тоді як 6,1 % пацієнтів у групі плацебо повідомили про ПЯ; $P = 0,119$).

Обговорення

Дослідження ESCAS мало на меті оцінити ефективність і безпеку Церебролізину в поєднанні з логопедичною терапією порівняно з плацебо (фізіологічним розчином) у поєднанні з логопедичною терапією для лікування нефлюентної афазії після гострого ішемічного інсульту. Цей підхід ґрунтується на результатах дослідження Jiani та інших, які досліджували роль Церебролізину в пацієнтів з афазією Брока після гострого ішемічного інсульту лівої середньої мозкової артерії. У результатах дослідження спостерігали вірогідне поліпшення мовних функцій, про що свідчать оцінки за шкалою WAB, підкреслюючи переваги Церебролізину порівняно з плацебо при застосуванні його як додаткового лікування [19]. Аналіз MANOVA надає докази того, що ефект лікування Церебролізином змінюється із часом. Це особливо очевидно у вірогідних ефектах взаємодії, які спостерігаються для шкал WAB, NIHSS і mRS. Отримані дані свідчать про те, що Церебролізін прискорює відновлення залежно від часу, що потенційно робить його цінним препаратом у реабілітації після інсульту.

Переглядаючи наші результати, можна зазначити, що демографічні характеристики й базові показники в групах Церебролізину і плацебо були порівняними між собою. Це гарантує, що будь-які спостережувані відмінності в результатах можна віднести до таких, що викликані досліджуванним лікуванням, а не зумовлені відмінностями між групами на базовому рівні.

Первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні була зміна показників WAB від початкового рівня до кожного контрольного періоду через 30, 60 і 90 днів. Результати продемонстрували вірогідне поліпшення WAB-AQ як для груп Церебролізину, так і для груп плацебо в кожній часовій точці порівняно з вихідним рівнем. Ці висновки вказують на те, що використання логопедичної терапії як частини стандартної допомоги призвело до помітного зменшення невираженої афазії із часом. Однак важливо відзначити, що поліпшення, які спостерігалися в групі Церебролізину, були стабільно вірогідно більш вираженими, ніж у групі плацебо, з великими чисельними відмінностями. Це надає прямі докази на підтримку застосування Церебролізину на додаток до МЛТ у періоді реабілітації пацієнта з нефлюентною афазією після інсульту.

Вимірювання вторинних результатів, включно з NIHSS, індексом Бартел і mRS, також проводили для оцінки моторних, неврологічних і глобальних функціональних результатів.

Подібно до показників за WAB у групі плацебо реєструвалося вірогідне поліпшення цих показників у кожен момент часу порівняно з вихідним рівнем,

що вказує на те, що логопедична терапія мала позитивний вплив на загальне одужання. Проте в групі Церебролізину спостерігалось вірогідно більш виражене поліпшення за всіма показниками порівняно з групою плацебо, що ще більше підтверджує роль Церебролізину у функціональному відновленні пацієнтів після інсульту.

Аналіз безпеки включав оцінку ПЯ і СПЯ в обох групах лікування. Під час дослідження не було виявлено жодних проблем стосовно безпеки Церебролізину. Частота ПЯ і СПЯ була подібною між групами Церебролізину та плацебо, що свідчить про те, що додавання Церебролізину до логопедичної терапії не призводило до підвищення ризику ПЯ [14, 17, 18, 37].

Результати цього дослідження дають цінну інформацію про потенційні переваги додавання Церебролізину до логопедичної терапії в реабілітації пацієнтів з постінсультною нефлюентною афазією. Виявлені тенденції свідчать про те, що Церебролізін може мати позитивний вплив на реабілітацію. Ці висновки потребують подальших підтверджень у більших великих дослідженнях з довшим періодом спостереження, щоб визначити, чи може Церебролізін статистично вірогідно покращити результати лікування пацієнтів. Крім того, хоча ми спостерігали поліпшення показників коефіцієнта афазії у групах плацебо, важливо визнати, що спонтанне неврологічне відновлення після інсульту також може призвести до цих позитивних результатів, і їх не можна пов'язувати виключно з логопедичною терапією.

Важливо визнати деякі обмеження цього дослідження, які можуть вплинути на можливість узагальнення результатів. Розмір вибірки, хоча й визначений шляхом ретельного аналізу потужності, міг обмежити можливість виявлення невеликих, але клінічно значущих відмінностей між групами лікування. Іншим визнаним обмеженням нашого дослідження є відсутність контролю за певними міжіндивідуальними змінними, такими як об'єм ураження, тяжкість інсульту та когнітивні порушення, що могло додатково вплинути на результати нашого дослідження.

Висновки

Дослідження ESCAS є важливим кроком у вивченні Церебролізину як допоміжної терапії для реабілітації пацієнтів з нефлюентною афазією після гострого ішемічного інсульту. Тенденції до поліпшення результатів при застосуванні Церебролізину свідчать про необхідність більш масштабних клінічних досліджень для підтвердження наших результатів. Афазія залишається складним станом, і пошук додаткових методів лікування, які можуть покращити одужання та якість життя пацієнтів, є надзвичайно важливим. Майбутні дослідження з більшим розміром вибірки, більшою тривалістю спостереження і більш суворим підходом до відбору учасників можуть дати більш чіткі відповіді щодо ефективності Церебролізину в реабілітації нефлюентної афазії.

Список літератури

- Huppertz V, Guida S, Holdoway A, Strliciu S, Baijens L, Schols JMGA, van Helvoort A, Lansink M, Muresanu DF. Impaired nutritional condition after stroke from the hyperacute to the chronic phase: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:780080. doi: 10.3389/fneur.2021.780080.
- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20:795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P, Campbell P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD000425. doi: 10.1002/14651858.CD000425.pub4.
- Berthier ML. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22:163–182. doi: 10.2165/00002512-200522020-00006.
- Butler RA, Lambon Ralph MA, Woollams AM. Capturing multidimensionality in stroke aphasia: mapping principal behavioural components to neural structures. *Brain*. 2014;137:3248–3266. doi: 10.1093/brain/awu286.
- Brady MC, Ali M, VandenBerg K, Williams LJ, Williams LR, Abo M, et al. Complex Speech-Language Therapy Interventions for Stroke-Related Aphasia: The RELEASE Study Incorporating a Systematic Review and Individual Participant Data Network Meta-Analysis. National Institute for Health and Care Research; 2022. Accessed March 12, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584830>.
- Marebwa BK, Fridriksson J, Yourganov G, Feenaughty L, Rorden C, Bonilha L. Chronic post-stroke aphasia severity is determined by fragmentation of residual white matter networks. *Sci Rep*. 2017;7:8188. doi: 10.1038/s41598-017-07607-9.
- Muresanu DF. Neuroplasticity and neurorecovery. *Stroke: Practical Guide for Clinicians*. In: Bornstein NM, ed. 2009. doi: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-8055-9100-3>.
- Muresanu DF, Buzoianu A, Florian SI, von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J Cell Mol Med*. 2012;16:2861–2871. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x.
- Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016;47:151–159. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416.
- Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hoemberg V, Rahlfs VW, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci*. 2017;38:1761–1769. doi: 10.1007/s10072-017-3037-z.
- Amiri-Nikpour MR, Nazarbachi S, Ahmadi-Salmasi B, Mokari T, Tahamtan U, Rezaei Y. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2299–2306. doi: 10.2147/NDT.S75304.
- Brainin M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:681–687. doi: 10.1080/14737175.2018.1500459.
- Muresanu DF, Livint Popa L, Chira D, Dabala V, Hapca E, Vlad I, et al. Role and impact of cerebrolysin for ischemic stroke care. *J Clin Med*. 2022;11:1273. doi: 10.3390/jcm11051273.
- Muresanu DF, Vester JC. Prospective Meta-Analysis (PMA) of the cerebrolysin trials in neuroprotection and neurorecovery after traumatic brain injury (CAPTAIN I and CAPTAIN II). 2016. Accessed March 12, 2024. <https://ssnn.ro/images/Images/Research/PMA15062016.pdf>.
- Beghi E, Binder H, Birle C, Bornstein N, Diserens K, Groppe S, et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2021;28:2831–2845. doi: 10.1111/ene.14936.
- Strliciu S. Safety of Cerebrolysin for neurorecovery after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of twelve randomized-controlled trials; 2021. Accessed March 12, 2024. <https://osf.io/k3c5p>.
- Bornstein NM, Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hoemberg V, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*. 2018;39:629–640. doi: 10.1007/s10072-017-3214-0.
- Jianu DC, Muresanu DF, Bajenaru O, Popescu BO, Deme SM, Moessler H, Meinzingen SZ, Petrica L. Cerebrolysin adjuvant treatment in Broca's aphasia following first acute ischemic stroke of the left middle cerebral artery. *J Med Life*. 2010;3:297–307.
- Muresanu DF, Verisezan Rosu O. Can Cerebrolysin improve aphasia after ischemic stroke? 2024. Accessed March 12, 2024. <http://www.isrctn.com/ISRCTN54581790>.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med*. 2010;8:18. doi: 10.1186/1741-7015-8-18.
- Shewan CM, Kertesz A. Reliability and validity characteristics of the Western Aphasia Battery (WAB). *J Speech Hear Disord*. 1980;45:308–324. doi: 10.1044/jshd.4503.308.
- Kory Calomfirescu S. Romanian version of Western Aphasia Battery. Afazia n accidentele vasculare cerebrale. In: Kory Calomfirescu S, Kory-Mercea M, Lolos R, eds. 1996;3:74–95.
- Ellis C, Peach RK, Rothermich K. Relative weight analysis of the Western Aphasia Battery. *Aphasiology*. 2021;35:1281–1292. doi: 10.1080/02687038.2020.1787947.
- Gilmore N, Dwyer M, Kiran S. Benchmarks of significant change after aphasia rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100:1131–1139.e87 doi: 10.1016/j.apmr.2018.08.177.
- Clark HM, Utianski RL, Duffy JR, Strand EA, Botha H, Josephs KA, Whitwell JL. Western Aphasia Battery-revised profiles in primary progressive aphasia and primary progressive apraxia of speech. *Am J Speech Lang Pathol*. 2020;29:498–510. doi: 10.1044/2019_AJSLP-CAC48-18-0217.
- Meyer BC, Hemmen TM, Jackson CM, Lyden PD. Modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: prospective reliability and validity. *Stroke*. 2002;33:1261–1266. doi: 10.1161/01.str.0000015625.87603.a7.
- Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604–607. doi: 10.1161/01.str.19.5.604.
- Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud*. 1988;10:61–63. doi: 10.3109/09638288809164103.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61–65.

31. Kang H. Sample size determination and power analysis using the G*Power software. *J Educ Eval Health Prof.* 2021;18:17. doi: 10.3352/jeehp.2021.18.17.
32. Wickham H, Chang W, Henry L, Pedersen TL, Takahashi K, Wilke C, Woo K, Yutani H, Dunnington D, van den Brand T, et al. *ggplot2: create elegant data visualisations using the grammar of graphics*; 2024. Accessed March 12, 2024. <https://cran.r-project.org/web/packages/ggplot2/index.html>.
33. Wickham H, Bryan J. *readxl: read excel files*; 2023. <https://CRAN.R-project.org/package=readxl>.
34. Dragulescu A, Arendt C. *xlsx: read, write, format excel 2007 and excel 97/2000/XP/2003 files*; 2020. <https://cran.r-project.org/web/packages/xlsx/index.html>.
35. Friedrich S, Konietzschke F, Pauly M. *MANOVA.RM: resampling-based analysis of multivariate data and repeated measures designs*; 2023. Accessed March 12, 2024. <https://cran.r-project.org/web/packages/MANOVA.RM/index.html>.
36. Revelle W. *psych: procedures for psychological, psychometric, and personality research*; 2024. Accessed March 12, 2024. <https://cran.r-project.org/web/packages/psych/index.html>.
37. Ziganshina LE, Abakumova T, Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD007026. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub4.

Оригінал статті опубліковано
в Stroke. 2025;56:00-00. DOI: 10.1161/
STROKEAHA.124.049834

Volker Homberg¹, Dragoş Cătălin Jianu², Adina Stan^{3,9}, Ştefan Strilciuc^{4,9}, Vlad-Florin Chelaru^{3,9}, Michał Karliński⁵, Michael Brainin⁶, Wolf Dieter Heiss⁷, Dafin F. Muresanu^{3,9}, Pamela M. Enderby⁸

¹Department of Neurorehabilitation, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Germany

²Advanced Centre for Cognitive Research in Neuropsychiatric Pathology (NeuroPsy-Cog), First Division of Neurology, Department of Neurosciences-VIII, "Victor Babeş" University of Medicine and Pharmacy, First Department of Neurology, "Pius Brînzeu" Emergency County Hospital, Timisoara, Romania

³Department of Neuroscience, "Iuliu Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

⁴Department of Genomics, MEDFUTURE Institute for Biomedical Research, "Iuliu Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

⁵2nd Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

⁶Department of Clinical Neurology, Danube University Krems, Austria

⁷Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany

⁸Department of Community Rehabilitation, School of Health and Related Research, University of Sheffield, United Kingdom

⁹Research Unit, RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

Speech Therapy Combined with Cerebrolysin in Enhancing Nonfluent Aphasia Recovery After Acute Ischemic Stroke: ESCAS Randomized Pilot Study

Abstract. Background. Stroke-induced aphasia significantly impacts communication and quality of life. Despite the standard treatment being speech and language therapy (SLT), outcomes vary, highlighting the need for additional therapies. Cerebrolysin, a neuroprotective and neurotrophic agent, has shown potential in stroke management. This study examines the effectiveness of combining Cerebrolysin with SLT in treating post-stroke aphasia. **Materials and methods.** The ESCAS trial, a prospective, randomized-controlled, double-blinded phase 4 study, was conducted in two Romanian stroke centers. Participants included those with left middle cerebral artery territory ischemic stroke and Broca or mixed non-fluent aphasia, enrolled 3–5 days post-stroke. Inclusion criteria were right-handedness and Romanian as mother tongue; exclusion criteria were prior strokes, severe comprehension deficits, contraindications to MRI, and pre-existing neurodegenerative or psychiatric diseases. Participants received

Cerebrolysin or a placebo combined with SLT in ten-day cycles over three intervals. **Results.** Out of 132 enrolled patients, 123 were included in the Intention To Treat analysis, and 120 in the Per Protocol analysis. The Cerebrolysin group showed significant improvement in Western Aphasia Battery scores ($p < 0.001$) and National Institutes of Health Stroke Scale scores ($p < 0.001$). Modified Rankin Scale and Barthel index scores also improved, with notable differences at the final study visit (Day 90). Safety analysis raised no concerns. **Conclusions.** Cerebrolysin combined with SLT offers promising potential for enhancing recovery in post-stroke aphasia. Significant improvements were observed in language and neurological deficits, underscoring the importance of adjunctive therapies in aphasia rehabilitation. Further research with larger cohorts is needed to fully establish the efficacy of this combination therapy.

Keywords: aphasia ischemic; stroke; speech therapy; stroke

УДК 618.145-06:616-006.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1162>Луцько Т.А.¹, Чайка Г.В.², Коноваленко С.В.³, Луцько А.Т.¹¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна³Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна

Якість життя хворих на ендометріоз: у фокусі — больовий синдром та неврологічні розлади

Резюме. Актуальність. Ендометріоз суттєво впливає на якість життя хворих, адже є джерелом виснажливого больового синдрому, призводить до депресії, тривожності та порушень сну. Тому вивчення можливостей ефективного лікування цього захворювання та оцінка показників якості життя хворих є актуальним клінічним завданням. **Мета:** дослідити показники якості життя хворих на ендометріоз, використовуючи оцінку індексу якості життя, наявності та інтенсивності больового синдрому, а також неврологічних розладів у динаміці. **Матеріали та методи.** 120 хворих на генітальний ендометріоз віком від 19 до 44 років розділили на 2 групи дослідження: в одній групі після лапароскопічного видалення ендометрію призначили гормонотерапію, у другій — пептидну імунотерапію. Упродовж клінічного моніторингу проведено оцінку індексу якості життя, а також проаналізовано вплив лікування на динаміку регресу клінічної симптоматики захворювання та його неврологічних наслідків. **Результати.** До початку лікування індекс якості життя пацієнток був на відносно низькому рівні: $41,0 \pm 4,8$ бала в групі дослідження 1 та $41,0 \pm 4,8$ бала в групі дослідження 2. У групі дослідження 1 індекс якості життя досяг свого максимального значення через 6 місяців після хірургічного втручання і становив $77,0 \pm 5,5$ бала, що на 75,0 % вище за вихідне значення. У групі дослідження 2 спостерігалася аналогічна динаміка зростання індексу якості життя, який у кінці періоду спостереження становив $84,0 \pm 3,9$ бала, що перевищує початкову цифру на 104,9 %. В обох досліджуваних групах упродовж усього періоду клінічного моніторингу ми спостерігали зменшення інтенсивності больового синдрому, а також поступове скорочення кількості пацієнток, які скаржилися на безсоння, депресивні розлади та тривожність. **Висновки.** Хірургічне лікування ендометріозу, призначення гормонотерапії та відновлення імунного гомеостазу задіяних органів є ефективними складниками комплексного менеджменту зазначеної категорії хворих. Зменшення інтенсивності, а згодом і усунення хронічного болю невідворотно покращує загальний стан хворих та якість їхнього життя.

Ключові слова: ендометріоз; хронічний біль; лапароскопія; гормонотерапія; імунотерапія; імунні пептиди; інсомнія; депресія; якість життя

Вступ

Ендометріоз — це доброякісне розростання тканини, за морфологічними і функціональними властивостями подібної до ендометрію, але за межами нормально розташованого ендометрію [1, 9]. Генітальний

ендометріоз (ГЕ) залишається актуальним і поширеним захворюванням, що зустрічається у 0,5–5 % фертильних жінок і у 25–40 % жінок із безпліддям [2, 3].

У структурі гінекологічної захворюваності ГЕ міцно займає третє місце після запальних захворювань і міо-

ми матки, що призводить до значних репродуктивних розладів, постійного больового синдрому, безпліддя, порушення функції суміжних органів та інвалідності у важких випадках [3, 4].

У здорових жінок клітини ендометрію в нормі не повинні виживати у разі їх ектопічної локалізації: по-перше, у результаті запрограмованої смерті (апоптозу), по-друге, внаслідок впливу мікрооточення очеревини — компонентів, що містяться в перитонеальній рідині. Однак встановлено, що у хворих на ГЕ спостерігається зниження апоптозу в клітинах ендометрію порівняно зі здоровими жінками. Таке явище навіть більш виражене в ектопічних вогнищах, внаслідок чого збільшується їх проліферативна активність і збільшується здатність до аномальної імплантації. Зниження гальмівного потенціалу мікрооточення очеревини (зокрема, нездатність клітин із цитотоксичними властивостями елімінувати ектопічний ендометрій) також може мати велике значення [5, 6, 8, 9].

Слід зазначити, що в епоху розвитку множинної популяційної резистентності до найбільш поширених лікарських засобів, зокрема антибіотиків та нестероїдних протизапальних препаратів, а також з урахуванням результатів багатьох досліджень останніх років, інноваційні пептидні препарати визнані перспективними для ефективного лікування як інфекційних, так і неінфекційних захворювань [6, 7, 9, 11]. Оскільки імунні білки відіграють ключову роль у здійсненні імунних реакцій усіх живих організмів і є еволюційно давнім механізмом імунного захисту, препарати на основі імунних пептидів поступово і невідворотно інтегруються в алгоритми менеджменту хворих на нозології, в етіології і патогенезі яких мають місце імунні розлади [9, 27, 28]. Розглядаючи генітальний ендометріоз не тільки як ендокринопатію, але й як імунопатологічний стан жінки, на сучасному етапі акушери-гінекологи застосовують для лікування цього актуального захворювання препарати імунних пептидів [9, 10, 11, 27, 28].

Також слід зазначити, що ендометріоз чинить суттєвий вплив на якість життя хворих, адже є джерелом виснажливого больового синдрому, призводить до депресії, тривожності та порушень сну [12–14]. Тому в сучасних умовах вивчення можливостей імунотерапії цього захворювання і послідовна оцінка показників якості життя хворих на ендометріоз є актуальним завданням у гінекологічній практиці.

Мета: дослідити показники якості життя хворих на ендометріоз, використовуючи оцінку індексу якості життя, наявності та інтенсивності больового синдрому, а також неврологічних розладів у динаміці.

Матеріали та методи

На базі центру ендометріозу Університетської клініки ОНМедУ та на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології ВНМУ № 1 ім. М.І. Пирогова проведений клінічний моніторинг 120 жінок, хворих на генітальний ендометріоз, віком від 19 до 44 років, яких розподілили на 2 групи.

Хворим першої групи спостереження ($n = 60$) проводили лапароскопічне хірургічне втручання з радикаль-

Рисунок 1. Анкета-опитувальник Endopain 4D [16]

ним видаленням ендометріюїдних гетеротопій та призначали дієногест 2 мг впродовж 12 місяців. До другої групи ($n = 60$) увійшли пацієнтки, які мали спадковий анамнез раку молочної залози, мутацій генів BRSA-I, II, будь-яких різноманітних онкологічних захворювань, та жінки, які бажали завагітніти після операції. Тому хворим другої групи проводили хірургічне втручання без подальшого призначення післяопераційної гормонотерапії. З метою відновлення імунного гомеостазу органів малого таза та постхірургічної санації ектопічних мікроевгніщ пацієнткам цієї групи через 72 години після хірургічного втручання був призначений препарат імунних пептидів у формі супозиторіїв вагінальних по 2,0 г 1 раз на добу впродовж 20 днів.

За 3 тижні, а також за 3, 6 та 12 місяців до проведення лапароскопічного втручання усім хворим виконали оцінку інтегрованого індексу якості життя, визначення інтенсивності больового синдрому та оцінку наявності неврологічних розладів: інсомнії, депресії та тривожності.

З метою вимірювання інтегрованого індексу якості життя використали анкету-опитувальник HRQoL для жінок, які страждають на ендометріоз: анкета містить п'ять шкал, згідно з якими проводиться оцінка болю, здатності до самоконтролю, відчуття слабкості, емоційного та соціального благополуччя [15]. Оцінка вимірюється в балах і коливається від 0 (найкращий можливий стан здоров'я) до 100 (найгірший можливий стан здоров'я).

Для визначення інтенсивності больового синдрому застосовували анкету Endopain 4D (рис. 1), у якій фіксується факт наявності болю та його інтенсивність у балах: біль інтенсивністю в 1–3 бали оцінюється як слабкий, 4–7 — помірний, 8–10 — сильний.

Для оцінювання неврологічних розладів пацієнток використали спрощену версію інтегрованого варіанта Hospital Anxiety and Depression Scale та Монреальської шкали [17], у якій пацієнтки самостійно відповідають на запитання з можливими варіантами відповідей «ні» (незначний вплив), «іноді» (помірний вплив) та «завжди» (значний вплив) (табл. 1).

Статистичну обробку релевантних даних проводили за допомогою пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), $p \leq 0,05$ було прийнято за критичний рівень надійності при перевірці статистичних гіпотез.

Таблиця 1. Запитання, відповіді та їхня оцінка в балах

№	Запитання	Оцінка відповідей у балах		
		0	1	2
1	Чи турбує Вас безсоння?	Ні	Іноді	Завжди
2	Чи відчуваєте Ви пригніченість або страждаєте на депресію?	Ні	Іноді	Завжди
3	Чи виникає у Вас відчуття тривоги?	Ні	Іноді	Завжди

Результати

До лікування переважна більшість пацієнток обох груп спостереження скаржилась на наявність хронічного тазового болю, який загострювався під час менструації. Тому природно, що індекс якості життя пацієнток був на відносно низькому рівні: $41,0 \pm 4,8$ бала в групі дослідження 1 та $41,0 \pm 4,8$ бала в групі дослідження 2. У групі дослідження 1 індекс якості життя досяг свого максимального значення через 6 місяців після хірургічного втручання і становив $77,0 \pm 5,5$ бала, що на 75,0 % вище за вихідне значення. У групі дослідження 2 спостерігалася аналогічна динаміка зростання індексу якості життя, який у кінці періоду спостереження становив $84,0 \pm 3,9$ бала, що перевищує початкову цифру на 104,9 % і аналогічний показник першої групи на 27,3 % (рис. 2).

Упродовж спостереження в обох групах відбувалося прогнозоване збільшення значень індексу якості життя, адже одночасно ми фіксували у контрольних точках зменшення частки пацієнток як з наявністю больового синдрому (табл. 2, 3), так і з помірним і сильним болем, що супроводжувалося збільшенням частки пацієнток з болем низької інтенсивності або взагалі без болю (рис. 3, 4).

У групі дослідження 1 до лікування було 49 пацієнток, які скаржилися на больовий синдром і пов'язували його з періодом менструації, з них 9 (18,4 %) пацієнток скаржилися на сильний біль та 32 (65,3 %) пацієнтки — на больовий синдром помірної інтенсивності. Після хірургічного лікування таких хворих було 4 (8,2 %) та 14 (28,6 %) відповідно, а в кінці спостереження пацієнтки взагалі не скаржилися на сильний біль, а помірний біль відмічали 5 (10,2 %) хворих. У групі дослідження 2 до лікування було 11 (21,6 %) пацієнток, які скаржилися

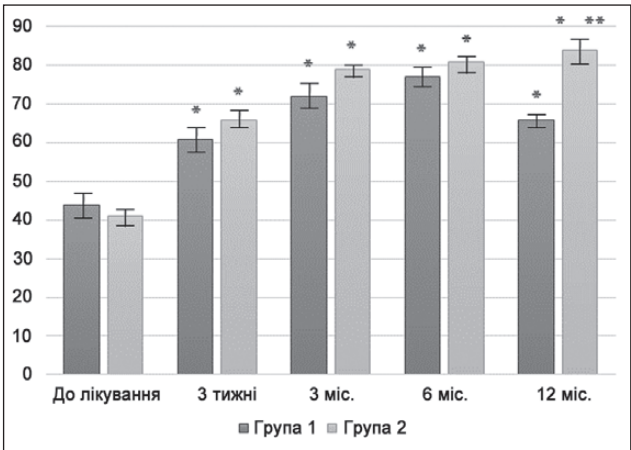


Рисунок 2. Індекс якості життя хворих у динаміці
Примітки: * — результати вірогідні порівняно з даними до лікування; ** — результати вірогідні порівняно з даними групи дослідження 1 ($p < 0,05$).

на сильний біль під час місячних, та 32 (62,8 %) хворі, які відмічали помірний біль, після лікування таких пацієнток було вже 6 (11,8 %) та 12 (23,6 %) відповідно, а в кінці періоду моніторингу помірний біль відмічали лише 2 (3,9 %) хворі (рис. 3–6).

У першій групі спостереження до лікування було 44 пацієнтки, які скаржилися на наявність болю незалежно від місячних: з них 8 (18,2 %) пацієнток скаржилися на сильний біль та 30 (68,2 %) пацієнток — на больовий синдром помірної інтенсивності. Натомість через 3 тижні після проведення хірургічного лікування таких хворих було 5 (11,4 %) та 8 (18,2 %) відповідно, а в кінці спостереження пацієнток із сильним болем не

Таблиця 2. Наявність больового синдрому в пацієнток групи дослідження 1

Біль у животі	До лікування		3 тижні		3 міс.		6 міс.		12 міс.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Під час місячних	49	81,7	22	36,7	14	23,3	10	16,7	9	15,0
Коли немає місячних	44	73,3	19	31,7	13	21,7	8	13,3	11	18,3

Таблиця 3. Наявність больового синдрому в пацієнток групи дослідження 2

Біль у животі	До лікування		3 тижні		3 міс.		6 міс.		12 міс.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Під час місячних	51	85,0	22	36,7	14	23,3	11	18,3	6	10,0
Коли немає місячних	53	88,3	18	30,0	16	26,7	9	15,0	8	13,3

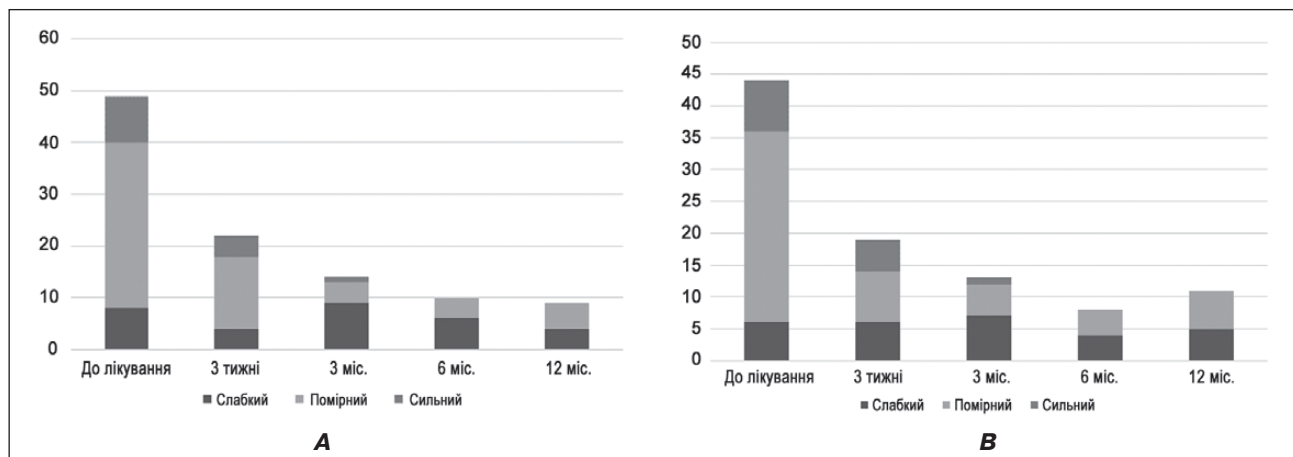


Рисунок 3. Інтенсивність больового синдрому, пов'язаного (А) та не пов'язаного з менструацією (В), у динаміці, група дослідження 1

було, а помірний був зафіксований у 6 (13,6 %) хворих. У групі дослідження 2 до лікування було 12 (22,6 %) пацієнток, що скаржилися на сильний біль, який вони не пов'язували з менструацією, та 34 (64,2 %) хворі, що відмічали помірний біль. Після хірургічного лікування таких пацієнток було вже 4 (8,2 %) та 10 (18,9 %) відповідно, а в кінці спостереження помірний біль відмічали 3 (5,7 %) та слабкий — 7 (13,2 %) хворих.

Значуще скорочення частки хворих із сильним та помірним болем через 3 тижні після хірургічного втручання у групі дослідження 2, на наш погляд, можна пояснити не тільки безпосередньо видаленням ендометріюїдних гетеротопій, але й дією імунних пептидів, які створюють умови для виходу залишкових ектопічних клітин в апоптоз та забезпечують протизапальні зміни у мікрооточенні [9, 11, 18, 25].

В обох досліджуваних групах упродовж усього періоду клінічного моніторингу ми спостерігали поступове скорочення кількості пацієнток, які скаржилися на безсоння, депресивні розлади та тривожність (рис. 5, 6). Такий феномен є природним насамперед через те, що зменшення інтенсивності, а згодом і усунення хроніч-

ного болю невідворотно покращує загальний стан хворої та якість її життя.

Наприклад, якщо до лікування в групі дослідження 1 було 50 % хворих із скаргами на періодичні прояви безсоння, то через 3 тижні після операції 45 %, через 3 місяці 36,7 %, а в кінці періоду спостереження — 23,3 %. Аналогічна тенденція прослідковується і в групі дослідження 2.

Депресію у себе відмічали до початку лікування загалом 85,0 % хворих групи спостереження 1 та 91,7 % хворих групи спостереження 2. Через 3 тижні після лапароскопічного втручання таких хворих було 80,0 та 66,7 % відповідно. А наприкінці періоду моніторингу 65,0 % (з них іноді — 58,3 %, завжди — 6,7 %) та 35 % (з них іноді — 25,0 %, завжди — 10,0 %) відповідно. Вірогідне зниження частки хворих із проявами безсоння та депресії у групі спостереження 2 порівняно з референтною групою (рис. 6А, В) може бути обумовлене зменшенням інтенсивності больового синдрому, про що було згадано вище.

Слід також додати, що через 12 місяців після проведення хірургічного лікування ендометріозу в групі

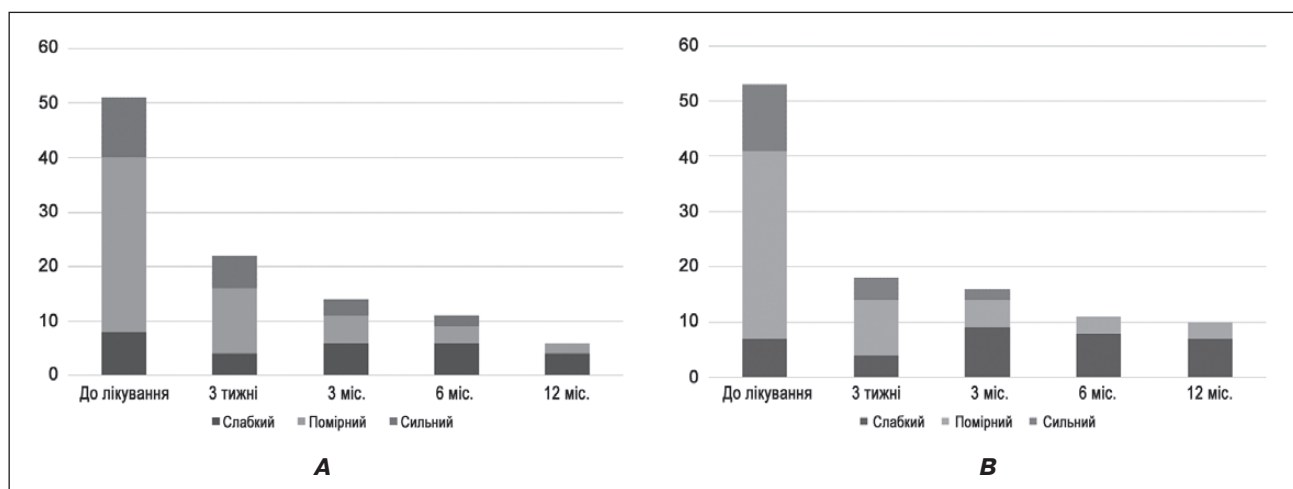


Рисунок 4. Інтенсивність больового синдрому, пов'язаного (А) та не пов'язаного з менструацією (В), у динаміці, група дослідження 2

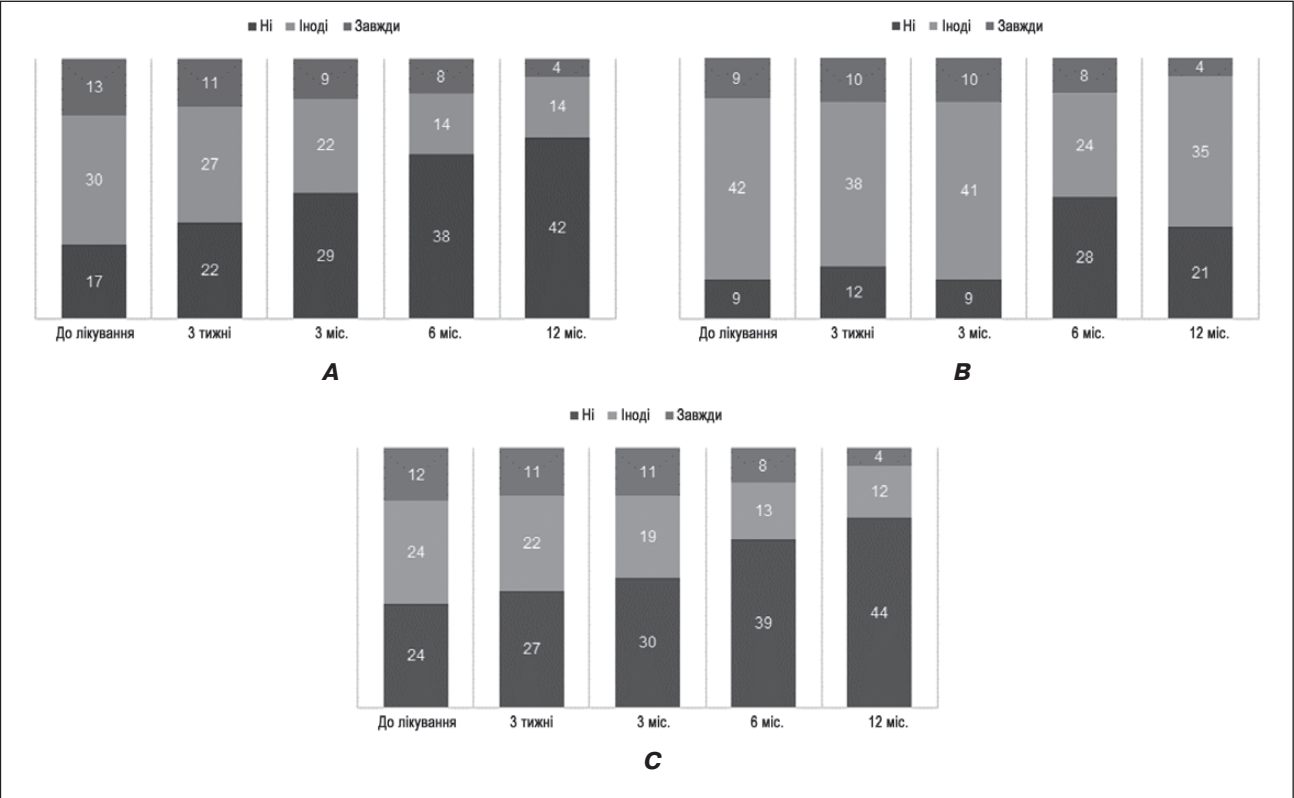


Рисунок 5. Частка пацієнток з інсомнією (А), депресією (В) та тривожністю (С) в групі дослідження 1

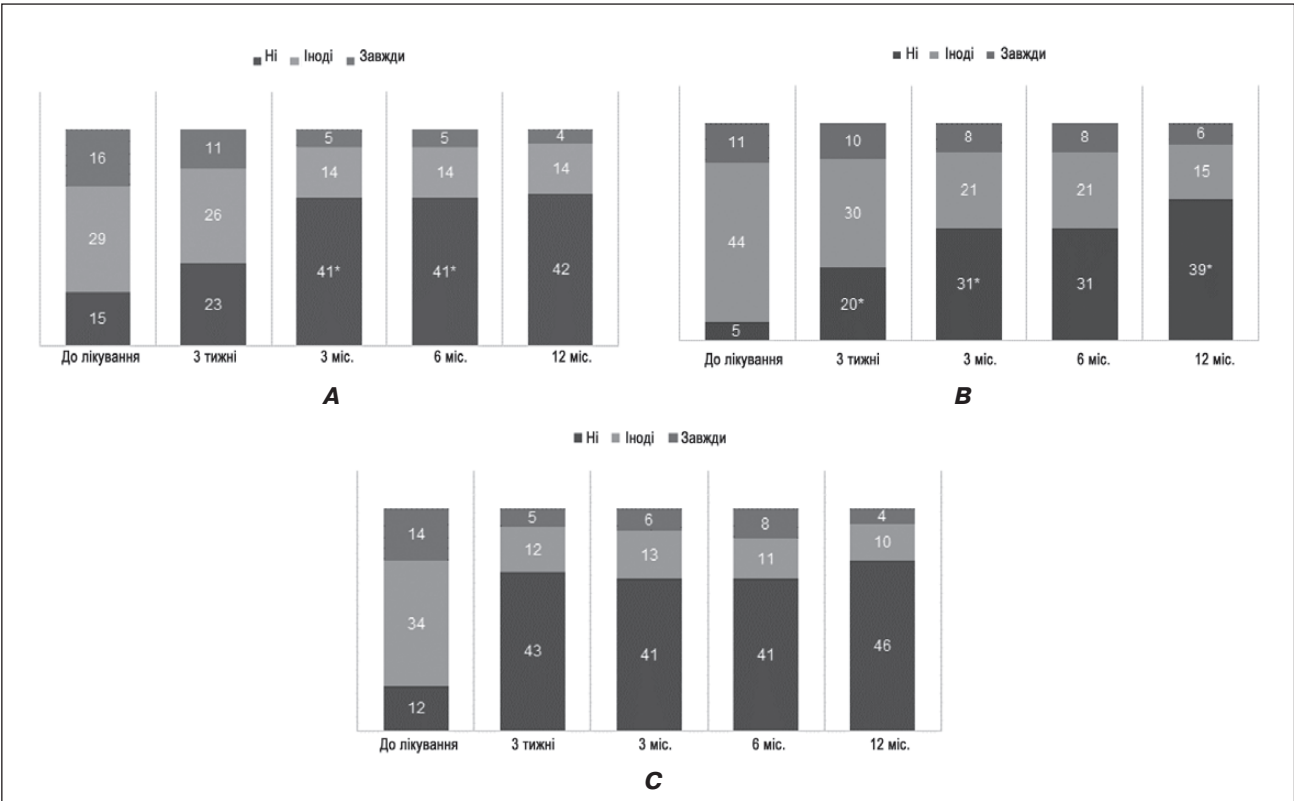


Рисунок 6. Частка пацієнток з інсомнією (А), депресією (В) та тривожністю (С) в групі дослідження 2
Примітка: * — результати вірогідні порівняно з даними групи дослідження 1 ($p < 0,05$).

дослідження 1 було зафіксоване підвищення частки пацієнток з періодичними проявами депресивних розладів від 40,0 до 58,3 %. Можна зробити припущення про виникнення вторинної депресії в цій когорті хворих у відповідь на тривалий прийом гормонів, і не стільки на фармакологічний вплив, а більше навіть на психологічну пригніченість жінки внаслідок усвідомлення того, що вона змушена так довго лікуватись, про що свідчать також результати окремих досліджень інших авторів [29, 30]. Саме тому, на наш погляд, у цій групі спостерігалось незначне зниження індексу якості життя наприкінці періоду спостереження — з $77,0 \pm 5,5$ бала до $66,0 \pm 4,2$ бала.

Також варто звернути увагу на те, що в обох групах спостереження частка пацієнток з тривожністю знизилася приблизно вдвічі на третьому місяці клінічного моніторингу, а в кінці звітного періоду у першій групі 73,3 %, а в другій — 76,7 % хворих не відчували тривоги.

Резюмуючи результати проведених досліджень, можна обґрунтовано констатувати, що хірургічне лікування ендометріозу, призначення гормонотерапії та відновлення імунного гомеостазу задіяних органів є ефективними складниками комплексного менеджменту зазначеної категорії хворих.

Обговорення

Імунопатологічний патерн у процесах виникнення, розвитку та персистенції ендометріюїдних гетеротопій визнається дослідниками у всьому світі, зокрема і в публікаціях 2025 року [5, 8, 20, 21, 27, 28]. Тому продовжується активний пошук ефективних імунотерапевтичних підходів до лікування ендометріозу з використанням принципів трансляційної медицини.

Останніми роками лікувальна стратегія, яка передбачає застосування екзогенних імунних пептидів натурального походження, поступово займає і зміцнює свої обґрунтовані позиції в системі менеджменту хворих на ГЕ [9, 11, 19–21]. Адже встановлено, що завдяки ефекту тканинного накопичення імунні пептиди прикріплюються до клітинних мембран в організмі і тим самим провокують їх більш продуктивну взаємодію з Т-лімфоцитами та макрофагами, які посилюють свій імунний контроль над вогнищем [9, 18–21]. Більш того, ефект тканинного накопичення екзогенних імунних пептидів створює активне конкурентне середовище в мікрооточенні ектопії та передбачувано порушує здатність ектопічних клітин протистояти імунному нагляду, тобто синтезувати необхідну кількість ICAM-1, IL-6, IL-8 [22–24, 26], а також FasL для провокації апоптозу Т-лімфоцитів [25]. Це відновлює імунний гомеостаз і сприяє продуктивній роботі імунної системи проти ендометріозних вогнищ (рис. 7) [9, 26].

Клінічний моніторинг пацієнток з ендометріозом наочно показав, що дієногест є ефективним і у переважній більшості випадків безпечним лікарським засобом для лікування ендометріозу і зокрема усунення його основного клінічного прояву — хронічного тазо-

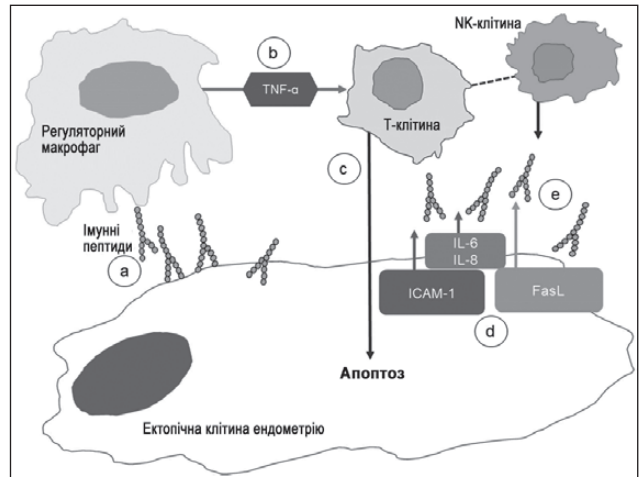


Рисунок 7. Механізм реактивації імунного нагляду за ектопічними клітинами ендометрію в результаті дії імунних пептидів [9]

Примітка: екзогенні імунні пептиди інтегруються в мембрану ектопічно розташованої клітини ендометрію і залучають до взаємодії регуляторний макрофаг (а); макрофаг активується та синтезує TNF-α (б), який сприяє рекрутуванню неактивних Т-лімфоцитів і запускає процес запрограмованої смерті (апоптоз) ектопічної клітини (в); у свою чергу, ектопічна клітина синтезує цитокіни та регулятори апоптозу (д), щоб уникнути розпізнавання лімфоцитами та наступних атак природних клітин-кілерів, а також провокувати апоптоз Т-клітин; вплив тканинного накопичення екзогенних імунних пептидів блокує захисні механізми ектопічної клітини (е) і створює умови для продуктивної роботи імунітету проти ендометріозу.

вого болю або ендометріоз-асоційованого больового синдрому в ділянці живота як під час місячних, так і поза ними. Індекс якості життя хворих у цій групі спостереження прогнозовано підвищувався впродовж усього періоду лікування. Проте через 12 місяців після хірургічного втручання він знизився з $77,0 \pm 5,5$ бала до $66,0 \pm 4,2$ бала, що корелює з підвищенням у цій групі частки пацієнток з періодичними проявами депресивних розладів від 40,0 до 58,3 %.

Водночас у жінок, яким прийом гормональної терапії міг загрожувати ускладненнями і яким було проведено лапароскопічне хірургічне втручання з наступним призначенням супозиторіїв на основі імунних пептидів, також спостерігався регрес клінічної симптоматики захворювання. Показово, що пацієнтки відмічали не тільки поступове зниження інтенсивності больового синдрому, але й позитивний вплив запропонованої схеми терапії на неврологічний статус: поступово і невідворотно зменшувалася частка пацієнток із безсонням, проявами депресії і тривожності. При цьому індекс якості життя хворих зріс із $41,0 \pm 4,8$ бала до лікування до $61,0 \pm 6,6$ бала через 3 тижні та продовжував зростати протягом усього періоду спостереження з $72,0 \pm 6,9$ бала через 3 місяці до $84,0 \pm 3,9$ бала через 12 місяців після початку лікування.

Слід визнати, що після лапароскопічного видалення ендометріюїдних вогнищ в обох групах спо-

стереження ми зафіксували значне зменшення частки пацієнток із сильним і помірним боєм та одночасне збільшення частки з низькоінтенсивним боєм або без больового синдрому. Також обидві когорти пацієнток продемонстрували регрес неврологічної симптоматики — проявів депресії, тривожності, порушень сну. Невелике збільшення частки пацієнток з депресією у групі дослідження 1 через 12 місяців після хірургічного втручання, на наш погляд, може бути пов'язаним із доволі поширеним побічним явищем гормонотерапії — розвитком вторинних депресивних станів. Показово, що такий феномен виникає у відповідь саме на тривалий прийом гормонів, і не стільки на фармакологічний вплив, а більше навіть на психологічну пригніченість жінки внаслідок усвідомлення необхідності довгий час приймати препарати, про що свідчать також результати окремих досліджень інших авторів [29, 30].

На сучасному етапі саме якість життя хворих на ендометріоз перебуває у фокусі дослідників і клініцистів різних країн, що знаходить своє відображення в сучасних публікаціях [31–33]. Тому ми вважали за потрібне звернути увагу на можливі особливості клінічного перебігу захворювання у таких пацієнток, які отримували гормонотерапію, та у тих, які через певні обмеження у призначенні гормонів пройшли лапароскопічну хірургію та отримали підтримуючу корекцію імунної системи.

Висновки

1. Результати клінічного моніторингу хворих на ендометріоз свідчать, що дієногест є ефективним і у переважній більшості випадків безпечним лікарським засобом для лікування ендометріозу й, зокрема, усунення його основного клінічного прояву — болю в ділянці живота як під час місячних, так і поза ними.

2. Значуще зменшення частки пацієнток із сильним та помірним боєм через 3 тижні після хірургічного втручання у групі хворих, які не отримували гормонотерапію, можна пояснити не тільки безпосередньо видаленням ендометріюїдних гетеротопій, але й також дією імунних пептидів, які сприяють зменшенню запалення та створюють умови для апоптозу залишкових ектопічних клітин.

3. Хірургічне лікування ендометріозу, призначення гормонотерапії та відновлення імунного гомеостазу задіяних органів є ефективними складниками комплексного менеджменту зазначеної категорії хворих. В обох досліджуваних групах упродовж усього періоду клінічного моніторингу ми спостерігали поступове скорочення кількості пацієнток, які скаржилися на безсоння, депресивні розлади та тривожність. Зменшення інтенсивності, а згодом і усунення хронічного болю невідворотно покращує загальний стан хворих та якість їхнього життя.

Перспективи подальших досліджень. На наступних етапах вивчення обраного напрямку було б доцільно розкрити тему коморбідності у хворих на ендометріоз.

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

Внесок авторів. Лунько Т.А. — концепція дослідження, збір клінічного матеріалу; Чайка Г.В. — збір клінічного матеріалу, інтерпретація отриманих результатів, редагування тексту; Коноваленко С.В. — концепція дослідження, інтерпретація отриманих результатів, написання тексту; Лунько А.Т. — збір клінічного матеріалу, інтерпретація отриманих результатів.

Список літератури

1. Hawkins SS. Barriers to Diagnosis and Innovations in Care for Endometriosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2025 Feb 6;S0884-2175(25)00006-1. doi: 10.1016/j.jogn.2025.01.002.
2. Tsikouras P, Oikonomou E, Bothou A, Chaitidou P, Kyriakou D, Nikolettos K, et al. The Impact of Endometriosis on Pregnancy. *J Pers Med*. 2024 Jan 22;14(1):126. doi: 10.3390/jpm14010126. PMID: 38276248; PMCID: PMC10820275.
3. Fan Y, Yang Q, Lin Y, Fu X, Shu J. The effect of endometriosis on oocyte quality: mechanisms, diagnosis and treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2025 Feb 1. doi: 10.1007/s00404-025-07965-0.
4. Giudice LC, Oskotsky TT, Falako S, Opoku-Anane J, Sirota M. Endometriosis in the era of precision medicine and impact on sexual and reproductive health across the lifespan and in diverse populations. *FASEB J*. 2023 Sep;37(9):e23130. doi: 10.1096/fj.202300907. PMID: 37641572; PMCID: PMC10503213.
5. Blanco LP, Salmeri N, Temkin SM, Shanmugam VK, Stratton P. Endometriosis and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2025 Jan 17;103752. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103752.
6. Min KH, Kim KH, Ki M-R, Pack SP. Antimicrobial Peptides and Their Biomedical Applications: A Review. *Antibiotics*. 2024;13(9):794. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13090794>.
7. Elsayed YY, Kühl T, Imhof D. Regulatory Guidelines for the Analysis of Therapeutic Peptides and Proteins. *J Pept Sci*. 2025 Mar;31(3):e70001. doi: 10.1002/psc.70001.
8. Crump J, Suker A, White L. Endometriosis: A review of recent evidence and guidelines. *Aust J Gen Pract*. 2024 Jan-Feb;53(1-2):11-18. doi: 10.31128/AJGP/04-23-6805. PMID: 38316472.
9. Zakharenko N, et al. Prospects for the Treatment of Endometriosis: The Effect of Immune Peptides on the Reactivation of Immune Surveillance over Ectopic Endometrial Cells. *J Gynecol. Obstet*. 2020;8(5):148-153. doi: 10.11648/j.jgo.20200805.14
10. Bulavenko O, Lunko T, Tatskyy O, Fomina T, Pikul M, et al. The Role of Peptide Immunotherapy in the Treatment of Cervical Dysplasia: Clinical Cases. *Int J Clin Oncol Cancer Res*. 2023;8(2):32-38. doi: 10.11648/j.ijocr.20230802.13
11. Kurchenko A, et al. Anti-recurrent Immunocorrection in Gynecology Andrology and Proctology. *Int J of Immunology*. 2020;8(1):1-8.
12. Chaggar P, Tellum T, Thanatsis N, De Braud LV, Setty T, Jurkovic D. Impact of deep or ovarian endometriosis on pelvic pain and quality of life: prospective cross-sectional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025 Jan 14. doi: 10.1002/uog.29150.
13. Kupec T, Kennes LN, Senger R, Meyer-Wilmes P, Najjari L, Stickeler E, Wittenborn J. The Multifactorial Burden of Endometriosis: Predictors of Quality of Life. *J Clin Med*. 2025 Jan 7;14(2):323. doi: 10.3390/jcm14020323.

14. Breton Z, Stern E, Pinault M, Lhuillery D, Petit E, Panel P, Alexaline M. A digital program for daily life management with endometriosis: Pilot study on symptoms and quality of life among participants. *JMIR Form Res.* 2025 Jan 8. doi: 10.2196/58262.
15. Maiorana A, Alfano P, Mercurio A, Marcantonio S, Minneci G, Incandela D, Audino P. Quality of life and clinical factors in women with endometriosis, the role of dienogest vs EE/dienogest over time: a single-center study. *Arch Gynecol Obstet.* 2023 May;307(5):1503-1512. doi: 10.1007/s00404-023-06942-9.
16. Puchar A, Panel P, Oppenheimer A, Du Cheyron J, Fritel X, Fauconnier A. The Endopain 4D Questionnaire: A New Validated Tool for Assessing Pain in Endometriosis. *J Clin Med.* 2021 Jul 21;10(15):3216. doi: 10.3390/jcm10153216. PMID: 34362000; PMCID: PMC8348422.
17. Drobotun O, Ternovyy N, Konovalenko S, Khmel A. Assessment of the impact of surgical treatment of primary malignant bone tumors on the quality of life of patients in peacetime and in the realities of wartime in Ukraine. *Pain, joints, spine.* 2025;14(4):179-185. doi: <https://doi.org/10.22141/pjs.14.4.2024.436>.
18. Hogg C, Horne AW, Greaves E. Endometriosis-Associated Macrophages: Origin, Phenotype, and Function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:7.
19. Garcia-Gomez E, Vazquez-Martinez ER, Reyes-Mayoral C, Cruz-Orozco OP, Camacho-Arroyo I, Cerbon M. Regulation of Inflammation Pathways and Inflammasome by Sex Steroid Hormones in Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:935.
20. Zhao Y, Gong P, Chen Y, et al. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis. *Sci Transl Med.* 2015;7(271):271ra9.
21. Han SJ, Hawkins SM, Begum K, Jung SY, Kovanci E, Qin J. A new isoform of steroid receptor coactivator-1 is crucial for pathogenic progression of endometriosis. *Nat Med.* 2012;18:1102-1111.
22. Han SJ, O'Malley BW. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2014 Jul;20(4):467-484.
23. Li R, Qiu Y. Diagnostic value of serum ICAM-1 for endometriosis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(31):e11760.
24. Sikora J, Smycz-Kubanska M, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation — The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017;77.
25. Garcia-Velasco JA, Arici A. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002;78:855-859.
26. Delbandi A, Mahmoudi M, Shervin A, et al. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls. *BMC Women's Health.* 2020;20:3.
27. Wilson TR, Peterson KR, Morris SA, Kunnell D, Kasper S, Burns KA. Neutrophils initiate pro-inflammatory immune responses in early endometriosis lesion development. *JCI Insight.* 2025 Jan 21:e186133. doi: 10.1172/jci.insight.186133.
28. Greygoose E, Metharom P, Kula H, Seckin TK, Seckin TA, Ayhan A, Yu Y. The Estrogen-Immune Interface in Endometriosis. *Cells.* 2025 Jan 6;14(1):58. doi: 10.3390/cells14010058.
29. Lee SM, Park JK. Dienogest-induced major depressive disorder with suicidal ideation: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021 Oct 8;100(40):e27456. doi: 10.1097/MD.00000000000027456.
30. Li RR, Xi Q, Tao L, Sheng W, Zhao CC, Wu YJ. A systematic review and Bayesian analysis of the adverse effects of dienogest. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2024 Aug 1;25(1):43. doi: 10.1186/s40360-024-00767-1.
31. Guo Y, Huang P, Liu C, et al. Evaluating quality of life improvements in endometriosis patients following laparoscopic surgery using EHP-30 scale. *Sci Rep.* 2025;15(1):1139. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84370-8>.
32. Vallée A, Arutkin M, Ceccaldi PF, Ayoubi JM. Quality of life identification by unsupervised cluster analysis: A new approach to modelling the burden of endometriosis. *PLoS One.* 2025 Jan 16;20(1):e0317178. doi: 10.1371/journal.pone.0317178.
33. Robstad N, Paulsen A, Vistad I, Hott AC, Hansen Berg K, Øgård-Repål A, et al. Experiences of pain communication in endometriosis: A meta-synthesis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2025 Jan;104(1):39-54. doi: 10.1111/aogs.14995.

Отримано/Received 29.01.2025

Рецензовано/Revised 04.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 12.03.2025

Information about authors

Lunko Tetyana, PhD, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa, Ukraine; e-mail: t.a.lunko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2391-8722>
 Chayka Hrygorii, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology 1, M. I. Pirogov National Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: chaykag001@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9560-8737>
 Sergii V. Konovalenko, PhD, Research Fellow at the Department of tumor process monitoring and therapy design, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: servlakon@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9212-9255>
 Lunko Anastasia, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: anastasiyalunko7@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-8440-5796>

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

Authors' contribution. T. Lunko — research concept, collection of clinical material; H. Chayka — collection of clinical material, interpretation of the results obtained, editing the text; S. Konovalenko — research concept, interpretation of the results obtained, writing the text; A. Lunko — collection of clinical material, interpretation of the results obtained.

T. Lunko¹, H. Chayka², S. Konovalenko³, A. Lunko¹
¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

³R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Quality of life of endometriosis patients: focus on pain syndrome and neurological disorders

Abstract. Background. Endometriosis has a significant impact on the quality of life of patients, as it is a source of debilitating pain syndrome, leading to depression, anxiety and sleep disorders. There-

fore, studying the possibilities of effective treatment of this disease and assessing the quality of life indicators of patients is a relevant clinical task. The purpose was to investigate the quality of life in-

dicators in patients with endometriosis using the assessment of the quality of life index, the presence and intensity of pain syndrome, as well as neurological disorders in dynamics. **Materials and methods.** One hundred and twenty patients with genital endometriosis aged 19 to 44 years were divided into 2 study groups: in one group, hormone therapy was prescribed after laparoscopic removal of endometrioma, in another — peptide immunocorrection. During clinical monitoring, the quality of life index was assessed, and the effect of treatment on the dynamics of regression of clinical symptoms of the disease and its neurological consequences was analyzed. **Results.** Before the start of treatment, the quality of life index was at a relatively low level: 41.0 ± 4.8 points in group 1 and 41.0 ± 4.8 points in group 2. In group 1, it reached its maximum 6 months after surgery and was 77.0 ± 5.5 points, which is 75.0 % higher compared to baseline. In group 2, a similar dynamics of an increase in the quality of

life index was observed, which at the end of the observation period was 84.0 ± 3.9 points exceeding the baseline by 104.9 %. In both study groups throughout the entire period of clinical monitoring, we observed a decrease in the intensity of the pain syndrome, as well as a gradual decrease in the number of patients complaining of insomnia, depressive disorders and anxiety. **Conclusions.** Surgical treatment of endometriosis, prescription of hormone therapy and the restoration of immune homeostasis of the involved organs are effective components of the comprehensive management of this category of patients. Reducing the intensity of chronic pain, and subsequently its elimination, inevitably improves the overall condition of patients and their quality of life.

Keywords: endometriosis; chronic pain; laparoscopy; hormone therapy; immunocorrection; immune peptides; insomnia; depression; quality of life

UDC 616.831+616.24-002.7+616.98

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1163>

M.O. Mykhailichenko¹, V.S. Melnyk², T.I. Halenova³, N.G. Raksha³, T.B. Vovk³, L.I. Kot³,
O.O. Savchuk³, L.I. Ostapchenko³
¹University Clinic of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Assessment of hemostatic changes in patients with chronic cerebral ischemia after recovery from COVID-19

Abstract. Background. COVID-19 is associated with disorders in the blood coagulation system that may persist beyond the acute phase of the disease, particularly in individuals with pre-existing cerebrovascular conditions. This research purposed to evaluate changes in key parameters of the procoagulant, anticoagulant, and fibrinolytic links of the hemostatic system in patients with chronic cerebral ischemia (CCI) following recovery from COVID-19.

Materials and methods. The study involved 100 patients aged 43 to 74 years diagnosed with CCI and divided into two experimental groups: the CCI + COVID-19 group, which included 60 patients with a history of COVID-19, and the CCI group, consisted of 40 patients without SARS-CoV-2 infection in the past. Plasma levels of hemostatic markers, such as prothrombin, protein C, thrombomodulin, plasminogen, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and von Willebrand factor, were measured using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The study did not observe significant differences in prothrombin or protein C levels between CCI patients with and without a history of COVID-19. However, there was a 20.9 % increase in plasma thrombomodulin levels in participants with CCI who had recovered from COVID-19 compared to those without prior infection. An increase in plasminogen activator inhibitor-1 content by 19.4 % was found in the CCI + COVID-19 group compared to the CCI group, while no significant differences in the levels of plasminogen and its tissue activator were established. Notably, von Willebrand factor levels did not show statistically significant differences between the groups, which could indicate a gradual correction of endothelial disturbances in post-COVID-19 over time. **Conclusions.** The data obtained indicate the complexity of post-COVID-19 hemostatic changes in patients with CCI, characterized by persistent low-grade inflammation and possible fibrinolysis inhibition. At the same time, the results suggest that endothelial dysfunction may not be a pronounced feature in the late post-COVID-19 period.

Keywords: chronic cerebral ischemia; post-COVID-19; SARS-CoV-2 infection; hemostatic system; coagulation; fibrinolytic system

Introduction

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has become one of the greatest challenges for modern medicine, affecting not only the course of acute infectious processes but also leaving long-term consequences

for the health of patients [1]. It is estimated that at least 65 million people worldwide suffer from long COVID-19, with the number of cases continuing to rise daily [2]. Unprecedented global efforts are currently underway to conduct clinical and fundamental research aimed at a detailed understanding of the pathogenetic mechanisms and risk factors of

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

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

Для кореспонденції: Кот Лариса Іванівна, кандидат біологічних наук, провідний фахівець навчальної міжкафедральної лабораторії інструментальних методів в біології, асистент, кафедра біохімії, Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: kot_lora@ukr.net
For correspondence: Larysa Kot, PhD in Biological Sciences, Leading Specialist of the Educational Interdepartmental Laboratory of Instrumental Methods in Biology, Assistant, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska st., 64/13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: kot_lora@ukr.net

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

the prolonged course of COVID-19 and its complications. Special attention is being focused on studying comorbid conditions and chronic complications affecting various organs and systems, particularly the nervous system [3, 4]. Reports of debilitating neurological symptoms associated with post-acute sequelae of COVID-19, which encompass a wide range of pathologies, including general fatigue, headaches, cognitive impairments (“brain fog”), psycho-emotional disorders, strokes, microangiopathies, encephalopathies, and seizures, are constantly increasing [5, 6].

Chronic cerebral ischemia (CCI) is one of the most prevalent cerebrovascular diseases, accounting for approximately 60 % of all pathologies in this category. Unlike acute ischemia, which is a sudden and severe reduction in blood flow often leading to stroke, chronic ischemia is a slowly progressive condition characterized by prolonged micro-circulatory disorders, decreased brain tissue perfusion, and neuroinflammation [7]. The relationship between CCI and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection requires special attention, as these pathological states may potentially mutually reinforce each other, increasing the severity and progression of complications associated with cerebral blood flow disturbances [8, 9]. Furthermore, both COVID-19 and CCI are age-related diseases, and elderly individuals are at greater risk [10].

Recent studies propose several hypotheses regarding the pathogenesis of post-COVID-19 symptoms [11, 12]. These include the persistence of viral material, immune response dysregulation, increased permeability of the blood-brain barrier, endothelial dysfunction, and imbalance of cytokine profile, which promotes systemic inflammation and triggers coagulation cascades, causing prothrombotic events. Undoubtedly, there is a close interaction between these numerous mechanisms, and all of these factors may negatively affect cerebral hemodynamics, accelerating the progression of CCI [3].

The hemostatic system plays a key role in the pathogenesis of both CCI and the clinical manifestations of COVID-19, influencing the course of the acute phase of the disease, as well as the condition of patients in the post-infectious period [13, 14]. Hemostasis, as is known, is a finely tuned physiological process maintained by interconnected structural and functional links: procoagulant, anticoagulant, and fibrinolytic. Disruptions in the balance between these hemostatic components, along with increased activity of blood cells, in particular platelets, create conditions conducive to the development of coagulopathies and elevate the risk of thromboembolic complications, especially in patients with CCI. It is worth noting that coagulopathy associated with COVID-19 is a life-threatening complication of infectious disease [15]. However, the molecular mechanisms underlying this condition, especially in post-COVID-19 syndrome, remain incompletely understood.

Thus, studying changes in the hemostatic system in patients with CCI who have had a SARS-CoV-2 infection is of critical importance. Such research not only deepens the understanding of the pathophysiological mechanisms underlying these conditions but also paves the way for the development of new diagnostic approaches and effective therapeutic

strategies, thereby mitigating thrombotic risks and preventing severe complications.

The purpose of the research was to assess the changes in the key parameters of the procoagulant, anticoagulant, and fibrinolytic links of the hemostatic system, including the levels of prothrombin, protein C, soluble thrombomodulin (TM), plasminogen, tissue-type plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and von Willebrand factor (vWF), in CCI patients after recovery from COVID-19.

Materials and methods

The study involved 100 patients aged 43 to 74 years with stage III chronic cerebral ischemia who were divided into two experimental groups. The main group (CCI + COVID-19) included 60 participants (22 males and 38 females) with a mean age of 58.3 ± 5.6 years. They had CCI and experienced symptomatic COVID-19 9–12 months prior to the examination. The presence of SARS-CoV-2 infection was confirmed using a real-time reverse transcription polymerase chain reaction on nasopharyngeal swab samples and/or SARS-CoV-2 antibody tests. The control group (CCI) included 40 individuals (18 males and 22 females) with a mean age of 61.3 ± 7.5 years who had CCI but no history of COVID-19. All participants were patients of the University Clinic at the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine). A medical history was obtained, and comprehensive general clinical, clinical-neurological, instrumental, neuropsychological, and laboratory assessments were conducted. We excluded individuals who had severe comorbid conditions, hematological, endocrinological, and oncological diseases, bleeding events within the past 6 months, a history of acute cerebrovascular accidents, or diabetes mellitus. All patients provided voluntary written informed consent to participate in the research. The study complied fully with the ethical and legal requirements of the Ministry of Health of Ukraine and the principles outlined in the Declaration of Helsinki (1964). The Ethical Committees of the Educational and Scientific Center “Institute of Biology and Medicine” of the Taras Shevchenko National University of Kyiv (Kyiv, Ukraine) and the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine) approved the study.

Plasma for analysis was obtained from blood samples stabilized with sodium citrate (at the ratio of 9 : 1 v/v). Within 3 hours of collection, the samples were centrifuged at 2500 g for 15 minutes. The plasma was aliquoted and stored at -80°C until use.

The levels of prothrombin, protein C, TM, plasminogen, tPA, PAI-1 and vWF in plasma samples were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with specific monoclonal antibodies (Santa Cruz Biotechnology, Inc., USA). Blood plasma samples were diluted in a ratio of 1 : 100 with 0.05 M Tris-HCl buffer (pH 7.4), added to ELISA plate wells, and incubated at 37°C for 1 hour. To remove non-specifically bound molecules, the samples were washed with 0.05 M Tris-HCl buffer (pH 7.4) containing 0.05% Tween-20. Free binding sites on the ELISA plate were blocked by adding 3% non-fat dry milk after incubation with the test antigens, followed by overnight incubation and

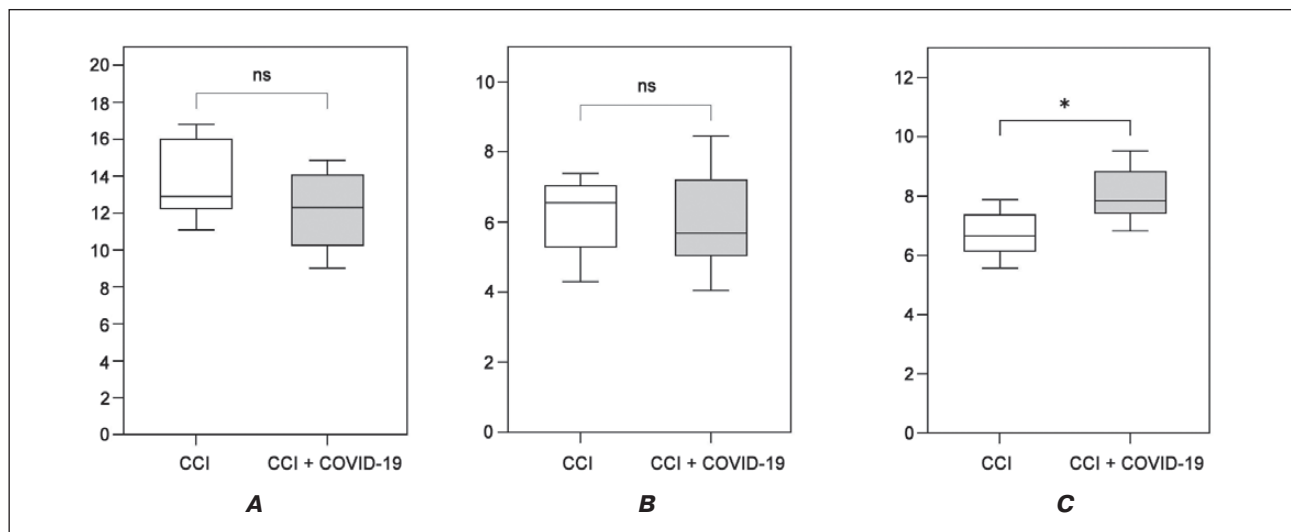


Figure 1. The levels of prothrombin (A), protein C (B), and TM (C) in plasma of CCI patients following COVID-19, relative units/ml

Notes: here and in Fig. 2: data are presented as a box-and-whisker plot displaying the median, IQR, minimal to maximal values; * — a difference between the groups ($p < 0.05$); ns — non-significant differences correspond to comparisons with $p \geq 0.05$.

subsequent washing steps. Primary and secondary antibody solutions were prepared according to the manufacturer's instructions. Plates were coated with monoclonal antibodies targeting specific antigens and incubated for 1 hour at 37 °C. Subsequently, the plates were incubated with horseradish peroxidase-conjugated secondary antibodies (Sigma-Aldrich, USA) for 1 hour at 37 °C. The enzymatic reaction was initiated using o-phenylenediamine and hydrogen peroxide (Sigma-Aldrich, USA) as substrates and terminated with 2.5 M H_2SO_4 . Optical density was measured at 492 nm using a μ Quant™ microplate spectrophotometer (BioTek Instruments, Inc., USA).

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism software version 9.5.1 (GraphPad Software Inc., USA). The hypothesis of normal distribution was checked using the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. Comparisons between groups were performed with the unpaired Student's t-test for parametric data and the Mann-Whitney U test for nonparametric data. Data are expressed as median and interquartile range (IQR). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

Hemostasis is maintained through the interaction of cellular components of whole blood, the vascular endothelium, pro- and anticoagulant plasma proteins, with the overall hemostatic state depending on the balance between coagulation and fibrinolysis [16]. COVID-19 is characterized by disruptions in all phases of hemostasis due to systemic inflammation, endothelial dysfunction, and activation of the coagulation cascade, which may persist for an extended period after the acute phase of the disease [17]. Our previous research [18] found that the post-COVID-19 was associated with an increased risk of coagulation dysfunction in groups with various titers of anti-SARS-CoV-2 IgG. Despite abnormalities

detected in routine coagulation tests among patients recovering from COVID-19, growing evidence suggests a tendency toward the restoration of balance between procoagulant and anticoagulant activity. In most cases, these patients exhibit a mildly altered yet stable hemostatic state [19]. Compensatory mechanisms may temporarily counterbalance these disturbances, resulting in a "rebalancing" of the coagulation system in those who have experienced SARS-CoV-2 infection. However, this compensatory capacity has its limits, and prolonged inflammation or the presence of comorbid conditions, such as cerebrovascular diseases, can disrupt the hemostatic balance. This may lead to an increased risk of thrombosis, ischemic stroke, or other complications associated with cerebral hemodynamic impairment [20].

Since the hemostatic system plays a crucial role in the pathogenesis of both CCI and post-COVID-19, this research aimed to analyze changes in the levels of its key components. In particular, prothrombin, TM, protein C, plasminogen, tPA, PAI-1, and vWF are markers that reflect the state of the procoagulant, anticoagulant, and fibrinolytic systems. In patients with CCI who recovered from COVID-19 several months ago, changes in these markers may indicate a disruption in hemostatic balance, contributing to the progression of ischemic damage.

The procoagulation activity was evaluated by the level of prothrombin, one of the key circulating proteins in the blood coagulation system. The results revealed no significant differences in the plasma levels of this parameter between patients with CCI who had a history of COVID-19 and those without prior SARS-CoV-2 infection (Fig. 1A). These findings suggest that COVID-19 may not have a direct or long-lasting impact on the procoagulant pathway in patients with CCI.

Prothrombin is a crucial protein in the coagulation cascade, playing a central role in thrombin formation, which

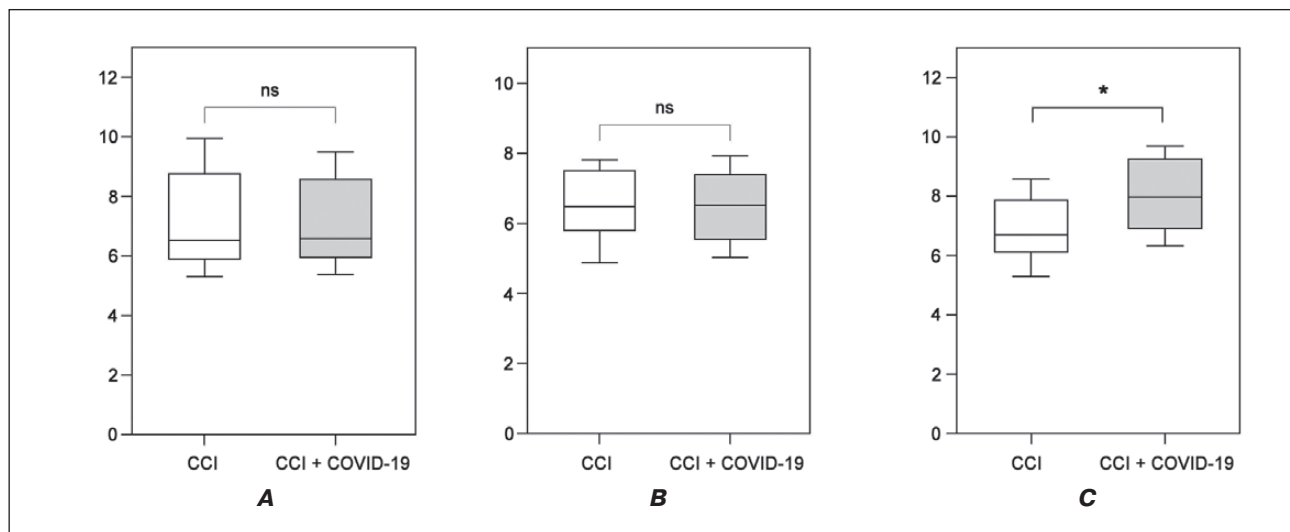


Figure 2. The levels of plasminogen (A), tPA (B), and PAI-1 (C) in plasma of CCI patients following COVID-19, relative units/ml

is essential for clot formation and maintaining hemostasis. The absence of significant changes in prothrombin levels in the post-COVID-19 period indicates that, despite the prothrombotic effects associated with COVID-19, the virus may not cause long-term disruptions in prothrombin content in CCI patients. Additionally, other compensatory mechanisms within the coagulation system may help mitigate any potential COVID-19-induced alterations, maintaining a stable hemostatic balance over time [19]. While COVID-19 has been linked to acute and severe coagulopathies, including an increased risk of thrombosis and elevated procoagulant factors, these alterations are often transient and may normalize after the acute infection phase. Moreover, other comorbid conditions commonly present in CCI patients, such as hypertension or atherosclerosis, may have a more pronounced effect on coagulation and hemostatic balance than COVID-19 itself [21].

The anticoagulant link of hemostasis was assessed by the levels of protein C and TM. It was shown that in patients with CCI following COVID-19, the plasma TM level increased by 20.9 % compared to people with CCI who had no history of SARS-CoV-2 infection ($p < 0.01$) (Fig. 1C). However, no significant differences were observed in the level of protein C between the CCI and CCI + COVID-19 groups (Fig. 1B). The observed increase in plasma TM level in patients with CCI who had COVID-19 could reflect a lasting impact of its acute phase on the anticoagulant system, during which an increased anticoagulant response occurs.

TM is a transmembrane glycoprotein expressed on the surface of all vascular endothelial cells and serves as a key regulator of thrombin. It functions as an anticoagulant by activating protein C, thereby inhibiting thrombin-induced clot formation. An increase in TM levels may suggest a compensatory response to mitigate any residual hypercoagulable states that could have been triggered by COVID-19, even 9–12 months after the acute infection. However, the lack of significant differences in protein C levels indicates that its activation may not have been sig-

nificantly altered in these patients or compensated by other factors in the coagulation system. These results could suggest that the hemostatic imbalance in CCI patients with a history of SARS-CoV-2 infection is more likely related to endothelial cell dysfunction rather than changes within the anticoagulant system itself. An increase in the level of TM is consistent with our previous studies [22], which examined hemostatic system changes in multiple sclerosis patients with a history of COVID-19. These changes were associated with the presence of a soluble form of TM in circulation, formed as a result of increased endothelial cell damage and intensified inflammation [22, 23].

To assess the potential of the fibrinolysis system in CCI patients following COVID-19, we determined the level of plasminogen, tPA, and PAI-1. Changes were observed only in the plasma PAI-1, which increased by 19.4 % in CCI patients who had recovered from COVID-19 compared to those without a history of viral infection ($p < 0.007$) (Fig. 2C). It should be noted that the levels of plasminogen and its tissue activator showed no significant differences between the CCI and CCI + COVID-19 groups (Fig. 2A, 2B).

PAI-1 plays a crucial role in regulating fibrinolysis by inhibiting tPA and urokinase-type plasminogen activator, which are responsible for converting plasminogen into plasmin and promoting fibrin clot breakdown [24]. The increased level of PAI-1 in patients who had recovered from COVID-19 is consistent with the known prothrombotic effects of the SARS-CoV-2 [25]. This finding aligns with studies in COVID-19 patients, which have identified hypercoagulability as a common feature contributing to complications, such as thrombosis and other thromboembolic events [26]. Moreover, alterations in the fibrinolytic system components may depend on the titers of circulating anti-SARS-CoV-2 IgG in the bloodstream [27].

The sustained elevation of PAI-1 in the post-COVID-19 may reflect a lingering effect of the acute infection, with the inflammatory response and endothelial dysfunction continue to influence hemostatic regulation even long af-

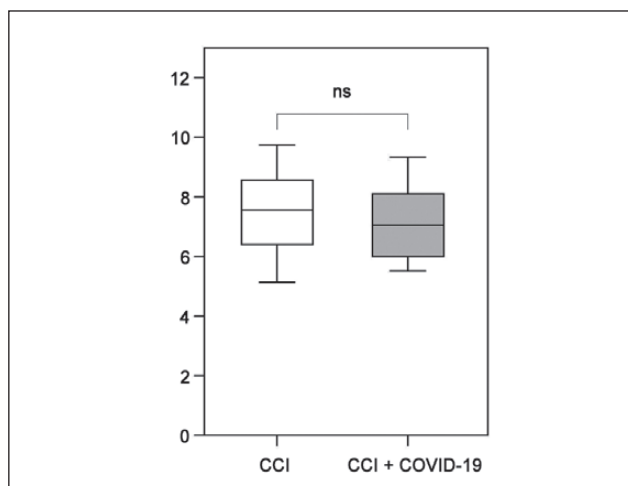


Figure 3. The level of vWF in plasma of CCI patients following COVID-19, relative units/ml

Notes: data are presented as a box-and-whisker plot displaying the median, IQR, minimal to maximal values; ns — non-significant differences correspond to comparisons with $p \geq 0.05$.

ter recovery. Inflammation and endothelial damage induced by COVID-19 can lead to upregulation of PAI-1 secretion, which promotes clot stability by inhibiting fibrinolysis, thus impairing the breakdown of fibrin clots. This is particularly relevant in patients with CCI in whom the disruption of the delicate balance between clot formation and dissolution can exacerbate ischemic damage. It is also possible that an increase in PAI-1 level reflects a chronic, low-grade inflammatory response that persists after COVID-19, as PAI-1 is known to be upregulated during inflammatory states [28]. The absence of statistically significant changes in plasminogen and tPA levels in CCI patients who had recovered from COVID-19 may indicate that the fibrinolytic system remains relatively stable in the chronic post-COVID phase, in the absence of infection and acute inflammatory reaction, despite the elevated levels of PAI-1. This may indicate a subtle shift in the fibrinolytic balance toward thrombus stability, highlighting a more complex interaction between prothrombotic and fibrinolytic mechanisms in post-COVID-19 patients with chronic conditions, such as CCI.

Given the minor deviations observed in the levels of key components of the procoagulant, anticoagulant, and fibrinolytic systems, we evaluated vWF level as a marker of endothelial function and vascular integrity. Endothelial dysfunction, a characteristic feature of both CCI and post-COVID-19 conditions, can contribute to the onset or progression of coagulation abnormalities [29]. vWF is either constitutively produced or released from Weibel-Palade bodies of endothelial cells, stored platelets, and subendothelial connective tissue in a high-molecular-weight, long multimeric form. This multimeric vWF associates with factor VIII molecules, promoting platelet adhesion and thrombus formation, and serves as a critical indicator of endothelial function and the maintenance of hemostatic balance [30]. In our research, no significant differences in vWF levels were found between the CCI and CCI + COVID-19 groups (Fig. 3). This suggests

that endothelial dysfunction in the post-COVID-19 phase may not be pronounced, or that any COVID-19-induced endothelial disturbances have largely resolved over time. Alternatively, vWF level may be influenced by regulatory mechanisms unrelated to COVID-19 in this cohort, or the endothelial alterations may be too subtle or localized to be detected by this marker alone.

Conclusions

Thus, our findings highlight the complexity of post-COVID-19 hemostatic changes in patients with CCI. The persistence of elevated TM and PAI-1 levels could indicate an ongoing low-grade inflammation, which may still contribute to an increased thrombotic risk, particularly in individuals with comorbid conditions. In contrast, the lack of significant changes in plasminogen and its tissue activator, despite an increase in PAI-1 levels, indicates a potential shift toward fibrinolysis inhibition — likely as a compensatory response to the hypercoagulable state induced by COVID-19. Furthermore, vWF levels did not differ significantly between CCI patients with and without a history of SARS-CoV-2 infection, suggesting that endothelial dysfunction may not be a prominent feature in the late post-COVID-19 phase or that any endothelial disturbances have largely resolved over time. These findings emphasize the need for further research to better understand the long-term impact of COVID-19 on hemostasis and the vascular system, as well as to optimize management strategies for patients with cerebrovascular diseases following SARS-CoV-2 infection.

References

1. Haileamlak A. The impact of COVID-19 on health and health systems. *Ethiop J Health Sci.* 2021;31(6):1073–1074. doi: 10.4314/ejhs.v31i6.1.
2. Turner S, Khan MA, Putrino D, et al. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends Endocrinol Metab.* 2023;34(6):321–344. doi: 10.1016/j.tem.2023.03.002.
3. Melnyk VS, Mykhailichenko MO. Alterations in the fibrinolysis system and plasma cytokine profile following COVID-19 in patients with chronic cerebral ischemia. *Ukr Neur J.* 2023;1–4:17–21. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-17 (in Ukrainian).
4. Bigdelou B, Sepand MR, Najafikhoshnood S, et al. COVID-19 and preexisting comorbidities: risks, synergies, and clinical outcomes. *Front Immunol.* 2022;13:890517. doi: 10.3389/fimmu.2022.890517.
5. Pinzon RT, Wijaya VO, Jody AA, et al. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health.* 2022;15(8):856–869. doi: 10.1016/j.jiph.2022.06.013.
6. Najafi MB, Javanmard SH. Post-COVID-19 syndrome mechanisms, prevention and management. *Int J Prev Med.* 2023;14:59. doi: 10.4103/ijpvm.ijpvm_508_21.
7. Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(1):14. doi: 10.3390/ijms23010014.
8. Mykhailichenko MO. Features of cognitive functions recovery dynamics in patients with chronic cerebral ischemia after COVID-19. *Ukr Neur J.* 2024;2–3:24–27. doi: 10.30978/UNJ2024-2-3-24 (in Ukrainian).
9. Tsigoulis G, Palaodimou L, Zand R, et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview.

Ther Adv Neurol Disord. 2020;13:1756286420978004. doi: 10.1177/1756286420978004.

10. Applegate WB, Ouslander JG. COVID-19 presents high risk to older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(4):681. doi: 10.1111/jgs.16426.

11. Obeagu EI, Tukur M, Akaba K. Impacts of COVID-19 on hemostasis: coagulation abnormalities and management perspectives. *Ann Med Surg (Lond).* 2024;86(10):5844-5850. doi: 10.1097/MS9.0000000000002237.

12. Lechuga GC, Morel CM, De-Simone SG. Hematological alterations associated with long COVID-19. *Front Physiol.* 2023;14:1203472. doi: 10.3389/fphys.2023.1203472.

13. Kot L, Ostapchenko D, Basovska O, et al. Pathogenetic aspects of post-COVID-19 complications in the blood coagulation system. *Bull Taras Shevchenko Natl Univ Kyiv Biol Ser.* 2023;1(92):17-21. doi: 10.17721/1728.2748.2023.92.17-21.

14. Ragnoli B, Da Re B, Galantino A, et al. Interrelationship between COVID-19 and coagulopathy: pathophysiological and clinical evidence. *Int J Mol Sci.* 2023;24:8945. doi: 10.3390/ijms24108945.

15. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol.* 2022;22:639-649. doi: 10.1038/s41577-022-00762-9.

16. George LA, Lambert MP. Coagulation cascade and fibrinolytic pathway: assessment in the laboratory. In: Abutalib S, Connors J, Ragni M, eds. *Nonmalignant Hematology*. Springer, Cham; 2016. doi: 10.1007/978-3-319-30352-9_20.

17. De Andrade SA, de Souza DA, Torres AL, et al. Pathophysiology of COVID-19: critical role of hemostasis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:896972. doi: 10.3389/fcimb.2022.896972.

18. Strubchevska K, Rachkovska A, Krenytska D, et al. Coagulation parameters in post-COVID-19 condition in relation to various titers of anti-SARS-CoV-2 IgG in blood plasma. *Int J Gen Med.* 2023;16:6127-6135. doi: 10.2147/IJGM.S425496.

19. Sayyadi M, Hassani S, Shams M, Dorgalaleh A. Status of major hemostatic components in the setting of COVID-19: the effect on endothelium, platelets, coagulation factors, fibrinolytic system, and complement. *Ann Hematol.* 2023;102(6):1307-1322. doi: 10.1007/s00277-023-05234-1.

20. Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res.* 2017;120(3):449-471. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308427.

21. Vilaplana-Carnerero C, Giner-Soriano M, Dominguez A, et al. Atherosclerosis, cardiovascular disease, and COVID-19: A narrative review. *Biomedicine.* 2023;11(4):1206. doi: 10.3390/biomedicine11041206.

22. Halenova T, Raksha N, Vovk T, et al. Coagulation and anticoagulation parameters in multiple sclerosis patients with and without COVID-19. *Clin Prev Med.* 2024;36-45. doi: 10.31612/2616-4868.3.2024.05.

23. Boron M, Hauzer-Martin T, Keil J, Sun XL. Circulating thrombomodulin: release mechanisms, measurements, and levels in diseases and medical procedures. *TH Open.* 2022;6(3):e194-e212. doi: 10.1055/a-1801-2055.

24. Shaikh SB, Balaya RDA, Dagamajalu S, et al. A signaling pathway map of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1/SERPINE-1): a review of an innovative frontier in molecular aging and cellular senescence. *Cell Commun Signal.* 2024;22:544. doi: 10.1186/s12964-024-01910-5.

25. Fang XZ, Wang YX, Xu JQ, et al. Immunothrombosis in acute respiratory dysfunction of COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:651545. doi: 10.3389/fimmu.2021.651545.

26. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0.

27. Rachkovska A, Krenytska D, Karbovskyy V, et al. A study of fibrinolytic system components in donor groups depending on various titers of circulating anti-SARS-CoV-2 IgG in the bloodstream. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2023;34(7):439-445. doi: 10.1097/MBC.0000000000001248.

28. Whyte CS, Simpson M, Morrow GB, et al. The suboptimal fibrinolytic response in COVID-19 is dictated by high PAI-1. *J Thromb Haemost.* 2022;20(10):2394-2406. doi: 10.1111/jth.15806.

29. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of the evidence, biomarkers, mechanisms, and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44:695-709. doi: 10.1038/s41401-022-00998-0.

30. Manz XD, Bogaard HJ, Aman J. Regulation of VWF (Von Willebrand Factor) in inflammatory thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(11):1307-1320. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318179.

Received 18.01.2025

Revised 13.02.2025

Accepted 05.03.2025

Information about authors

Marina Mykhailchenko, Head of the Neurological Department, University Clinic of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mail.neurologist.2023@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-1221-4220>

Volodymyr Melnyk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Neurology, Dean of the Medical Faculty, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: volodymyr.melnik@nmnu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4645-8239>

Tetiana Halenova, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Assistant, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: galenovatanya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2973-2646>

Nataliia Raksha, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Assistant, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: nkudina@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6654-771X>

Tetiana Vovk, PhD, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: sanwoolf01@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0440-8922>

Larysa Kot, PhD in Biological Sciences, Leading Specialist of the Educational Interdepartmental Laboratory of Instrumental Methods in Biology, Assistant, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: kot_lora@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8308-4902>

Oleksii Savchuk, Student, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: oleksiisavchuk@knu.ua; <https://orcid.org/0009-0005-3743-4763>

Liudmyla Ostapchenko, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: ostapchenko@knu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7181-6048>

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

Authors' contribution. Melnyk V.S. — making a diagnosis, working with patients, blood sampling, supervision and guidance throughout this work; Mykhailchenko M.O. — making a diagnosis, working with patients, blood sampling; Halenova T.I., Raksha N.G. — design and conduction of experiments; Kot L.I. — design and conduction of experiments, text writing; Savchuk O.O., Vovk T.B. — collection of the data and their statistical analysis; Ostapchenko L.I. — supervision and guidance throughout this work.

Михайліченко М.О.¹, Мельник В.С.², Галенова Т.І.³, Ракша Н.Г.³, Вовк Т.Б.³, Кот Л.І.³, Савчук О.О.³, Остапченко Л.І.³

¹Університетська клініка Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Оцінка змін у системі гемостазу в пацієнтів із хронічною ішемією мозку після одужання від COVID-19

Резюме. Актуальність. COVID-19 асоціюється з порушеннями в системі згортання крові, які можуть зберігатися навіть після гострої фази хвороби, особливо в пацієнтів із наявними цереброваскулярними розладами. Дослідження спрямоване на оцінку змін основних показників прокоагулянтної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу в осіб із хронічною ішемією мозку (ХІМ) після одужання від COVID-19. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 100 пацієнтів віком від 43 до 74 років із діагнозом ХІМ, яких розподілено на дві експериментальні групи: групу «ХІМ + COVID-19» — 60 хворих, які перенесли COVID-19, та групу ХІМ — 40 осіб без інфекції SARS-CoV-2 в анамнезі. Плазмові рівні показників системи гемостазу, як-от протромбін, протейн С, тромбомодулін, плазміноген, тканинний активатор плазміногену, інгібітор активатора плазміногену-1 та фактор фон Віллебранда, визначали за допомогою імуноферментного аналізу. **Результати.** У дослідженні не спостерігалось значних відмінностей у рівнях протромбіну та протейну С між пацієнтами з ХІМ із COVID-19 та за відсутності його в анамнезі. Проте від-

мічалось збільшення на 20,9 % умісту тромбомодуліну в плазмі крові хворих на ХІМ, які перенесли COVID-19, порівняно з тими, хто не мав інфекції в анамнезі. Виявлено збільшення рівня інгібітора активатора плазміногену-1 на 19,4 % у групі «ХІМ + COVID-19» проти групи ХІМ, у той час як значних відмінностей у вмісті плазміногену та його тканинного активатора не встановлено. Важливо, що фактор фон Віллебранда не мав статистично значущих відмінностей між групами, що могло свідчити про поступову корекцію порушень ендотелію після COVID-19 із часом. **Висновки.** Отримані дані вказують на складність постковідних гемостатичних змін у пацієнтів із ХІМ, які характеризуються стійким запаленням низького ступеня та можливим інгібуванням фібринолізу. Водночас результати дозволяють зробити припущення, що ендотеліальна дисфункція може не бути вираженою ознакою в більш віддалені терміни після COVID-19.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку; пост-COVID-19; інфекція SARS-CoV-2; система гемостазу; коагуляція; фібринолітична система

УДК 616-036.83:612.176

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1164>

Яремчук С.Е., Бабенко Є.А.

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.І. Коломійченка НАМН України», м. Київ, Україна

Визначення взаємозв'язку між посттравматичними стресовими розладами та синдромом обструктивного апное сну

Резюме. За літературними даними, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) часто поєднується із синдромом обструктивного апное сну (СОАС). Ці захворювання мають двоспрямований характер і негативно впливають на перебіг одне одного. На жаль, в Україні через воєнний стан кількість хворих на ПТСР зростає і він може поєднуватися із СОАС. Тому метою цієї роботи стало визначення причинно-наслідкового зв'язку між СОАС та перебігом ПТСР. Дослідження виконане як когортне із застосуванням Берлінського опитувальника. Обстежено 84 військовослужбовці із діагнозом ПТСР, що проходили реабілітаційне лікування. Безпосередньо скарги на хропіння пред'являли 15 пацієнтів (17,8 %). Денну сонливість відзначили 30 обстежених (35,7 %), поганий сон із частими пробудженнями та кошмарами — 80 з 84 обстежених пацієнтів (95,2 %). Для визначення наявності обструктивних порушень сну хворим було роздано Берлінський анкетний опитувальник. За результатами опитувальника високий ступінь ризику СОАС було виявлено в 45,2 %. Своєчасне лікування СОАС у пацієнтів із ПТСР має важливе значення, оскільки недиагностоване і неліковане апное сну може негативно вплинути на ефективність лікування ПТСР та якість життя пацієнтів.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад; синдром обструктивного апное сну; хропіння; денна сонливість

Вступ

Військові дії можуть викликати серйозні порушення з боку центральної нервової системи як у професіональних військових, так і у цивільних громадян. Одним з таких порушень є посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Вважається що у 12–20 % людей, які пережили стресову подію, може розвиватись стресовий розлад, а якщо ці події постійно повторюються, то частота виникнення ПТСР зростає [1, 2]. Посттравматичний стресовий розлад — це психічне захворювання, яке виникає після травматичної події, за якого людина відчуває нав'язливі спогади. До основних ознак, що визначають наявність ПТСР у дорослих, належать: напливи нав'язливих спогадів про небезпечні для життя ситуації, учасником яких була людина; травмуючі сновидіння з кошмарними

сценами пережитих подій, порушення сну; прагнення уникати емоційних навантажень; невпевненість через страх і, як наслідок, відкладання прийняття рішень, неконтактність з оточуючими; надмірна втома, дратівливість, депресивні стани, головні болі, нездатність концентрувати увагу на чомусь тощо, і як наслідок всього вищезазначеного — схильність до антисоціальної поведінки (алкоголізація, наркоти́зація, надмірний цинізм) [3]. Симптоми, пов'язані зі сном, можуть бути особливо помітними та включати кошмарні спогади про подію, страх перед сном, нічні страхи, безсоння [4]. На особливу увагу заслуговує синдром обструктивного апное сну (СОАС). СОАС — це захворювання, що характеризується наявністю хропіння, періодичним спаданням верхніх дихальних шляхів на рівні глотки, що супроводжується припи-

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

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

Для кореспонденції: Яремчук Світлана Едуардівна, доктор медичних наук, професор кафедри сімейної медицини, ДУ «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України», вул. Зоологічна, 3, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: s.yarem4uk@gmail.com

For correspondence: S. Yaremchuk, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Family medicine, Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomiychenko of NAMSU, Zoologichna st., 3, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: s.yarem4uk@gmail.com

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

ненням легеневої вентиляції, зниженням рівня кисню крові, грубою фрагментацією сну та надмірною денною сонливістю. Це визначення СОАС було дано С. Guilleminault у 1978 році [5]. СОАС та ПТСР можуть часто виникати одночасно, а дослідження літературних джерел вказують на двосторонній зв'язок між цими двома станами [6]. Особи з ПТСР мають більшу поширеність СОАС порівняно із загальною популяцією, а наявність СОАС може посилити симптоми ПТСР [7].

Поширеність посттравматичного стресового розладу також суттєво залежить від інших факторів, як от кількість травм і тяжкість травми [8]. У деяких людей посттравматичний стресовий розлад може зникати протягом декількох тижнів або місяців, тоді як в інших він стає хронічним станом [9, 10]. Останніми роками велика увага приділяється визначенню модифікованих факторів, які можуть сприяти розвитку стійкості до посттравматичного синдрому, що захищає від цього розладу.

Проведені дослідження виявили вагомі докази двоспрямованості проблем зі сном і посттравматичного стресового розладу. Близько 70 % посттравматичних стресових розладів відзначаються певними порушеннями сну [2]. Приблизно 41 % людей із посттравматичним стресовим розладом повідомляють про проблеми із засинанням проти 13 % тих, хто не страждає на посттравматичний стресовий розлад, і 47 % хворих на ПТСР повідомляють про труднощі з підтримкою сну [7]. Проблеми зі сном традиційно вважалися симптомами розладу, а не окремими діагнозами. Проте багато досліджень тепер припускають, що проблеми зі сном, які передують травматичному досвіду, можуть передвіщати або навіть сприяти розвитку стійкого стресу та посттравматичного стресового розладу [11–14].

Порівняно з пацієнтами без скарг на сон пацієнти з ПТСР із супутніми розладами сну мають більший рівень зловживання психоактивними речовинами, розвитку депресії та суїцидних спроб [15–17]. Порушення сну є предикторами відсутності відповіді на лікування ПТСР [18–20]. Як посттравматичний стресовий розлад, так і СОАС сприяють порушенням сну. Ці порушення призводять до фрагментації сну, відсутності фази глибокого сну і, як результат, до зниження загальної якості сну [21]. Усе вищенаведене підкреслює важливість своєчасного виявлення та лікування проблем зі сном у групі військовослужбовців, що постійно перебувають у стресовій ситуації.

Мета: визначити причинно-наслідковий зв'язок між СОАС та перебігом ПТСР на основі когортного дослідження із застосуванням Берлінського опитувальника.

Матеріали та методи

Для визначення взаємозв'язку між ПТСР та СОАС усім хворим, які перебували на лікуванні в реабілітаційному центрі, були роздані анкети — Берлінський анкетний опитувальник [22], у якому є 3 категорії запитань, що стосуються якості сну та загального самопочуття

пацієнта і пов'язані з ризиком виникнення апное уві сні. На основі відповідей, за підрахунком отриманих результатів, пацієнти були віднесені до різних груп ризику. Залежно від отриманих результатів вирішувалося питання про подальші діагностичні та лікувальні дії.

Результати та обговорення

Під час виконання роботи було обстежено 84 військових з діагнозом ПТСР, що знаходилися на лікуванні в реабілітаційному центрі (методом випадкової вибірки). Діагноз ПТСР був встановлений психіатром та психологом установи, де пацієнти проходили курс лікування. Середній вік обстежених становив 36 років (мінімальний — 21 рік, максимальний — 54 роки). Усі хворі були чоловічої статі. Середній зріст 177 см (162–185 см), середній індекс маси тіла 26 (19–33) кг/м². Безпосередньо скарги на хропіння пред'являли 15 пацієнтів (17,8 %). Денну сонливість відзначили 30 обстежених (35,7 %), поганий сон із частими пробудженнями та кошмарами — 80 з 84 обстежених пацієнтів (95,2 %). Для визначення наявності обструктивних порушень сну хворим було роздано Берлінський анкетний опитувальник.

Після підрахунку балів високий рівень ризику виникнення СОАС виявлено у 38 обстежених, що становить 45,2 %. Це майже в 3 рази вище, ніж кількість скарг на хропіння, що були виявлені при банальному опитуванні, і більше за тих, хто скаржився на денну сонливість. З огляду на той факт, що порушення сну можуть хибно трактуватись як ознаки ПТСР, патогенетичне лікування СОАС може не надаватись, і це значно погіршує стан хворих. Це підтверджують і результати нашого дослідження, у якому скарги на поганий сон виявлено у 92 % обстежених, серед яких хворі на СОАС могли лишитися невиявленими і не отримали б патогенетичного лікування обструктивних порушень сну. Серед групи обстежених з високим ступенем ризику виникнення апное (позитивні відповіді у всіх 3 категоріях відповідей) привертає увагу те, що середній вік пацієнтів був вищим — 38 років проти 35 років у групі з низьким ризиком виникнення, така ж ситуація була із індексом маси тіла — 29 проти 24 кг/м². Тобто молоді військові із нормальним індексом маси тіла рідше хворіють на СОАС порівняно зі старшими колегами, що збігається із загальними літературними даними щодо розвитку СОАС з віком [23].

Останні дослідження продемонстрували взаємозв'язок між посттравматичним стресовим розладом і проблемами сну, причому вплив СОАС стає все більш визнаним фактором. Перебіг СОАС та ПТСР одночасно демонструє гірші прояви обох розладів, коли один стан погіршує перебіг іншого. Хоча до цього часу до кінця не з'ясовано, яким чином ПТСР може бути тригером розвитку СОАС, але ця патологія може виникнути внаслідок порушення сну під час травми та/або пов'язаного зі стресом гіпербудження, фрагментації сну та дихальної нестабільності, що може призвести до порушення функції швидкого сну та спровокувати порушення дихання

під час сну. Комплекс лікування тільки ПТСР може не впливати на порушення сну, що виникли внаслідок СОАС.

За результатами проведеного дослідження, майже половина пацієнтів із ПТСР страждають від проблем зі сном, що були пов'язані із СОАС. Цей розлад створює проблеми в лікуванні інших захворювань. Усе це підкреслює необхідність діагностики і подальшого лікування СОАС у військових. Майбутні дослідження також дадуть змогу створити оптимальні комбінації лікування цих складних супутніх захворювань.

Висновки

1. Синдром обструктивного апное сну у 45,2 % випадків супроводжував ПТСР, що визначено у проспективному когортному дослідженні.

2. Лікування СОАС у пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом має важливе значення, оскільки не діагностоване і не ліковане апное сну може негативно вплинути на ефективність лікування посттравматичного стресового розладу та якість життя пацієнтів.

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

Список літератури

1. <https://moz.gov.ua/uk/kilkist-pacientiv-zi-vstanovlenim-dia-nozom-ptsr-v-ukraini-zrosta-scho-treba-znati-pro-posttravmatich-nij-stresovij-rozlad>.
2. Babson, K.A.; Feldner, M.T. Temporal relations between sleep problems and both traumatic event exposure and PTSD: A critical review of the empirical literature. *J. Anxiety Disord.* 2010, 24, 1-15.
3. <https://www.unicef.org/ukraine/stories/about-post-traumatic-stress-disorder>.
4. Kilpatrick, D.G.; Resnick, H.S.; Milanak, M.E.; Miller, M.; Keyes, K.M.; Friedman, M.J. National Estimates of Exposure to Traumatic Events and PTSD Prevalence Using DSM-IV and DSM-5 Criteria. *J. Trauma. Stress* 2013, 26, 537-547.
5. Guilleminault, C. State of the art. Sleep and control of breathing. *Chest.* 1978 Feb, 73(2 Suppl), 293, 297-9. PMID: 202437.
6. McCall, C.A.; Watson, N.F. A Narrative Review of the Association between Post-Traumatic Stress Disorder and Obstructive Sleep Apnea. *J. Clin. Med.* 2022, 11(2), 15; <https://doi.org/10.3390/jcm11020415>.
7. Ohayon, M.M.; Shapiro, C.M. Sleep disturbances and psychiatric disorders associated with posttraumatic stress disorder in the general population. *Compr. Psychiatry.* 2000, 41, 469-478.
8. Yehuda, R.; Hoge, C.W.; McFarlane, A.C.; Vermetten, E.; Lanius, R.A.; Nievergelt, C.M.; et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2015.
9. Ohayon, M.M.; Shapiro, C.M. Sleep disturbances and psychiatric disorders associated with posttraumatic stress disorder in the general population. *Compr. Psychiatry.* 2000, 41, 469-478.
10. El-Solh, A.A.; Riaz, U.; Roberts, J. Sleep Disorders in Patients with Posttraumatic Stress Disorder. *Chest.* 2018, 154, 427-439.
11. Breslau, N.; Roth, T.; Rosenthal, L.; Andreski, P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young Adults. *Biol. Psychiatry.* 1996, 39, 411-418.
12. Ford, D.E.; Kamerow, D.B. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA.* 1989, 262, 1479-1484.
13. Wright, K.M.; Britt, T.W.; Bliese, P.D.; Adler, A.B.; Picchioni, D.; Moore, D. Insomnia as predictor versus outcome of PTSD and depression among Iraq combat veterans. *J. Clin. Psychol.* 2011, 67, 1240-1258.
14. Bryant, R.A.; Creamer, M.; O'Donnell, M.; Silove, D.; McFarlane, A.C. Sleep Disturbance Immediately Prior to Trauma Predicts Subsequent Psychiatric Disorder. *Sleep.* 2010, 33, 69-74.
15. Gupta, M.A.; Jarosz, P. Obstructive Sleep Apnea Severity is Directly Related to Suicidal Ideation in Posttraumatic Stress Disorder. *J. Clin. Sleep Med.* 2018, 14, 427-435.
16. Krakow, B.; Melendrez, D.; Johnston, L.; Warner, T.D.; Clark, J.O.; Pacheco, M.; et al. Sleep-disordered breathing, psychiatric distress, and quality of life impairment in sexual assault survivors. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2002, 190, 442-452.
17. Krakow, B.; Artar, A.; Warner, T.D.; Melendrez, D.; Johnston, L.; Hollifield, M.; et al. Sleep Disorder, Depression, and Suicidality in Female Sexual Assault Survivors. *Crisis.* 2000, 21, 163-170.
18. Walters, E.M.; Jenkins, M.M.; Nappi, C.M.; Clark, J.; Lies, J.; Norman, S.B.; Drummond, S.P.A. The impact of prolonged exposure on sleep and enhancing treatment outcomes with evidence-based sleep interventions: A pilot study. *Psychol. Trauma Theory Res. Pract. Policy.* 2020, 12, 175-185.
19. Zayfert, C.; DeViva, J.C. Residual insomnia following cognitive behavioral therapy for PTSD. *J. Trauma. Stress* 2004, 17, 69-73.
20. Pruiksma, K.E.; Taylor, D.J.; Wachen, J.S.; Mintz, J.; Young-McCaughan, S.; Peterson, A.L.; et al. Residual sleep disturbances following PTSD treatment in active duty military personnel. *Psychol. Trauma Theory Res. Pract. Policy.* 2016, 8, 697-701.
22. Krakow, B.J.; Ulibarri, V.A.; Moore, B.A.; McIver, N.D. Post-traumatic stress disorder and sleep-disordered breathing: a review of comorbidity research. *Sleep Medicine Reviews.* 2015, 23, 1-9.
22. Банас, В.А.; Сабодаш, А.Г. Діагностична цінність застосування Берлінського опитувальника при лікуванні синдрому хронічного та обструктивного апное сну. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2024, 20(1), 13-18.
23. Pinilla, L.; Santamaria-Martos, F.; Benitez, I.D.; Zapater, A.; Targa, A.; Mediano, O.; et al. Association of Obstructive Sleep Apnea with the Aging Process. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Sep, 18(9), 1540-1547. doi: 10.1513/AnnalsATS.202007-771OC.

Отримано/Received 08.02.2025

Рецензовано/Revised 19.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 24.03.2025

Information about authors

Svitlana Yaremchuk, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Family medicine, Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomyichenko of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: s.yaremchuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6615-9263>

Egor Babenko, Otolaryngologist, Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomyichenko of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: Thejonatan106@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-5963-0483>

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.E. Yaremchuk, E.A. Babenko

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

Determining the relationship between posttraumatic stress disorder and obstructive sleep apnea syndrome

Abstract. According to the literature, post-traumatic stress disorder (PTSD) is often associated with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). These conditions have a bidirectional relationship and negatively influence each other's course. Unfortunately, in Ukraine, due to martial law, the number of patients with PTSD is increasing, and many of them may also have OSAS. Therefore, the aim of this study was to determine the cause-and-effect relationship between OSAS and the progression of PTSD. The research was conducted as a cohort study using the Berlin Questionnaire. A total of 84 servicemen diagnosed with PTSD and undergoing rehabilitation treatment were examined. Among them, 15 patients (17.8 %)

directly reported snoring. Complaints of daytime sleepiness were noted in 30 cases (35.7 %), while 80 out of 84 participants (95.2 %) reported poor sleep with frequent awakenings and nightmares. To assess the possibility of obstructive sleep disorders, the Berlin Questionnaire was given to patients. According to the results, high risk was detected in 45.2 % of cases. Timely diagnosis and treatment of OSAS in patients with PTSD are crucial, as undiagnosed and untreated sleep apnea can negatively impact the effectiveness of PTSD treatment and significantly reduce patients' quality of life.

Keywords: posttraumatic stress disorder; obstructive sleep apnea syndrome; snoring; daytime sleepiness

УДК 616.833.58-089:615.84:616-073.97-092.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1165>Вороді М.В.^{1,2}, Петрів Т.І.¹, Нехлопочин О.С.¹, Цимбалюк В.І.³¹ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені акад. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна³Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

Відновлення функції сідничного нерва після його тракційної травми в експерименті

Резюме. Актуальність. Травми периферичних нервів є надзвичайно актуальною проблемою сьогодення, особливо в умовах воєнного часу. Українською високий відсоток інвалідизації поранених, через що вони не мають змоги повернутися до звичного життя, до 80 % постраждалих є непридатними до подальшої служби. Тому відновлення периферичних нервів є не тільки медичною, але й соціальною проблемою. **Мета:** дослідження функціонального відновлення сідничного нерва після його тракційної травми, визначення оптимальних стратегій його лікування. **Матеріали та методи.** Дослідження проводили на 30 безпородних щурах-самцях із середньою вагою 235 ± 55 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова» НАМН України з дотриманням усіх чинних норм біоетики. Щурів утримували за стандартним 12-годинним циклом світло/темрява з наданням вільного доступу до їжі та води. Тварини виводились з експерименту шляхом ін'єкції летальної дози тіопенталу натрію інтраперитонеально. В експерименті моделювали тракційну травму сідничного нерва. Далі тварин розподіляли на три групи залежно від обраного методу подальшого лікування та спостереження. Оцінювання відновлення функції сідничного нерва проводилося із застосуванням комплексного підходу, що включав Walking Track Analysis (тест ходьби по доріжці) з визначенням функціонального індексу сідничного нерва (SFI). Оцінювання проводили на 30-й і 60-й день після операції в I і II групах, а також на 30-й і 60-й день після нанесення тракційної травми в III групі. **Результати.** Найгірше відновлення функції сідничного нерва спостерігалось в II групі, тоді як найкращі результати регенерації були зафіксовані в III групі, у якій хірургічне втручання не виконувалося. При цьому показники груп I і III статистично значущо відрізнялись ($p = 0,0027$). Високі показники в III групі можна пояснити природною динамікою відновлення нерва після тракційного ушкодження, що підтверджено електронно-мікроскопічним дослідженням ушкоджених ділянок на 15, 30 і 60-й день після травми. Також слід відзначити низькі показники коефіцієнта варіації, отримані під час аналізу всіх наборів даних, що вказує на високу точність і надійність отриманих результатів. **Висновки.** Дослідження підтвердило ефективність природної регенерації сідничного нерва після тракційної травми, показавши найкращі результати в групі без хірургічного втручання. Хірургічні методи, такі як накладання епіневральних швів і тубаж із силіконовими імплантатами, забезпечували часткове відновлення, проте їх ефективність була обмеженою. **Ключові слова:** тракційна травма периферичного нерва; модель; функціональний індекс сідничного нерва; експеримент

Вступ

З огляду на масштаби епідемії травми в Україні, спричиненої агресією росії, частота ушкоджень периферичних нервів значно зросла, що створює серйозний виклик для системи охорони здоров'я країни. Зростання кількості випадків травм периферичних нервів, зокрема тракційних ушкоджень, і їхній суттєвий негативний вплив на якість життя постраждалих обумовлюють нагальну потребу в детальному дослідженні цієї проблеми, удосконаленні діагностичних методів і розробці нових ефективних лікувальних підходів.

Мінно-вибухові травми становлять до 75 % усіх ушкоджень периферичних нервів, які однаково часто вражають як верхні, так і нижні кінцівки [1]. Ці ураження супроводжуються серйозними функціональними порушеннями, такими як зниження м'язової сили, втрата чутливості, обмеження рухових функцій, хронічний больовий синдром, а також дисфункція органів, іннервованих ураженими нервами. Такі травми характеризуються тривалим періодом відновлення, високим ризиком інвалідизації та значними економічними витратами на лікування й реабілітацію.

В умовах зростаючої кількості бойових травм особливо актуальним є питання забезпечення якісної медичної допомоги. Це потребує оптимізації організації системи охорони здоров'я, зокрема шляхом створення спеціалізованих центрів для діагностики, лікування та реабілітації ушкоджень периферичних нервів. Такі центри можуть суттєво знизити рівень інвалідизації, прискорити відновлення працездатності постраждалих і, в довгостроковій перспективі, зменшити економічний тягар на державу.

Крім того, необхідно розробити стандарти надання медичної допомоги в умовах масового травматизму. Це передбачає застосування сучасних діагностичних методів, таких як клінічний і неврологічний огляд, електронейроміографія, нейровізуалізація, а також упровадження інноваційних хірургічних технологій і реабілітаційних програм. Особливу увагу слід приділити індивідуалізованим підходам до лікування, які враховують тяжкість травми, загальний стан пацієнта і потенціал відновлення, що є ключовим для успішної реабілітації та повернення до повноцінного життя.

Експериментальні дослідження відіграють важливу роль у вивченні механізмів ушкоджень і відновлення периферичних нервів. Найчастіше для цих цілей використовується сідничний нерв щура, який є оптимальним завдяки доступності генетично однорідних тварин, високому регенераторному потенціалу нервової тканини та зручному анатомічному розташуванню [2].

Моделювання тракційних травм нерва проводилося із застосуванням різних підходів, таких як швидке розтягнення нерва за допомогою системи падіння вантажу, поступове розтягнення з використанням машини Instron, а також моделювання травм за допомогою спеціального пристрою, розробленого Peter F. Hart [3–6].

У цій експериментальній роботі тракційна травма периферичного нерва (ТТН) вивчалася шляхом моделювання ушкодження сідничного нерва в щурів з ви-

користанням спеціально розробленої методики [7], яка дозволила створити стандартизоване й контрольоване ушкодження нерва. Це забезпечило умови для глибокого аналізу регенеративних процесів і супутніх патологічних змін, а також розробки оптимізованих методів лікування.

Мета: дослідження функціонального відновлення сідничного нерва після його тракційної травми, визначення оптимальних стратегій його лікування.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на 30 безпородних щурах-самцях із середньою вагою 235 ± 55 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова» НАМН України з дотриманням усіх чинних норм біоетики (Директива Ради ЄС 86/609/ЕЕС «Про наближення законів, підзаконних та адміністративних положень держав-членів про захист тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (1986), Європейська конвенція про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (1986), Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006)). Протокол дослідження схвалено Комітетом з біоетики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Щурів утримували за стандартним 12-годинним циклом світло/темрява з наданням вільного доступу до їжі та води. Тварини виводились з експерименту шляхом ін'єкції летальної дози тіопенталу натрію інтраперитонеально.

Опис експерименту. Перед початком процедури щурів анестезували шляхом внутрішньочеревного введення розчину ксилазину (Sedazin, Biowet, Польща) у дозі 15 мг/кг і кетаміну (Calipsol, Gedeon Richter, Угорщина) в дозі 70 мг/кг, розведених у фізіологічному розчині. Після введення анестезії тварину розміщували в положенні на животі, забезпечуючи розведення і надійну фіксацію кінцівок для стабілізації пози під час операції. Для мінімізації впливу світлового подразнення голову щура накривали операційною білизною.

Для поліпшення доступу до операційного поля і зменшення натягу тканин під задню лапу поміщали валик. Шкіру на задньобоковій поверхні стегна ретельно голили й багаторазово обробляли антисептичними розчинами. У ділянці стегна виконували лінійний розріз шкіри, після чого за допомогою тупих і гострих інструментів проводили виділення сідничного нерва.

Після виділення нерва наносили тракційну травму відповідно до описаної методики [7]. Далі тварин розподіляли на три групи залежно від обраного методу подальшого лікування або спостереження:

— I група ($n = 10$): після моделювання ТТН на 30-й день виконували висічення ураженої ділянки нерва, після чого накладали епіневральні шви, з'єднуючи проксимальний і дистальний кінці;

— II група ($n = 10$): після моделювання ТТН на 30-й день виконували висічення ураженої ділянки нерва із застосуванням техніки тубажу, використовуючи силіконову трубку як імплант;

— III група (n = 10): у тварин моделювали ТТН, але хірургічне втручання не проводилося, щоб відбувся природний процес регенерації нерва.

Для запобігання інфекційним ускладненням у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (ОАО «Київмедпрепарат») у дозі 1 млн ОД на 1 кг маси тіла. З метою протизапальної та протинабрякової терапії інтраперитонеально вводили розчин дексаметазону (KRKA, Словенія) в дозі 6 мг/кг маси тіла. Після оперативного втручання тварин розмішували в теплому боксі на підігрівальному килимку, щоб забезпечити комфортні умови для відновлення.

Оцінка відновлення функції сідничного нерва. Оцінювання відновлення функції сідничного нерва проводилося із застосуванням комплексного підходу, що включав Walking Track Analysis (тест ходьби по доріжці) з визначенням функціонального індексу сідничного нерва (SFI). Метод дозволяє виконати точну й об'єктивну оцінку процесів регенерації нервових волокон, спираючись на функціональну активність тварин.

Тест ходьби по доріжці виконували з використанням раніше описаного пристрою [8], а для отримання відбитків стоп застосовували гуашеву фарбу вітчизняного виробництва. Для кожної тварини визначали такі показники:

— PL (print length): відстань від п'ятки до третього пальця;

— TS (toe spread): відстань між першим і п'ятим пальцями;

— ITS (intermediate toe spread): відстань між другим і четвертим пальцями.

Кожен показник вимірювався тричі.

Розрахунок функціонального індексу сідничного нерва (SFI) проводили за формулою Bain-Mackinnon-Hunter [9]:

$$SFI = -38,3 \times \left(\frac{eRL - nPL}{nPL} \right) + 109,5 \times \left(\frac{eTS - nTS}{nTS} \right) + 13,3 \times \left(\frac{eITS - nITS}{nITS} \right) - 8,8.$$

При оцінці коефіцієнта SFI враховували, що значення «0» відповідало нормальній функції сідничного нерва, тоді як «-100» свідчило про повну втрату функції.

Оцінювання проводили на 30-й і 60-й день після операції в I і II групах, а також на 30-й і 60-й день після нанесення тракційної травми в III групі. Отримані результати дозволили не лише визначити ступінь відновлення функції сідничного нерва, але й провести об'єктивну оцінку ефективності застосованих лікувальних методик у кожній експериментальній групі.

У I групі досліджуваних тварин на 30-ту добу після тракційної травми сідничного нерва, виконаної відповідно до раніше описаної методики, проводили висічення ушкодженої ділянки нерва. Інтраопераційну візуалізацію ушкодження здійснювали за допомогою мікроскопічної техніки зі збільшенням $\times 9$. Проксимальний і дистальний кінці нерва з'єднували шляхом

накладення епіневральних швів для відновлення його цілісності (рис. 1).

У II групі піддослідних тварин для відновлення сідничного нерва після тракційної травми застосовували техніку тубажу із силіконовою трубкою, що зазвичай використовується для вентрикулярного шунтування в дітей. Трубки були стерилізовані γ -випромінюванням і запаковані в індивідуальні поліетиленові контейнери відповідно до стандартних вимог. Довжина трубки становила 6 мм, внутрішній діаметр — 1 мм, а товщина стінки — $0,50 \pm 0,05$ мм (рис. 2).

Статистична обробка. Отримані дані піддавалися статистичній обробці за допомогою R (версія 4.0.5, R Foundation for Statistical Computing) у середовищі RStudio (версія 1.4.1106). Під час аналізу рівень статистичної похибки першого роду (α) встановлювали на рівні 0,05, а другого роду (β) — 0,2. Перевірку відповідності ознаки нормальному розподілу здійснювали за критерієм Шапіро — Уїлка. Порівняння показників у межах однієї групи проводили з використанням пермутаційного тесту, а між групами — за критерієм Манна — Уїтні. Оцінку якості вимірювань виконували, розраховуючи коефіцієнт варіації (для кожних трьох повторних вимірювань однієї тварини) й узагальнюючи отримані результати. Дані наведено у вигляді медіани з 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Результати та обговорення

У I групі на 30-ту добу після відновної операції результати тесту на біговій доріжці (рис. 3А) показали, що функція сідничного нерва правої кінцівки (експериментальної) відновилася лише частково. На папері фіксувалися відбитки лише п'яти і кігтів 2–4 пальців, що свідчить про значне порушення функції. Через відсутність повного комплексу необхідних параметрів розрахунок індексу функції сідничного нерва в цей термін спостереження був неможливий. На 60-ту добу після накладання шва функціональний стан правої кінцівки значно покращився — відбитки правої лапки були повними (рис. 3В). У табл. 1 наведено параметри показників PL, TS і ITS для обох лап.

При розрахунку SFI для I групи встановлено, що медіана показника становила -10,598 (ДІ: -15,4035; -6,5833).

У II групі на 30-ту і 60-ту добу результати тесту на біговій доріжці вказували на неповне відновлення функції сідничного нерва. Відбитки лапок демонстрували лише часткову активність, що свідчить про недостатню регенерацію нерва (рис. 4). Через відсутність повного набору необхідних параметрів розрахунок індексу функції сідничного нерва для цієї групи виконати не вдалося.

Під час операції, при механічному подразненні сідничного нерва в ділянці імпланту, спостерігалася характерна реакція у вигляді скорочення м'язів, що викликало рух пальців стопи. Відео цього процесу можна переглянути за посиланням: <https://youtube.com/shorts/2M4tJYrHuzY?feature=share>.

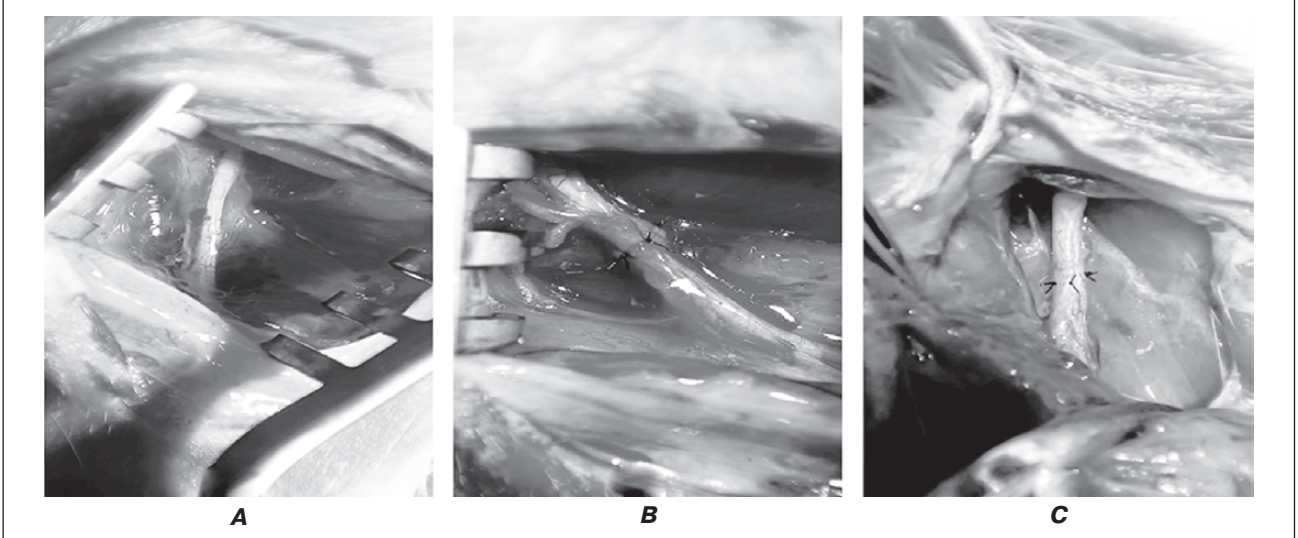


Рисунок 1. Етапи хірургічного втручання (30-та доба) і стан сідничного нерва (60-та доба) у щурів I групи після нанесення тракційної травми: А) вигляд нерва до висічення пошкодженої ділянки; В) процес висічення і накладання епіневральних швів; С) вигляд сідничного нерва на 60-ту добу після операції

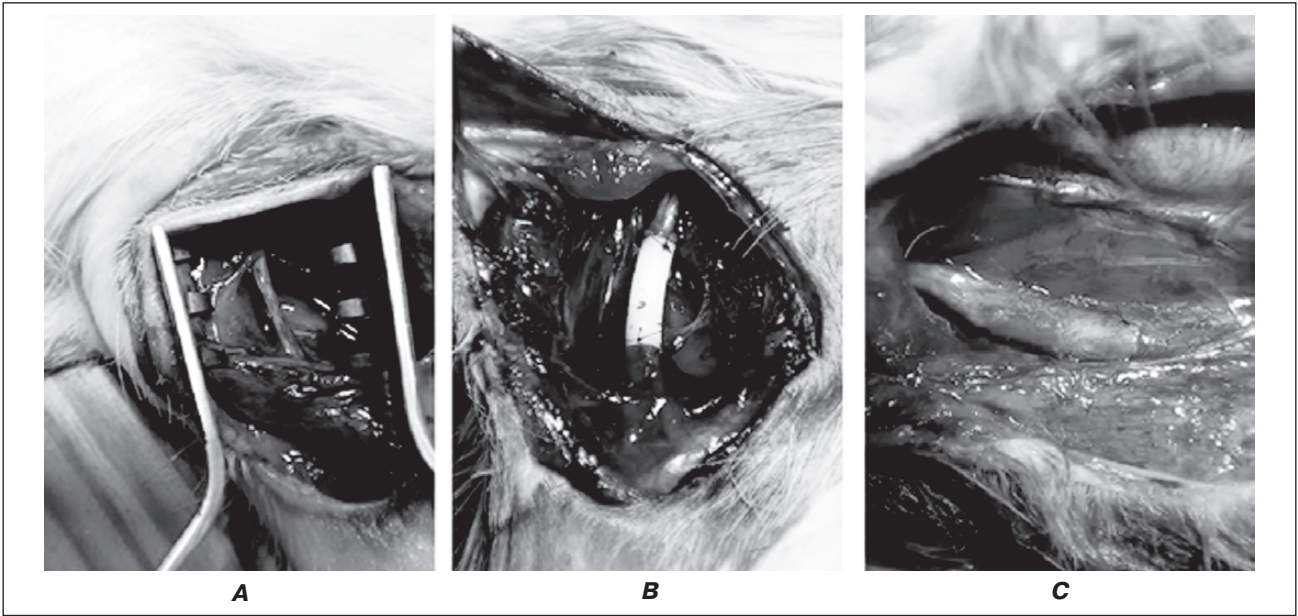


Рисунок 2. Етапи хірургічного втручання (30-та доба) і стан сідничного нерва (60-та доба) у щурів II групи після нанесення тракційної травми: А) вигляд нерва до висічення пошкодженої ділянки; В) відновлення цілісності сідничного нерва після висічення пошкодженої ділянки силіконовою трубкою; С) вигляд сідничного нерва та імпланту на 60-ту добу після операції

Таблиця 1. Показники тесту ходьби по доріжці щурів I групи на 60-ту добу після операції

Показник	Інтактна лапка	Експериментальна лапка	P*
	Значення показника, мм Коефіцієнт варіації, %		
PL	31,0 (95% ДІ: 31–32) 3,280 (95% ДІ: 1,883–3,807)	32,0 (95% ДІ: 31–33) 6,013 (95% ДІ: 1,715–8,534)	0,0033
TS	22,0 (95% ДІ: 21–23) 4,937 (95% ДІ: 2,585–9,321)	22,0 (95% ДІ: 20–23) 5,799 (95% ДІ: 2,474–9,524)	0,5048
ITS	11,0 (95% ДІ: 11–12) 6,960 (95% ДІ: 0,000–14,783)	11,5 (95% ДІ: 11–12) 7,153 (95% ДІ: 0,000–12,385)	0,7336

Примітка: * — пермутаційний тест для показників PL, TS, ITS.

У більшості щурів, яким цілісність нерва відновлювали за допомогою тубажу, виявлено проростання аксонів над імплантом. Це, імовірно, пов'язано з недостатнім внутрішнім діаметром трубки, що ускладнювало нормальний процес регенерації (рис. 5). Слід підкреслити, що метою даного дослідження не було створення «ідеального» імпланту для відновлення функції сідничного нерва. Опти-

мальні методики тубажу й удосконалений дизайн імплантів було детально вивчено в інших наукових роботах [10, 11].

У III групі піддослідних тварин наслідки тракційної травми сідничного нерва оцінювали на 30-ту і 60-ту добу. На 30-ту добу результати тесту свідчили про відсутність відновлення функції сідничного нерва, що підтверджується неповними відбитками лапок (рис. 6A).

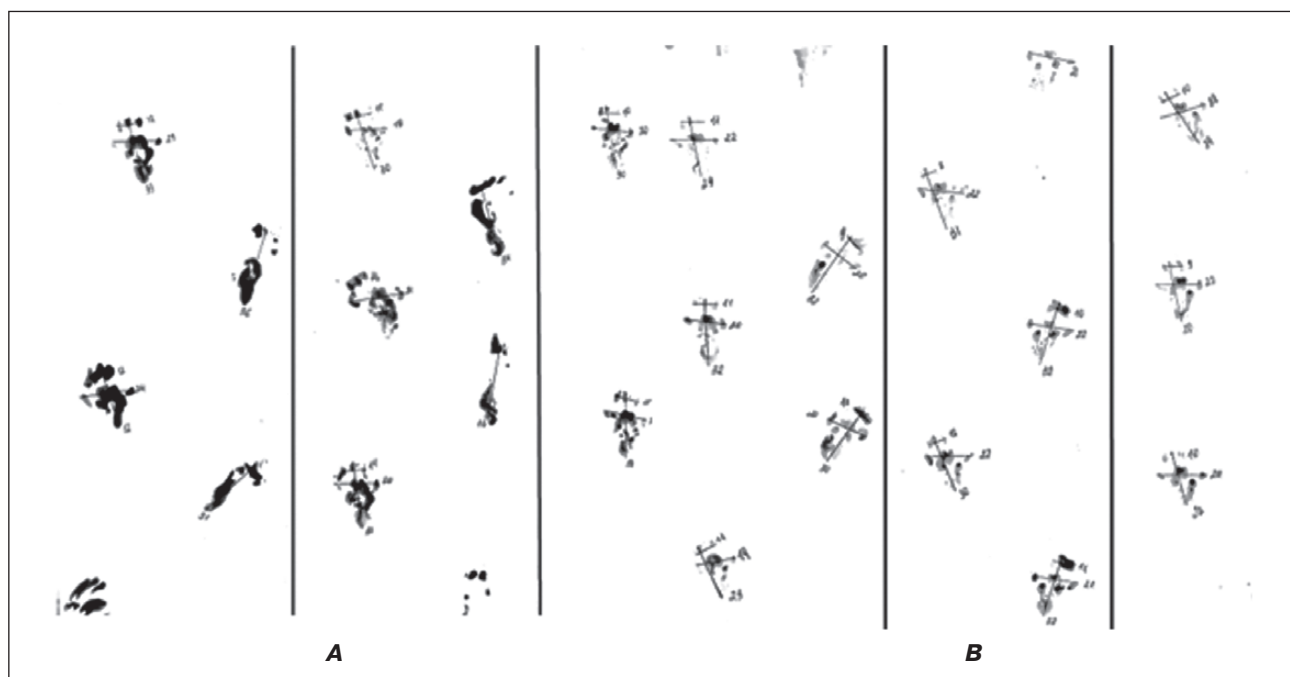


Рисунок 3. Відбитки задніх лап щурів I групи: А) на 30-ту добу після шва сідничного нерва; В) на 60-ту добу після шва сідничного нерва

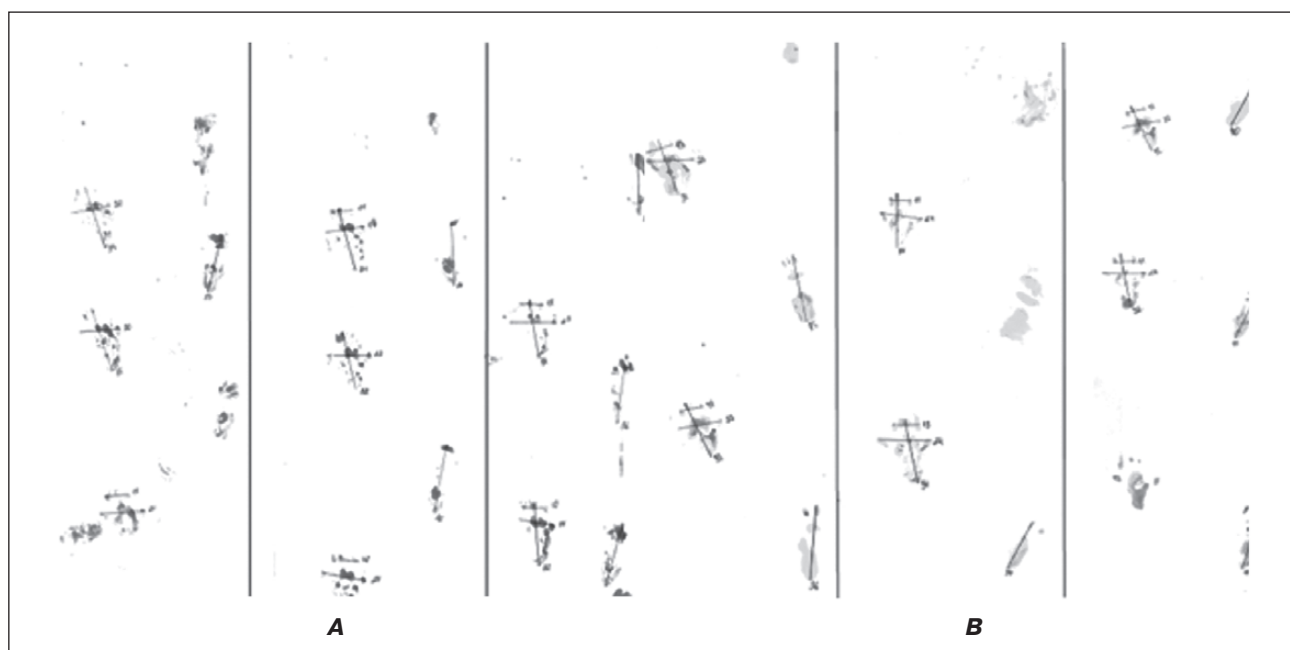


Рисунок 4. Відбитки задніх лап щурів II групи: А) на 30-ту добу після тубажу сідничного нерва; В) на 60-ту добу після тубажу сідничного нерва

Натомість на 60-ту добу під час тесту на біговій доріжці були отримані якісні відбитки лапок (рис. 6Б), які демонструють суттєве покращення функціонального стану нерва. Візуально стан нерва на різних етапах спостереження наведено на рис. 7.

Розрахований середній SFI для всієї групи на 60-ту добу становив $-2,55$, що вказує на майже повне відновлення функції сідничного нерва.

Результати статистичної обробки показників тесту ходьби по доріжці щурів III групи наведено в табл. 2. Медіана SFI для всієї групи на 60-ту добу становила $-2,753$ (95% ДІ: $-7,3006$; $0,999$), що вказує на майже повне відновлення функції сідничного нерва.

Найгірше відновлення функції сідничного нерва спостерігалось у II групі, тоді як найкращі результати

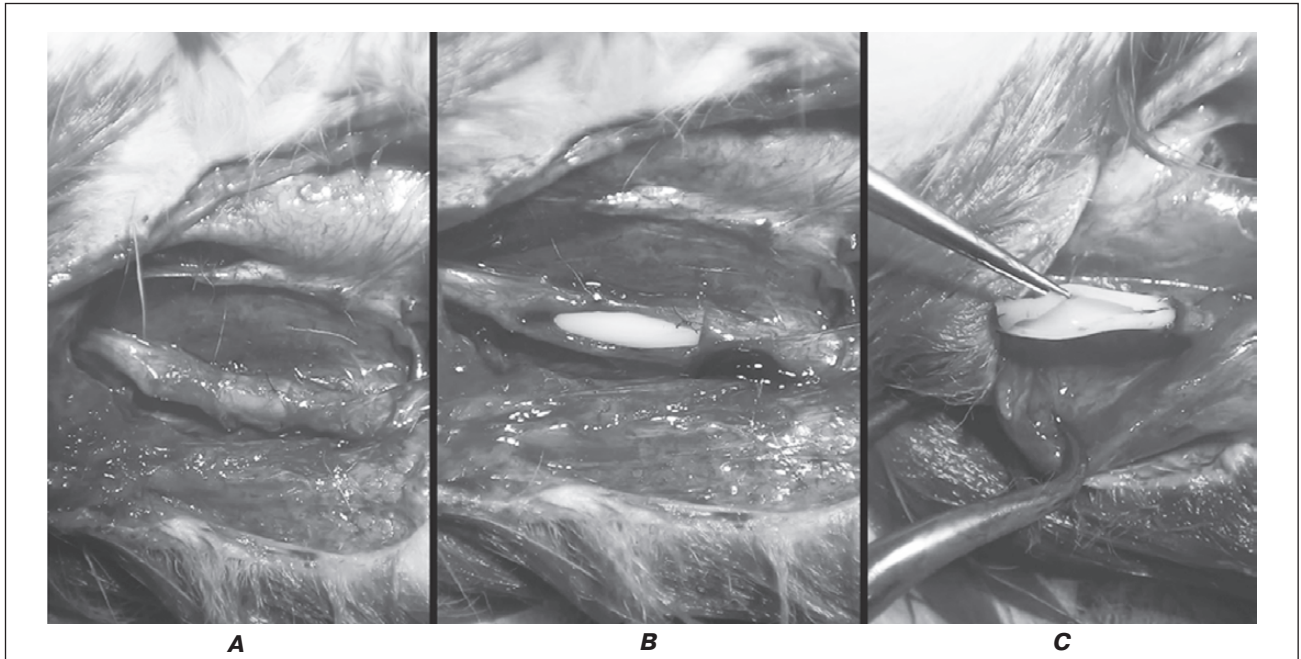


Рисунок 5. Стан сідничного нерва після тубажу (60-та доба) у щурів II групи: А) вигляд сідничного нерва та імпланту; В) процес вилучення імпланту із зони регенерації аксонів сідничного нерва; С) розсічений імплант, демонструється порожня внутрішня структура

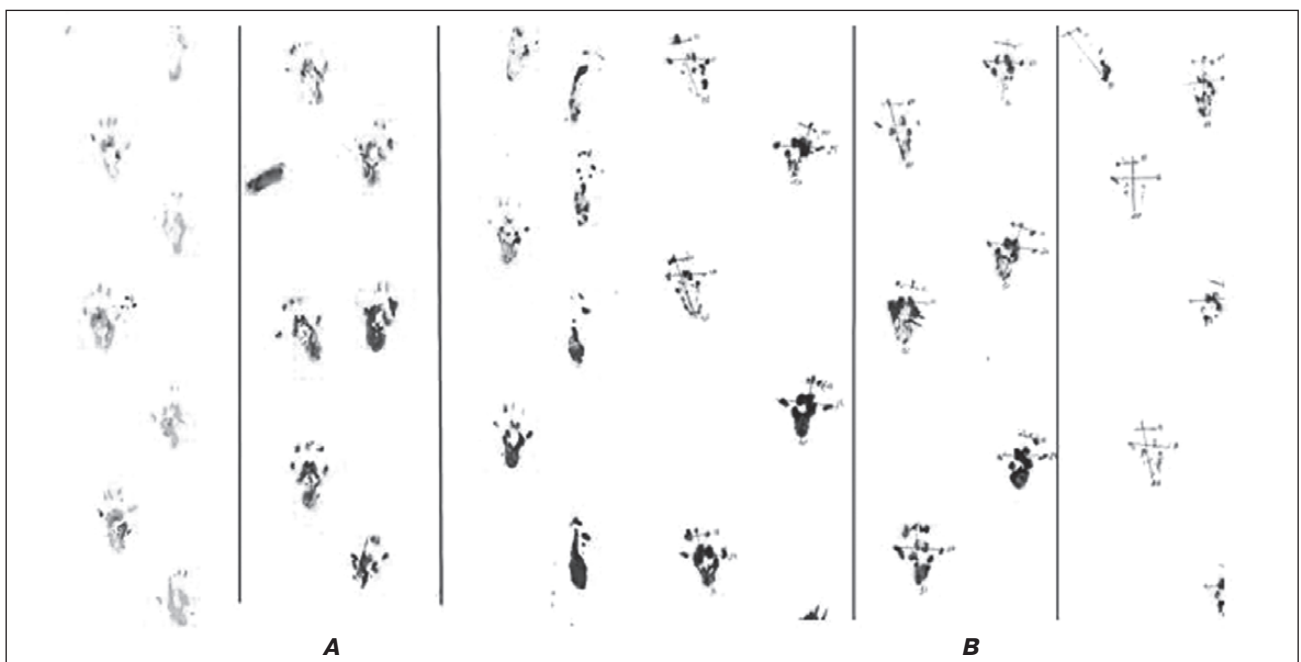


Рисунок 6. Відбитки задніх лап щурів III групи: А) на 30-ту добу після тракційної травми сідничного нерва; В) на 60-ту добу після тракційної травми сідничного нерва

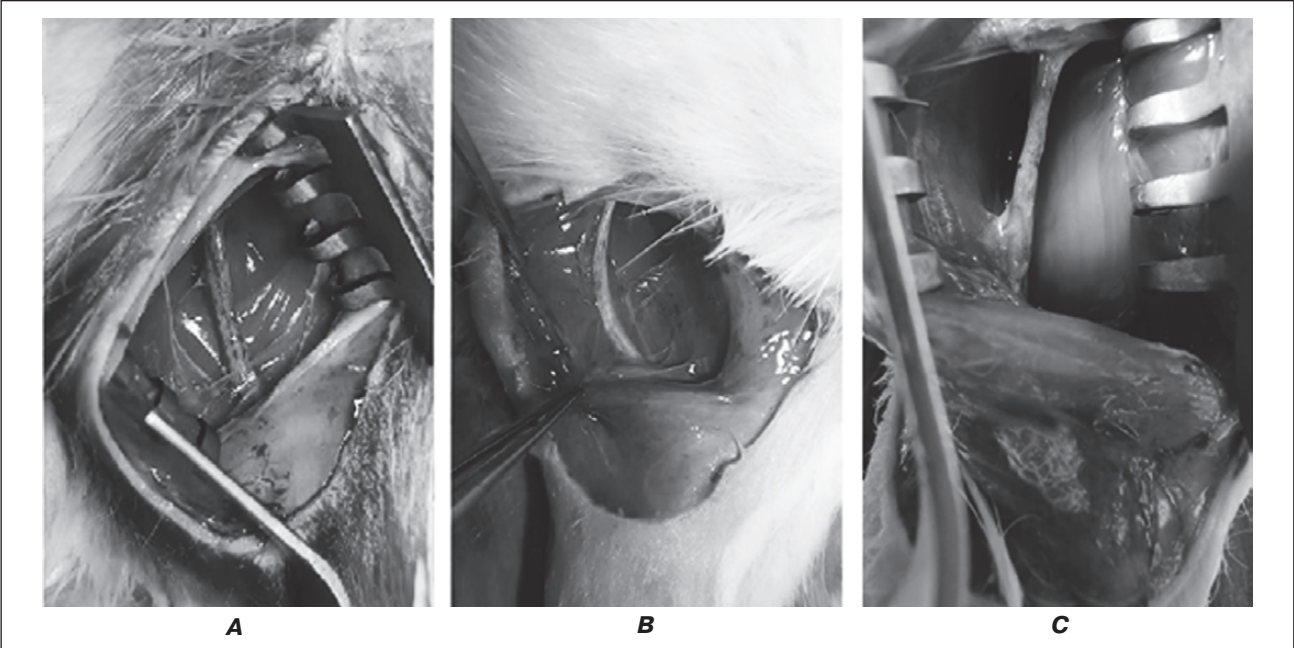


Рисунок 7. Стан сідничного нерва у щурів III групи: А) після тракційної травми сідничного нерва; В) на 30-ту добу після тракційної травми сідничного нерва; С) на 60-ту добу після тракційної травми сідничного нерва

Таблиця 2. Показники тесту ходьби по доріжці щурів III групи на 60-ту добу після травми сідничного нерва

Показник	Інтактна лапка	Експериментальна лапка	P*
	Значення показника, мм Коефіцієнт варіації, %		
PL	32,0 (95% ДІ: 31–33) 4,676 (95% ДІ: 1,946–10,141)	32,0 (95% ДІ: 32–33) 2,427 (95% ДІ: 1,682–8,535)	0,2477
TS	23,5 (95% ДІ: 21–24) 4,474 (95% ДІ: 2,706–13,032)	24,0 (95% ДІ: 24–25) 3,293 (95% ДІ: 2,249–5,094)	0,0046
ITS	12,0 (95% ДІ: 11–13) 6,873 (95% ДІ: 4,558–15,612)	13,0 (95% ДІ: 12–14) 8,888 (95% ДІ: 4,681–10,657)	0,0001

Примітка: * – пермутаційний тест для показників PL, TS, ITS.

регенерації були зафіксовані у III групі, у якій хірургічне втручання не виконувалося. При цьому показники груп I і III статистично значущо відрізнялись ($p = 0,0027$). Високі показники у III групі можна пояснити природною динамікою відновлення нерва після тракційного ушкодження, що підтверджено електронно-мікроскопічними дослідженнями ушкоджених ділянок на 15, 30 і 60-й день після травми. Також слід відзначити низькі показники коефіцієнта варіації, отримані під час аналізу всіх наборів даних, що вказує на високу точність і надійність отриманих результатів.

Отримані результати підкреслюють важливу роль природної регенерації у відновленні функції периферичних нервів, водночас вказуючи на необхідність удосконалення хірургічних методів. Найкращі показники в групі без втручання демонструють перспективність підходів, спрямованих на мінімізацію хірургічної травматизації та створення умов, що сприяють природному відновленню нерва.

Варто зазначити, що в умовах цього експерименту порушення функції кінцівки було спричинене ізольованою травмою нерва. У клінічній практиці при травматичному ушкодженні нерва часто зачіпаються інші анатомічні структури, що значно ускладнює процес відновлення функцій кінцівки. Отже, вибір оптимальної тактики лікування травм периферичних нервів повинен бути індивідуалізованим, з урахуванням усіх аспектів конкретного випадку

Висновки

Дослідження підтвердило ефективність природної регенерації сідничного нерва після тракційної травми, показавши найкращі результати в групі без хірургічного втручання. Хірургічні методи, такі як накладання епіневральних швів і тубаж із силіконовими імплантатами, забезпечували часткове відновлення, проте їх ефективність була обмеженою.

Результати вказують на важливість індивідуалізованого підходу до лікування травм периферичних нервів,

зокрема вдосконалення хірургічних методик з використанням сучасних імплантів для стимуляції регенерації, а також застосування техніки невротизації для відновлення функції ключових м'язів при значних дефектах нервів. Такий підхід дозволить підвищити ефективність лікування і зменшити ризик інвалідизації пацієнтів.

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

Внесок авторів. Вороді М.В. — концепція і дизайн дослідження, моделювання травми сидничного нерва, інтерпретація отриманих результатів, написання тексту та редагування; Цимбалюк В.І. — концепція і дизайн дослідження, інтерпретація отриманих результатів; Петрів Т.І., Нехлопочин О.С. — інтерпретація отриманих результатів, написання тексту та редагування.

Список літератури

1. Сірко А.Г., Кирпа І.Ю. 22 уроки війни. Поранення периферичних нервів. 2022.
2. Zhao XF, Huffman LD, Hafner H, Athaiya M, Finneran MC, Kalinski AL, et al. The injured sciatic nerve atlas (iSNAT), insights into the cellular and molecular basis of neural tissue degeneration and regeneration. *Elife*. 2022;14;11:e80881. doi: 10.7554/eLife.80881. PMID: 36515985; PMCID: PMC9829412.
3. Yeoh S, Warner WS, Eli I, Mahan MA. Rapid-stretch injury to peripheral nerves: comparison of injury models. *Journal of Neurosurgery*. 2020;135(3):893–903. doi: 10.3171/2020.5.JNS193448. PMID: 33157535.
4. Byun SH, Ahn KM. Functional and electron-microscopic changes after differential traction injury in the sciatic nerve of a rat. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*. 2021;43(1):12. doi: 10.1186/s40902-021-00297-4. PMID: 33934285; PMCID: PMC8088430.
5. Kim JH, Choi YJ, Park HI, Ahn KM. The effect of FK506 (tacrolimus) loaded with collagen membrane and fibrin glue on promo-

tion of nerve regeneration in a rat sciatic nerve traction injury model. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*. 2022;44(1):14. doi: 10.1186/s40902-022-00339-5. PMID: 35384616; PMCID: PMC8986941.

6. Yu X, Zhang D, Liu C, Liu Z, Li Y, Zhao Q, Gao C, Wang Y. Micropatterned Poly(D,L-Lactide-Co-Caprolactone) Conduits With KHI-Peptide and NGF Promote Peripheral Nerve Repair After Severe Traction Injury. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:744230. doi: 10.3389/fbioe.2021.744230. PMID: 34957063; PMCID: PMC8696012.

7. Vorodi MV, Petriv TI, Nekhlouchyn OS, Tsybaliuk VI. Peripheral nerve traction injury modeling in an experiment. *International Neurological Journal*. 2024;20(5):237–242. https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.5.2024.1091.

8. Tsimbalyuk VI, Molotkovets VY, Petriv TI, Medvedev VV, Luzan BM, inventors; Bogomolets National Medical University, patent holder. A device for the “walking track test”. Patent of Ukraine No. 118157, IPC: G09B 23/28. Application No. u201701184; July 25, 2017.

9. Wang T, Ito A, Aoyama T, Nakahara R, Nakahata A, Ji X, et al. Functional evaluation outcomes correlate with histomorphometric changes in the rat sciatic nerve crush injury model: A comparison between sciatic functional index and kinematic analysis. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208985. doi: 10.1371/journal.pone.0208985. PMID: 30540822; PMCID: PMC6291147.

10. Li X, Xu H, Li C, Guan Y, Liu Y, Zhang T, et al. Biological characteristics of tissue engineered-nerve grafts enhancing peripheral nerve regeneration. *Cell Res Ther*. 2024;15(1):215. doi: 10.1186/s13287-024-03827-9. PMID: 39020413; PMCID: PMC11256578.

11. Long Q, Wu B, Yang Y, Wang S, Shen Y, Bao Q, Xu F. Nerve guidance conduit promoted peripheral nerve regeneration in rats. *Artif Organs*. 2021;45(6):616–624. doi: 10.1111/aor.13881. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33270261.

Отримано/Received 02.02.2025

Рецензовано/Revised 12.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 18.03.2025

Information about authors

Milan V. Vorodi, Neurosurgeon, Department of Restorative Neurosurgery, State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine; e-mail: milanfanmj@gmail.com, milanvorodi@yahoo.com; Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-5099-4603

Taras Petriv, PhD in Medicine, Neurosurgeon, Department of Restorative Neurosurgery, State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine; e-mail: petrivotaras@gmail.com; phone: +380 (96) 941-28-14; https://orcid.org/0000-0001-9160-8908

Oleksii S. Nekhlouchyn, PhD in Medicine, Neurosurgeon, Senior Research Fellow, Department of Spinal Pathology, Department of Restorative Neurosurgery, State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine; e-mail: AlexeyNS@gmail.com; phone: +380 (95) 033-04-48; https://orcid.org/0000-0002-1180-6881

Vitalii Tsybaliuk, MD, DSc, PhD, Professor, Neurosurgeon, President and Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: Tsyb777@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3608-9679

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

Authors' contribution. M.V. Vorodi — concept and design of the study, modeling peripheral nerve injury, interpretation of the results obtained, writing and editing the text; V.I. Tsybaliuk — concept and design of the study, interpretation of the results obtained; T.I. Petriv, O.S. Nekhlouchyn — interpretation of the results obtained, writing and editing the text.

M.V. Vorodi^{1,2}, T.I. Petriv¹, O.S. Nekhlouchyn¹, V.I. Tsybaliuk³

¹State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Sciatic nerve functional recovery after its traction injury in an experiment

Abstract. Background. Peripheral nerve injuries are an extremely urgent problem today, especially in wartime. Very high percentage of disabled wounded people does not allow them to return to usual lives; up to 80 % of those injured are unfit for further

service. Therefore, the restoration of peripheral nerves is not only a medical but also a social problem. The purpose was to study the functional restoration of the sciatic nerve after its traction injury and to determine the optimal treatment strategies. **Materials**

and methods. The study was conducted on 30 outbred male rats with an average weight of 235 ± 55 g, which were kept in standard conditions of the vivarium of the State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” in compliance with all current bioethical standards. Rats were kept under a standard 12-hour light/dark cycle and provided with free access to food and water. The experiment was completed by sacrificing the animals with an intraperitoneal injection of a lethal dose of thiopental sodium. A traction injury to the sciatic nerve was simulated. Then the animals were divided into three groups depending on the chosen method of further treatment and observation. Assessment of restoration of the sciatic nerve function was performed using a comprehensive approach, which included Walking Track Analysis with determination of the sciatic functional index. Assessment was performed on the 30th and 60th day after surgery in groups I and II, as well as on the 30th and 60th day after traction injury in group III. **Results.** The worst re-

covery of the sciatic nerve function was observed in group II, while the best regeneration results were recorded in group III, where surgical intervention was not performed. At the same time, the indicators of groups I and III were statistically significantly different ($p = 0.0027$). High indicators in group III can be explained by the natural dynamics of nerve recovery after traction injury, which is confirmed by electron microscopic studies of damaged areas on the 15th, 30th and 60th day after injury. It should also be noted that the low coefficients of variation were obtained during the analysis of all data sets, which indicates high accuracy and reliability of the results. **Conclusions.** The study confirmed the effectiveness of natural regeneration of the sciatic nerve after traction injury, showing the best results in the non-surgical group. Surgical methods, such as epineural sutures and silicone tube insertion, provided partial recovery, but their effectiveness was limited.

Keywords: peripheral nerve traction injury; model; sciatic functional index; experiment



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Для пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) і
феноменом виснаження дози при терапії леводопою

Сталево®

**надійне партнерство з
довгостроковою ефективністю***

Почніть Сталево® пацієнтам із ХП при перших
ознаках феномена виснаження дози*



**Єдина терапія леводопою, яка забезпечує
гнучкість дозування за рахунок наявності
4 взаємодоповнюючих дозувань:**

50 мг

100 мг

150 мг

200 мг



ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ. ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ У МЕДИЧНОГО ПРЕДСТАВНИКА «ОРІОН КОРПОРЕЙШН» І В ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

* Brooks DJ, Leinonen M, Kuorppamäki M, Nissinen H. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm. 2008 Jun;115(6):843-9.

**ORION
PHARMA**

ОРІОН КОРПОРЕЙШН
Оріонітіє, 1
02200 Еспоо, Фінляндія
Тел.: +358 10 426 1
Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com

ТОВ «Оріон Фарма Юкрейн»
03067, Київ, проспект Берестейський, 53, офіс 101
Тел.: + 380 44 230 4721
Факс: + 380 44 230 4722
email: office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua



Сталево®
(леводопа, карбидопа та ентакапон) таблетки
Довгострокова ефективність

Р.Н.: UA/17944/01/01, UA/17944/01/02, UA/17944/01/03, UA/17944/01/04

Фармакотерапія хвороби Паркінсона: нові можливості та перспективи

Хвороба Паркінсона (ХП) є другим найбільш поширеним нейродегенеративним захворюванням у всьому світі після хвороби Альцгеймера. В її основі лежить дегенерація дофамінергічних нейронів чорної субстанції і зниження рівня дофаміну в базальних гангліях. Крім цього, в патогенезі захворювання мають значення відносний надлишок ацетилхоліну і глутамату, а також недостатній синтез норадреналіну і серотоніну.

Золотим стандартом сучасного симптоматичного лікування ХП є препарати, що містять леводопу, які призначаються для зменшення дефіциту дофаміну в базальних гангліях. Однак стабільний ефект леводопи зберігається лише протягом 4–6 років. У подальшому у хворих розвиваються типові ускладнення леводопатерапії, як-от добові флюктуації симптомів, дискінезії, феномен «виснаження» разової дози. В основі цих ускладнень лежить прогресування захворювання.

Трикомпонентний препарат, що містить леводопу, карбідопу та ентакапон (Сталево, «Оріон Фарма»), є не тільки зручною формою, яка значно підвищує комплаєнтність хворих, але і препаратом, який більш значимо поліпшує об'єктивні моторні показники за шкалою UPDRS та сприяє редукції флюктуацій, які виникли в процесі леводопатерапії.

14 березня 2025 року за підтримки Української асоціації медичної освіти відбувся майстер-клас «Складний пацієнт з хворобою Паркінсона. Сучасні рекомендації», у рамках якого розглядалися біохімічно-фармакологічні аспекти ХП, фармакотерапія на ранній стадії та на стадії розвитку рухових ускладнень.

З доповіддю «Біохімічно-фармакологічний аспект хвороби Паркінсона та фармакотерапія на ранній стадії» виступив Саноцький Янош Євгенович (Львівський регіональний центр рухових розладів, голова Українського товариства рухових розладів).

Хвороба Паркінсона — це хронічне прогресуюче захворювання головного мозку, яке переважно пов'язане з дегенерацією дофамінергічних нейронів чорної субстанції, а також нейронів вентральної покритишки, де починаються дофамінергічні проєктивні шляхи, які йдуть, зокрема, до стріатума та лімбічної системи. Через це виникають моторні симптоми ХП — м'язова ригідність, гіпокінезія, тремор та поструральна нестійкість. Але є й

інші, так звані немоторні симптоми. При дегенерації блакитного ядра, яке виробляє норадреналін, розвивається вегетативна дисфункція, зокрема ортостатична гіпотензія; при залученні в неродегенеративний процес ядер шва (серотонінергічні нейрони) — депресія, ядра Мейнерта (холінергічні нейрони) — порушення когнітивних функцій.

До катехоламінів, кількість яких зменшується при ХП, відносять дофамін, норадреналін та адреналін. Дофамін відповідальний за мотивацію, різноманітні поведінкові патерни, норадреналін регулює циркадні ритми сну/неспанья, увагу, харчову поведінку. Гістамін має вазодилаторну дію та є нейромедіатором центральної нервової системи; серотонін відіграє важливу роль у регуляції настрою, сну, апетиту, сексуальної поведінки. Усі ці медіатори синтезуються не тільки в ЦНС, але і в клітинах всього організму.

Попередником дофаміну, норадреналіну й адреналіну є амінокислота тирозин, серотоніну — триптофан, гістаміну — гістидин. Утворення цих нейротрансмітерів відбувається практично одним шляхом. Спочатку йде гідроксилювання і L-тирозин під впливом ферменту тирозингідроксилази перетворюється в L-ДОФА (L-діоксифенілаланін). Потім виникає процес декарбоксілювання з відщепленням карбоксильної групи та утворенням дофаміну. Із дофаміну за участю дофамін-β-карбоксилази синтезується норадреналін, а із нього — адреналін шляхом дії фенілетаноламін-N-метилтрансферази.

У шлунково-кишковому тракті та в крові (тобто «на периферії» щодо головного мозку) леводопи метаболізується ферментами ДОФА-декарбоксілазою (ДДК) та катехол-О-метилтрансферазою (КОМТ) до дофаміну, який не може подолати гематоенцефалічний бар'єр і спричиняє низку небажаних подій, та 3-О-метилдопи, яка може конкурувати з леводопою в процесі транспортування через гематоенцефалічний бар'єр. Ці ферменти є основними чинниками, які визначають надходження леводопи до мозку після її всмоктування з травного тракту. Якщо вони працюють без перешкод, близько 1 % будь-якої дози леводопи може бути транспортовано до мозку. Потрапивши до мозку, леводопи перетворюється на дофамін за допомогою ДДК, що й забезпечує

очікувану клінічну відповідь. Утім, після втрати високоафінної реабсорбції в пресинаптичних терміналях через прогресуючу нігростріарну дегенерацію, тривалість ефекту дофаміну обмежується дією моноаміноксидази В (МАО-В) на рівні синапсу.

Рівень активності ферментів на периферії зумовлює кількість леводопи, яка досягає головного мозку. Ферментативне перетворення леводопи на дофамін у мозку пацієнта визначає ступінь терапевтичного ефекту, а розпад дофаміну під дією ферментів у мозку — його тривалість. Тобто мішені для блокування ферментів — це ДДК та КОМТ на периферії, МАО-В — у центральній нервовій системі.

Інгібіторами ДОФА-декарбоксилази є карбідопа та бензеразид, моноаміноксидази В — селегілін, разагілін, сафінамід, катехол-О-метилтрансферази — ентакапон, опікапон, толкапон.

Інгібітори ДДК — карбідопа та бензеразид уможливили застосування менших доз леводопи, що сприяє зменшенню тяжкості побічних ефектів, зумовлених периферичною нервовою системою (нудота, блювання та розлади травлення), а також підвищенню її клінічної ефективності завдяки збільшенню концентрації в плазмі та кількості препарату, що проникає до головного мозку пацієнта.

Інгібітори МАО були введені в клінічну практику після інгібіторів ДДК. Вони інгібують фермент моноаміноксидазу, що дозволяє пролонгувати ефекти синаптичного дофаміну. Першим у клінічну практику був введений селегілін, потім разагілін. І селегілін, і разагілін широко використовують як у монотерапії, так і у поєднанні з леводопою для подовження тривалості її ефекту в пацієнтів з off-періодами («вимкнення»).

Інгібітори КОМТ не надають безпосереднього протипаркінсонічного ефекту і були синтезовані як адитивні (щодо леводопи) засоби для боротьби з ускладненнями при тривалій терапії леводопою. Їх використання сприяє стабілізації концентрації леводопи в крові і головному мозку.

Інгібітор КОМТ толкапон у силу своєї здатності проникати через гематоенцефалічний бар'єр чинить периферичну і центральну дію. Однак, незважаючи на це, толкапон має досить виражену гепатотоксичність, у зв'язку з чим його застосування в Європі було заборонено. Інший інгібітор КОМТ — ентакапон має лише периферичну дію, справляє позитивний вплив на моторні флюктуації, особливо при «виснаженні» дози леводопи. Комбінована форма леводопи (Сталево), що містить леводопу, карбідопу і ентакапон, полегшує боротьбу з леводопа-індукованими флюктуаціями при ХП. Є дані, що раннє призначення цієї комбінації здатне запобігати ускладненням терапії леводопою або відстрочувати їх настання.

Коли внаслідок дії карбідопи та бензеразиду пригнічується периферичний декарбоксилазний шлях, роль КОМТ у метаболізмі леводопи збільшується. При наявності вищезгаданих інгібіторів декарбоксилази леводопа шунтується в шлях КОМТ і утворення 3-О-метилдопи збільшується, що при всмоктуванні з

кишечника посилює конкуренцію з леводопою, і наслідком цього є зменшення кількості леводопи, що потрапляє в кров.

Слід відмітити, що відносно пізня поява інгібіторів КОМТ у паркінсологічному терапевтичному арсеналі відобразилась і в позиціонуванні цих препаратів в актуальній парадигмі лікування ХП. Тоді як периферичні інгібітори декарбоксилази наявні в усіх препаратах леводопи і використовуються на ранніх або пізніх стадіях ХП, інгібітори МАО-В призначаються як монотерапія на ранніх стадіях лікування і для посилення дії леводопи, інгібітори КОМТ зарезервовані для використання лише на відносно пізніх стадіях захворювання.

Зважаючи, з одного боку, на важливість КОМТ у метаболізмі леводопи, а з іншого — на прагнення максимального поліпшення ефективності і переносимості леводопи шляхом зменшення коливань її концентрації в плазмі крові та головному мозку, слід переглянути доцільність поєднання інгібіторів декарбоксилази і КОМТ на початку лікування ХП препаратами леводопи.

На сьогодні не було проведено жодного дослідження щодо часу початку ранньої фармакотерапії ХП. Також немає жодних підтверджень протективної чи хворобомодифікуючої дії наявних протипаркінсонічних препаратів. Тому при призначенні лікування слід використовувати індивідуальний підхід до кожного пацієнта. При прийнятті рішення про старт фармакотерапії в будь-якому випадку слід брати до уваги вік пацієнта, вираженість симптомів, підтримку на відповідному рівні професійної діяльності, самостійність у сімейному та суспільному житті.

Як медикаментозна терапія ХП на ранній стадії захворювання призначаються леводопа, або дофамінові агоністи, або інгібітори МАО-В. Амантадин та холінолітики не рекомендовані для ранньої стадії ХП ні як монотерапія, ні у складі комбінованого лікування. При виборі різних класів речовин для початкової терапії слід керуватися ефективністю препаратів, їх побічними ефектами й індивідуальними перевагами самого пацієнта. Леводопа й інгібітори МАО-В мають кращий профіль безпеки при їх призначенні пацієнтам старшого віку, ніж дофамінові агоністи. У біологічно молодших пацієнтів перевага віддається інгібіторам МАО-В або дофаміновим агоністам. Леводопу застосовують при вираженості симптомів ХП, необхідності швидкого терапевтичного ефекту, мультиморбідності, наявних або очікуваних побічних ефектах інших груп препаратів, а також при можливій кращій індивідуальній переносимості.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка А., 31 рік, ХП протягом 2 років, у родинному анамнезі є узалежнення, приймала селегілін 5 мг 2 рази на день. При огляді — лівобічний тремор спокою, виражена ригідність і тремтіння в лівій руці, постуральні симптоми, зміна ходи.

Як додаткова терапія до селегіліну була призначена леводопа/карбідопа, а не дофаміновий агоніст,

з огляду на родинний анамнез. Пацієнтка добре зреагувала на зміну лікування і вже протягом 4 років відчуває себе задовільно як у професійній діяльності, так і у сімейному житті.

Клінічний випадок 2. Пацієнт Б., 70 років, страждає на ХП протягом 9 років, є феномен «виснаження» дози, ранішня скутість, vivid dreams (яскраві сновидіння), ознаки нейрокогнітивного дефіциту. Приймає леводопу/карбидопу — 250/25 мг 5 разів на добу, клозапін — 25 мг на ніч.

При огляді — брадикінезія верхніх кінцівок, дистонічне положення голови, зменшення амплітуди та швидкості рухів, є загроза виникнення психотичних порушень. Було прийнято рішення зменшити дозу леводопи/карбидопи до 3/4, але приймати її не 5, а 6 разів, клозапін 25 мг — на ніч. Ця терапія виявилася ефективною та безпечною.

Доктор медичних наук, професор кафедри медичної психології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, керівник центру експертної неврології ММ «Добробут» Тетяна Миколаївна Слободін виступила з доповіддю «Лікування хвороби Паркінсона на стадії розвитку рухових ускладнень».

Хвороба Паркінсона починається з продромального періоду, який дуже рідко діагностується. Тільки потім з'ясовується, що задовго до появи рухових ознак пацієнта турбували запори, депресія, зниження нюху, тривога, підвищена денна сонливість. Тобто, як правило, невролог контактує з пацієнтом, коли з'являються порушення рухів — брадикінезія, ригідність або тремор. На цій стадії (early-stage ХП) пацієнти відчувають хороший, постійний протягом дня ефект від протипаркінсонічної терапії, зокрема леводопи-терапії. Не дарма ця стадія вважається «медовим періодом» ХП. Однак з часом кількість нейронів у чорній субстанції зменшується, знижується їх буферна функція, починають відчуватись коливання концентрації леводопи в плазмі і її ефект триває менший час після дози, що приймалась. Унаслідок цього виникають моторні флюктуації та дискінезії (mid-stage ХП). З приєднанням немоторних симптомів в періоди, коли концентрація леводопи в плазмі падає, виникають тривога, депресія, болі м'язів, відчуття жару. При подальшому прогресуванні ХП пацієнт може вступати в стадію (late-stage ХП), коли до моторних симптомів приєднуються такі немоторні ознаки захворювання, як когнітивні зміни аж до деменції, ортостатична гіпотензія, вегетативні розлади, які ще більш порушують функціонування пацієнта.

Ініціальна симптоматична терапія ХП включає три препарати з рівнем доказовості А: леводопу, агоністи дофамінових рецепторів та інгібітори МАО-В. Рівень доказовості В мають амантадини й холінолітики, що характеризуються обмеженими перевагами та несприятливим профілем безпеки, тому їх використовують виключно за показаннями як засоби додаткової терапії.

При зверненні хворого молодого віку без когнітивних порушень та з незначним руховим дефіцитом лікування розпочинають без леводопи, а саме з дофаміно-

вих агоністів або інгібіторів МАО-В. У процесі терапії можна збільшувати дози препаратів, комбінувати їх, але рано чи пізно будь-якому пацієнтові з ХП лікар має призначити леводопу. Її можна додати до вже наявної терапії або ж застосовувати як ініціальну. Наприклад, в осіб із вираженим руховим дефіцитом, постуральними та когнітивними порушеннями лікування необхідно починати виключно з леводопи. З іншого боку, утримуючи хворого на малих дозах леводопи, лікар дуже швидко може додати дофамінові агоністи або інгібітори МАО-В, якщо до них немає протипоказань, урахувуючи вищезгадані прояви.

Однак агоністи дофамінових рецепторів менш ефективні порівняно з леводопою та чинять більшу кількість побічних ефектів — ортостатичну гіпотензію, психози, гіперсомнію, набряки ніг. Агоністи дофамінових рецепторів не гальмують прогресування захворювання та не знижують ризик рухових ускладнень при прогресуванні ХП. Це черговий раз підтверджує доцільність ініціації лікування леводопою для пацієнтів усіх категорій, коли цього потребує дефіцит рухової активності. Відстрочене її призначення доцільно тільки у пацієнтів молодого віку з великим ризиком виникнення рухових дискінезій.

В американських публікаціях 2019 року повідомляється про так звану леводопофобію деяких лікарів і пацієнтів, яка обумовлена страхом нейротоксичності препарату, виникненням рухових флюктуацій, надією, що агоністи дофамінових рецепторів є нейропротекторами, відсутністю інформації про їх тяжкі побічні ефекти. Тому пацієнтам необхідно пояснювати, що відстрочене призначення леводопи, коли цього потребує ступінь рухових порушень, абсолютно не виправдано та може погіршити якість життя на роки. В осіб, які почали отримувати леводопу пізніше, рухові ускладнення з'являються раніше після початку її приймання. Отже, чим раніше призначено леводопу, тим довший час відповіді на препарат та триваліший період із задовільною якістю життя до виникнення рухових флюктуацій.

Леводопи не прискорює прогресування ХП. Це було підтверджено у дослідженні V.M. Constant et al. (2019). У цьому дослідженні були набрані дві групи: 1-ша починала лікування з леводопи, у 2-й відстрочили лікування леводопою на 40 тижнів. При цьому не виявлено суттєвих відмінностей у руховій активності, когнітивних функціях, рівні депресії, якості життя до 80-го тижня. Крім того, не виявлено істотних відмінностей у переважанні дискінезій або рухових флюктуацій до 80-го тижня. Автори дослідження зробили висновок, що леводопи не сприяє прогресуванню, але і не сповільнює ХП.

У низці досліджень показано, що високі добові дози леводопи, вищі, ніж потребує ступінь рухового дефіциту, служать фактором ризику дискінезій. Так, результати дослідження ELLDOPA продемонстрували, що у пацієнтів, які отримували леводопу в добовій дозі 150 мг, до кінця 40-тижневого періоду дослідження дискінезії розвинулися в 3 % випадків (як і у групі плацебо), тоді

як при прийомі 600 мг/добу — в 16 %. Тому слід призначати найменшу, але ефективну для даного пацієнта дозу леводопи.

У сучасних рекомендаціях повідомляється, що клініцист повинен проінформувати пацієнта з ранньою стадією ХП про переваги ініціальної терапії леводопою щодо дії на моторні симптоми порівняно з призначенням інгібіторів МАО-В (рівень В). Клініцист може призначати МАО-В як ініціальну терапію для лікування легких моторних симптомів у пацієнтів з ранньою стадією ХП (рівень С).

Крім того, необхідно проінформувати пацієнта з ранньою стадією ХП про очікувані ризики ініціальної терапії леводопою, агоністами дофамінових рецепторів та інгібіторів МАО-В, обраної пацієнтом залежно від його індивідуальних особливостей (рівень В). Клініцист може порадити окремим пацієнтам молодше від 60 років, що знаходяться в групі високого ризику розвитку дискінезій, розпочати терапію з прямих агоністів дофамінових рецепторів (рівень С). Клініцист не повинен призначати агоністи дофамінових рецепторів пацієнтам з груп високого ризику розвитку ускладнень, що включають вік старше 70 років, з анамнезом компульсивних розладів, наявними когнітивними порушеннями, нападами денної сонливості або галюцинаціями (рівень В).

При ініціальному призначенні препаратів леводопи треба починати з леводопи безпосереднього, а не контрольованого виділення і не леводопи/карбідопи/ентакапону пацієнтам з ранньою стадією ХП (рівень В). Необхідно призначати найменшу ефективну дозу, що дає адекватний результат, для мінімізації ризику дискінезій та побічних явищ (рівень В). Клініцист повинен систематично моніторувати пацієнтів, що приймають леводопу, на наявність дискінезій, моторних флюктуацій, компульсивних розладів, нападів денної сонливості, постуральної гіпотензії, нудоти, галюцинацій для корегування дози (рівень В).

На пізніх стадіях захворювання клініцист повинен проінформувати пацієнта, що прийом їжі з леводопою може вплинути на її всмоктування, що не має такого значення на початкових стадіях ХП (рівень В).

Що стосується призначення агоністів дофамінових рецепторів, то багато досліджень показують, що їх призначення як ініціальної терапії не покращує результати у довготривалій перспективі, але дозволяє відстрочити призначення леводопи пацієнтам. Агоністи дофамінових рецепторів менш ефективні, ніж леводопа, але мають більше побічних ефектів: ортостатична гіпотензія, психози, гіперсомнія, sleep attacks, набряки ніг. Найбільш небезпечними їх проявами також є патологічний гамблінг, компульсивний прийом їжі, компульсивний шопінг та гіперсексуальність.

При відміні агоністів дофамінових рецепторів виникає синдром відміни, який клінічно проявляється тривогою, депресією, панічними атаками, ажитацією, дисфорією, інсомнією, дратівливістю, стомлюваністю, запамороченням, генералізованим болем, нудотою. Більше ніж 20 % пацієнтів, що приймають ці препарати, не можуть відмовитися від них або зменшити дозу.

Усе це призвело до появи нової фобії — фобії дофа-агоністів.

Тому клініцист повинен проінформувати пацієнта або його помічників про важливі побічні явища, які можуть виникнути при прийомі агоністів дофамінових рецепторів, перед їх призначенням, зокрема про компульсивні розлади, напади денної сонливості, нудоту, постуральну гіпотензію та галюцинації (рівень В). Необхідно скринувати пацієнтів на предмет когнітивних порушень, нападів сонливості та інших побічних явищ перед їх призначенням та в процесі прийому агоністів (рівень В). Для визначення основних побічних явищ агоністів дофамінових рецепторів клініцист може використовувати валідовані шкали (рівень С).

Клініцист повинен оцінити індивідуальні переваги певних форм, дозових режимів та цінової політики призначених агоністів дофамінових рецепторів (рівень В). Необхідно призначати найменші дози, що забезпечують адекватний ефект (рівень В). При виникненні значних побічних явищ, що включають компульсивні розлади, напади денної сонливості та інші симптоми, клініцист повинен рекомендувати знизити дозу або відмінити ці препарати (рівень В). Після відміни агоністів дофамінових рецепторів клініцист повинен моніторувати стан пацієнта на випадок синдрому відміни і при необхідності поступово титрувати дозу для мінімізації симптомів.

Основними принципами лікування ХП є лікування рухових порушень, запобігання руховим ускладненням (флюктуації та дискінезії) та їх контроль, лікування немоторних проявів та запобігання прогресуванню захворювання. При початковому виборі протипаркінсонічних препаратів необхідно визначити вік та стать хворого (погляд на перспективу), коморбідність (емоційні та когнітивні порушення), відносну ефективність препарату, можливі побічні ефекти та переваги для пацієнта.

Лікування пацієнтів похилого віку має свої особливості, що обумовлено пізнішими і слабшими флюктуаціями, коротшим періодом майбутнього життя, гіршою переносимістю комбінації препаратів, високим ризиком психотичних ускладнень у відповідь на призначення протипаркінсонічних препаратів. Такі пацієнти на ранніх стадіях ХП повинні використовувати леводопу. При виникненні рухових флюктуацій рекомендовано до леводопи додати агоністи дофамінових рецепторів, разагілін, зонізамід або перейти на леводопу/карбідопу/ентакапон.

Лікування моторних флюктуацій

Період «виснаження» ефекту дози та «вимкнення», які отримали назву моторних флюктуацій (off-період), є одними із найпоширеніших ускладнень за тривалого лікування пацієнтів із ХП. Важливість цього феномену зумовлює те, що він чинить значущий негативний вплив на якість життя майже всіх пацієнтів із ХП. Попри те, що цей період пов'язаний із пізніми стадіями захворювання, часто він проявляється набагато раніше, ніж прийнято вважати, оскільки нерідко недооцінюється та недостатньо лікується.

Класичне пояснення феномену «виснаження» дози полягає в тому, що на початкових етапах ХП дофамінергічні нейрони, які збереглися, поглинають і накопичують леводопа/дофамін. Цей «резервуар» захищає стріатум від коливань рівня леводопи, що виникають внаслідок короткого періоду напіврозпаду препарату в плазмі, і сприяє терапевтичній відповіді, яка триває довше, ніж можна було б очікувати. Кількість дофамінергічних терміналів у міру прогресування ХП зменшується і така «буферна ємність» втрачається. Терапевтична відповідь на леводопу стає коротшою, відображаючи коливання її рівнів у плазмі, і відбувається період «виснаження» ефекту дози. Ефект леводопи набуває пульсуючого характеру, внаслідок цього він уже не компенсує втрату тонічної стимуляції рецепторів дофаміну, спричинену дегенерацією дофамінергічних нейронів нігостріарного шляху. У відповідь на таку «пульсацію» функціонування базальних гангліїв стає більш «аномальним», і це може не тільки погіршити ознаки off-періоду («вимкнення»), а й призвести до розвитку дискінезій.

При «виснаженні» дози препарату (wearing off) лікувальна стратегія передбачає підвищення прихильності до лікування, точний час прийому препаратів, контроль прийому їжі без білка, при довгих offs між дозами — частіше дозування леводопи та терапію порятунку. Як додаткову терапію можливо розглянути агоністи дофамінових рецепторів; інгібітори MAO-B, які добре переносяться, однак можуть посилювати побічні явища леводопи, зокрема дискінезії; інгібітори КОМТ (ентакапон), який потенціює дію леводопи; зонізамід 25 мг (off label), що зменшує wearing off без підсилення дискінезій.

Однією з можливостей продовження ефекту леводопи є перехід з леводопи на трикомпонентний препарат леводопи (Сталево, «Оріон Фарма»), що містить у своєму складі леводопу, інгібітор ДОФА-декарбоксилази — карбидопа та інгібітор КОМТ — ентакапон.

Особливістю трикомпонентного препарату леводопи/карбидопа/ентакапон є його здатність запобігати глибоким «провалам» концентрації леводопи, за яких виникають рухові флюктуації. Саме трикомпонентний засіб може утримати концентрацію над порогом мінімуму та дозволяє хворому зберігати активність протягом дня (Stocchi et al., 2005).

Доведено, що терапія препаратом Сталево забезпечує утримання більш рівної та стійкої концентрації леводопи у плазмі крові шляхом блокування двох ферментів, що руйнують її. Це сприяє значному поліпшенню якості життя пацієнтів.

Початок трикомпонентної терапії леводопою/інгібітором ДОФА-декарбоксилази/ентакапоном без зволікання в пацієнтів із феноменом «виснаження» забезпечує кращі показники через один рік порівняно із подвійною комбінацією леводопи/інгібітор ДОФА-декарбоксилази/плацебо (Nissinen et al., 2006).

Таким чином, прояви періоду «виснаження» ефекту дози можна зменшувати, оптимізуючи постачання леводопи та її концентрацію у плазмі. Для поліпшення

доставки леводопи до головного мозку пацієнта, компенсації втрати буферного потенціалу та прогресування захворювання, на думку Р. Jenner, доцільне призначення трикомпонентного препарату — леводопи/карбидопа/ентакапон. Його прийом надійніше забезпечує безперервне надходження леводопи до головного мозку, також досягається більш рівномірний профіль концентрації леводопи в плазмі крові, без надмірних піків або спадів.

Леводопи/карбидопа/ентакапон посилює ефективність леводопи щодо рухових флюктуацій та сприяє зменшенню ступеня й тяжкості моторних ускладнень. Додатковою перевагою такого «згладжування» концентрації леводопи та збільшення інтервалів між дозами є поліпшення прихильності до лікування.

A. Salamon et al. (2020) отримали докази переваги комбінації леводопи/карбидопа/ентакапон над поєднанням комбінації леводопи/ДОФА-декарбоксилази та окремих таблеток ентакапону, посилюючись на привабливість для пацієнтів із ХП зменшення навантаження таблетками і спрощеного режиму дозування.

Використання трикомпонентного препарату леводопи/карбидопа/ентакапон перед сном є варіантом лікування пацієнтів із ХП, які відчувають порушення сну через зниження концентрації леводопи вночі, що запобігає нічним прокиданням через акінезію.

Препарат Сталево призначають завжди, коли переходять із двокомпонентної терапії в еквівалентній дозі, якщо пацієнт потребує більшої дози, або ж застосовують у меншій (на 15–25 %), якщо потрібна та сама разова доза, але слід подовжити її дію (Koller et al., 2005; Eggert et al., 2008). Отже, Сталево — це оптимальне дозування та краща ефективність порівняно зі звичайною леводопою.

Безсумнівними перевагами даного препарату є зручність прийому (одна таблетка замість двох) і наявність чотирьох різних дозувань — Сталево 50 (50/12,5/200), Сталево 100 (100/25/200), Сталево 150 (150/37,5/200) та Сталево 200 (200/50/200).

Клінічний випадок 1. Чоловік, 55 років, керівник. Діагноз: хвороба Паркінсона, акінетико-ригідно-тремтливий варіант, 2-га стадія за Хен-Яр (у періоді on), рухові флюктуації. Тривалість захворювання понад 5 років. Протягом 3 років стан стабільний на терапії: леводопи/карбидопа 250/25 — по 1/2 таблетки 4 рази на день за 1 годину до їди; праміпексол ПД 1,5 мг вранці під час сніданку; разагілін 1 мг 1 раз на день вранці.

При огляді скарги на те, що при розумових і психо-емоційних навантаженнях є скорочення періоду «включення», ранні непередбачувані «вимкнення» за 2–2,5 години до наступного прийому дози, що змушує самотійно збільшувати разові дози леводопи до 1 таблетки вранці (робочі години). Однак на фоні прийому цілої таблетки розвиваються мимовільні рухи (дискінезії), що надають не стільки фізичний, скільки психологічний дискомфорт на роботі.

У даному випадку цілями лікування є зменшення моторних флюктуацій, відсутність спонтанних «ви-

мкнень», зменшення дози леводопи та прискорення початку її дії.

Спочатку пацієнт приймав леводопу/карбідопу 250/25 мг — 1 таблетку о 8-й годині, 1 таблетку — о 12-й, 1/2 таблетки — о 16-й і 1/2 — о 20-й годині для зменшення моторних флюктуацій та відсутності спонтанних «вимкнень», однак висока доза леводопи/карбідопи вранці та вдень призвела до появи дискінезій. Також пацієнт використовував праміпексол ПД 1,5 мг 1 раз на день та разагільн 1 мг 1 раз на день.

У зв'язку з недостатньою ефективністю лікування пацієнт був переведений на трикомпонентний препарат Сталево, що містить леводопу/карбідопу/ентакапон 150/37,5/200 — по 1 таблетці 4 рази на день. Був залишений праміпексол ПД 1,5 мг 1 раз на день та разагільн 1 мг 1 раз на день. Для боротьби з дискінезіями призначений амантадин 100 мг 2 рази на день. При поліпшенні стану амантадин 100 мг призначався 1 раз на день, а потім був відмінений.

Клінічний випадок 2. Чоловік, 65 років, не працює, має діагноз: хвороба Паркінсона, акінетико-ригідно-тремтливий варіант, стадія 2,5 за Хен-Яр (у періоді on), з початковими постуральними порушеннями, моторними флюктуаціями. Тривалість захворювання — близько 10 років. Отримувач таку терапію: леводопу/карбідопу 250/25 по 1/2 таблетки 4 рази на день за 1 годину до прийому їжі; леводопу/карбідопу пролонгованої дії 200/50 на ніч; праміпексол 0,75 мг 3 рази на день; амантадин 100 мг 2 рази на день.

Пацієнт скаржиться на відсутність «включень» удень, через що спить більшу частину дня, активний вночі після 22-ї години, коли неконтрольовано вживає їжу та проявляє надмірну сексуальну активність до 5-ї години ранку. Іноді бачить кота, якого насправді немає.

Лікування леводопу/карбідопу 200/25 мг по 1/2 таблетки 4 рази на день виявилось неадекватним для па-

цієнта (мала доза леводопи), що призвело до відсутності періодів «включення». Праміпексол 0,75 мг 3 рази на день призвів до появи імпульсивно-компульсивних розладів, а разом з амантадином 100 мг 2 рази на день — до виникнення галюцинацій.

Рекомендовано: леводопу/карбідопу 250/25 мг по 3/4 таблетки 4 рази на день; леводопу/карбідопу/ентакапон 200/50/200 — 1 раз о 22-й годині; праміпексол 0,75 мг 1 раз на день вранці, при збереженні імпульсивно-компульсивних розладів — по 0,375 мг 1 раз на день, з поступовою відміною; амантадин 100 мг 1 раз на день.

Клінічний випадок 3. Чоловік, 74 роки, не працює, з діагнозом: хвороба Паркінсона, акінетико-ригідно-тремтливий варіант, 3-тя стадія за Хен-Яр (у періоді off), моторні флюктуації (у періоді on — 3 години), дискінезії піку дози леводопи. Помірні когнітивні порушення, галюциноз (бачить людей, які перебувають у квартирі, критичне ставлення відсутнє). Тривалість захворювання — понад 15 років.

Для лікування отримує леводопу/карбідопу 250/25 мг — по 3/4 таблетки 4 рази на день за 1 годину до прийому їжі (доза збільшена пів року тому); праміпексол 0,5 мг 3 рази на день.

Скарги на те, що за 30–40 хвилин до наступної дози настають «вимкнення».

Була проведена заміна двокомпонентної терапії леводопу/карбідопу на трикомпонентний препарат леводопу/карбідопу/ентакапон (Сталево) — 150/37,5/200 мг по 1 таблетці 4 рази на день, що привело до відсутності «вимкнень». Крім того, був відмінений праміпексол і амантадин та призначений ривастигмін 1,5 мг 2 рази на день для запобігання розвитку галюцинацій.

Підготувала Тетяна Чистик ■

Місце баклофену в лікуванні спастичності

Резюме. Спастичність — це порушення сенсомоторного контролю, що виникає внаслідок пошкодження верхнього мотонейрона і проявляється переміжною або тривалою мимовільною активацією м'язів. Для боротьби зі спастичністю використовують баклофен (похідне гамма-аміномасляної кислоти) — агоніст ГАМК-В-рецепторів, основним ефектом якого є м'язова релаксація. В основі міорелаксації, викликаній баклофеном, лежить вплив переважно на спінальному рівні, який пов'язаний з пригніченням моносинаптичних і полісинаптичних рефлексів та зниженням активності гамма-мотонейронів. У статті розглядаються рандомізовані клінічні дослідження, які демонструють ефективність баклофену порівняно з плацебо та іншими міорелаксантами в зменшенні спастичності, поліпшенні активних та пасивних рухів при розсіяному склерозі, спінальних травмах, інсульті, дитячому церебральному паралічі.

Ключові слова: спастичність; інсульт; дитячий церебральний параліч; розсіяний склероз; спінальна травма; баклофен

Термін «спастичність» часто асоціюється з опором, який відчувається при пасивному розтягуванні кінцівки, а також з поняттями «тонус» і «ригідність». Сучасне визначення спастичності, яке було дано групою EU SPASM, розглядає її як порушення сенсомоторного контролю, яке виникає внаслідок пошкодження верхнього мотонейрона, що проявляється переміжною або тривалою мимовільною активацією м'язів [1].

У клінічній практиці лікаря-невролога спастичність можна віднести до одних з найбільш частих проявів таких захворювань, як інсульт, черепно-мозкова (ЧМТ) та спинномозкова травма, розсіяний склероз (РС), дитячий церебральний параліч (ДЦП) [2]. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, поширеність спастичності становить 28–38 % у пацієнтів з інсультом, 41–66 % — з РС, 13 % — з ЧМТ [3]. Симптомокомплекс спастичності, пов'язаний з ураженням центральної нервової системи (ЦНС), зустрічається більше ніж у 12 млн хворих у всьому світі [4].

Розвиток спастичності значною мірою знижує функціональну активність, збільшує інвалідизацію пацієнтів та погіршує якість їх життя. У зв'язку з цим вивчення патофізіологічних аспектів спастичності та її лікування є актуальною медичною проблемою.

Сучасна патофізіологія спастичності

З урахуванням сучасних досягнень у галузі нейрофізіології спастичність можна розглядати як результат порушення взаємодії різних супраспінальних та спінальних нейромедіаторних систем, пов'язаних з центральним пошкодженням та подальшими адаптив-

ними змінами всіх структур, що беруть участь у генератії та регуляції рухів [5]. Зміна супраспінальних та/або аферентних імпульсів від м'язів і шкірних покривів до спинного мозку призводить до зміни чутливості і функціональної активності спінальних сегментарних інтернейронів і мотонейронів. Це лежить в основі порушення їх взаємодії й здатності інтегрувати низхідні та периферичні аферентні імпульси. У результаті цього розвивається гіперактивність рефлексорних реакцій на спінальному сегментарному рівні, що призводить до розвитку спастичності та її клінічних проявів — швидкість-залежного підвищення м'язового тонусу, пов'язаного з пасивним розтягуванням м'язів, підвищенням та іррадіацією сухожильних рефлексів, флексорним спазмом [11].

Встановлено, що ключова збудлива трансмісія в ЦНС, зокрема в супраспінальних і спінальних рухових системах, здійснюється амінокислотами глутаматом і аспартатом, які виконують функції нейрональних трансмітерів в 40 % всіх синапсів головного і спинного мозку [12]. Основним інгібіторним нейромедіатором є гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), яка здійснює нейрональну трансмісію в 1/3 всіх синапсів головного і спинного мозку. Існують дані, що свідчать про важливу роль ГАМК у регуляції рухових функцій. При цьому особливістю нейротрансмітерної організації супраспінальних рухових центрів (у першу чергу базальних гангліїв і кори мозочка) є велика кількість ГАМКергічних нейронів, що здійснюють гальмівний вплив на активність спінальних інтер- і мотонейронів через інгібіторні ГАМКергічні системи, які, перемикаючись у зоровому горбі, церебральній корі та/або

рухових ядрах мезодіенцефальної ділянки та мозково-го стовбура, перебувають у складі руброспінального, вестибулоспінального і ретикулоспінального трактів [6, 7]. У спинному мозку ГАМК виконує функції інгібіторного трансмітера як на пресинаптичних рецепторах, локалізованих на терміналях аферентних проєкцій, так і на постсинаптичних рецепторах мотонейронів та інтернейронів. Ідентифіковано два типи цих рецепторів — ГАМК-А і ГАМК-В, які розрізняються як за фармакологічними характеристиками, так і за механізмами функціонування [8, 9].

ГАМК-А-рецептори — це складні макромолекулярні структури, які пов'язані з бензодіазепіновими рецепторами. Бензодіазепіни, які зв'язуються з цими рецепторами, реалізують основні ефекти — седативний, протитривожний, протисудомний, м'язової релаксації. Однак через побічні ефекти у пацієнтів зі спастичністю ці препарати мало прийнятні для зниження м'язового тону [10].

ГАМК-В-рецептори — гетеродимери, що складаються з двох субодиниць: GBR1 і GBR2. Найбільша концентрація ГАМК-В-рецепторів виявлена в міжніжковій речовині і мозочку. Активація рецепторів призводить до підвищення виходу калію з клітини, що сприяє гіперполяризації. Крім того, рецептори пов'язані з потенціалзалежними кальцієвими каналами, які залучені в процес синаптичного вивільнення нейротрансмітерів. Активація ГАМК-В-рецепторів призводить до зменшення спастичності, редукування болю, купірування лікарської залежності і зменшення тривоги [10].

Баклофен — ефективне лікування спастичності

Баклофен (похідне гамма-аміномасляної кислоти) — агоніст ГАМК-В-рецепторів, основним ефектом якого є м'язова релаксація [5]. В основі міорелаксації, викликаной баклофеном, лежить вплив переважно на спінальному рівні, який пов'язаний з пригніченням моносинаптичних і полісинаптичних рефлексів та зниженням активності гамма-мотонейронів. Баклофен діє в ділянці з'єднання рефлекторних колатералей, що зв'язують альфа-1-волокна м'язових веретен з альфа-мотонейронами та еферентну частину гамма-петлі, при пригніченні якої знижується активність апарату м'язових веретен. При цьому, на відміну від курареподобних засобів і препаратів ботулотоксину, баклофен не впливає на нервово-м'язову передачу [13–15].

Аналіз нейрохімічних механізмів дії баклофену показав, що препарат активує пресинаптичні ГАМК-В-рецептори. Це призводить до зменшення виділення збуджуючих амінокислот (глутамату й аспартату), що відіграють важливу роль у формуванні спастичної реакції [13–15].

Тому застосування баклофену є ефективним і показаним при спастичності внаслідок розсіяного склерозу, захворювань спинного мозку інфекційного, дегенеративного і травматичного генезу, інсульту, дитячому церебральному паралічі.

Ефективність баклофену в лікуванні спастичності при розсіяному склерозі

У пацієнтів з розсіяним склерозом частим симптомом є спастичність. Баклофен продемонстрував добру ефективність у лікуванні болісних згинальних і розгинальних м'язових спазмів, тонічної спастичності та гіперрефлексії. При цьому його прийом не призводить до наростання м'язової слабкості і гіпотонії.

Ефекти баклофену виявляються вже на 4–5-й день лікування. Крім розслаблення м'язів і аналгетичного ефекту, відзначається поліпшення рухових функцій, збільшення обсягу рухів у кінцівках з наростанням м'язової сили в них, а також часткове відновлення функції тазових органів.

В огляді D.T. Shakespeare et al. [17] були проаналізовані всі подвійні сліпі рандомізовані дослідження щодо ефективності та переносимості баклофену при розсіяному склерозі. У п'яти перехресних і одному паралельному дослідженні оцінювалася ефективність баклофену у дозі 60–80 мг/добу порівняно з плацебо [18]. Було показано значне поліпшення кута флексії, а також суб'єктивне поліпшення функції спастичних кінцівок у пацієнтів, які отримували тільки баклофен або його поєднання з розтягуючими вправами.

У 6 паралельних дослідженнях порівнювалася ефективність баклофену (90 мг/добу) проти тизанідину (36 мг/добу) [19]. Середні добові дози в кінці лікування становили 17,4 мг для тизанідину (2–36 мг) і 34,9 мг для баклофену (5–80 мг). Статистично значущих відмінностей між препаратами показано не було. Однак, за загальною думкою пацієнтів, лікарів та фізіотерапевтів, баклофен оцінювався як більш ефективний препарат.

Порівняльна ефективність міорелаксантів у хворих на розсіяний склероз зі спастичністю і периферичними м'язовими спазмами була розглянута в метааналізі R. Chou et al. [20] з включенням 101 рандомізованого дослідження. Було встановлено, що доведену ефективність порівняно з плацебо у пацієнтів зі спастичністю (переважно при розсіяному склерозі) мають баклофен, тизанідин і дантролен. Також показано, що ефективність баклофену і тизанідину приблизно еквівалентна, проте не було отримано достатньо даних щодо порівняльної ефективності з дантроленом. Побічні ефекти баклофену та тизанідину, як правило, були подібними, хоча тизанідин частіше спричиняв сухість у роті, а баклофен — загальну слабкість.

Баклофен у терапії спастичності при спінальних травмах

Спастичність виникає у пацієнтів зі спінальними травмами, знижуючи їх повсякденну рухову активність, а також здатність до трудової діяльності. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні у пацієнтів із травмами хребта порівнювали ефект баклофену з плацебо [21]. Дослідження включало два періоди по 14 днів. Баклофен призначали в дозі 15 мг на добу з подальшим підвищенням на 15 мг кожні 3 дні до 60–75 мг. Після терапії зниження спастичності спостерігалось у 83,3 %

пацієнтів. У 50 % хворих статистично рідше виникали судоми, а у 33,3 % знизилася тривалість клонусів.

В огляді J.J. Cragg et al. [22] аналізувався вплив перорального баклофену на неврологічний статус у пацієнтів зі спінальною травмою та оцінювалася безпека препарату протягом 52 тижнів. Було виявлено, що призначення баклофену пов'язане зі значним зменшенням спастичності та усуненням мимовільних спазмів, що сприяло кращому виконанню повсякденних дій. При цьому прийом баклофену був безпечним: він не справляв токсичної дії на показники ниркової та печінкової функції.

Крім того, при порівнянні баклофену з діазепамом, метобарбамолом, алкалоїдами беладоны/опіумом, карбамазепіном, карізопродололом, хлорзоксазоном, клоназепамом, клоноїдином, циклобензаприном, дезипраміном, атропіном та дифеноксилатом, габапентином, глікопіролатом, ібупрофеном, кеторолаком, лоразепамом, метокاربамолом, ацетамінофеном та оксibuтиніном було показано, що тільки баклофен, на відміну від наведених засобів, здатний усувати або зменшувати спастичність.

У проспективному когортному дослідженні K.A. Holtz et al. [23] з використанням реєстру SCI Pika Хансена (RHSCIR) та ретроспективного огляду медичної картки вивчалась ефективність протиспастичних препаратів у лікуванні 971 пацієнта зі спінальною травмою. Найчастіше як терапію першої лінії для боротьби зі спастичністю використовували баклофен (92 %). Також він визнаний найбільш ефективним у лікуванні спастичності при спінальній травмі, зокрема порівняно з тизанідіном і дантроленом.

Баклофен у лікуванні спастичності при інсульті

Після перенесеного інсульту у більшості хворих формування неврологічного дефіциту, а також поступовий розвиток спастичності відбувається протягом перших декількох місяців. Чим менші терміни з моменту захворювання, що викликало парез, тим більш імовірно поліпшення від лікування спастичності, запобігання формуванню контрактур і підвищення ефективності реабілітації в період максимальної пластичності центральної нервової системи.

Застосування баклофену сприяє зменшенню спастичного синдрому в уражених кінцівках, больових проявів, полегшує стан хворих, можливість догляду за ними і проведення фізіотерапевтичних процедур. У рандомізованому перехресному дослідженні Medaer [24] взяли участь 20 хворих з постінсультною спастичністю (18 — з геміплегією і 2 — з монопарезом). Середній вік пацієнтів становив 65 років. Баклофен порівнювали з плацебо і призначали в дозі 30 мг на добу. Для оцінки використовувалися Ashworth Scale, Owstry Rating Scale, Incapacity Status Scale, Clinical Global Impression Scale та інші неспецифічні шкали. Бралися до уваги екстрапірамідні, мозочкові симптоми, клонуси, можливість самостійно пересуватися, здатність до самообслуговування.

Було показано статистично значуще поліпшення показників спастичності за використовуваними шкалами при призначенні баклофену. При цьому серйозних небажаних лікарських реакцій у ході дослідження не спостерігалось. Жоден хворий з дослідження не вибув.

Ефективність баклофену при постінсультній спастичності показана у дослідженні S. Mizuno et al. [25]. У цьому дослідженні взяли участь 29 пацієнтів, які мали спастичність м'язів гомілковостопного суглоба, переважно при пасивному тильному згинанні, та клонуси стопи. Усі вони приймали 20 мг баклофену 3 рази на день протягом тижня. Автори дослідження встановили, що терапія баклофеном виявилася корисною для зменшення клонусів гомілковостопного суглоба.

Баклофен у терапії спастичності при дитячому церебральному паралічі

Терапія високого м'язового тону при дитячому церебральному паралічі становить серйозну проблему, особливо за наявності тяжкої спастичності, оскільки призначення високих доз препаратів лімітується серйозними небажаними явищами і розвитком небезпечних ускладнень.

Фармакокінетика перорального застосування баклофену у дітей з дитячим церебральним паралічем була досліджена у роботі Y. He et al. [26]. Діти (2–17 років) з ДЦП отримували пероральний баклофен, який титрували від 2,5 мг 3 рази на добу до максимально переносимої дози 20 мг 4 рази на добу. Було виявлено, що добова доза для дітей становить не більше ніж 2 мг/кг маси тіла, у пацієнтів старше 10 років можливе її підвищення до 2,5 мг/кг маси тіла дитини.

У подвійному сліпому перехресному дослідженні P.J. Milla et al. [27] оцінювалася ефективність та безпека перорального баклофену порівняно з плацебо й його вплив на інвалідність дітей з ДЦП, яка виникла внаслідок спастичності м'язів. Результати цього дослідження продемонстрували безсумнівні переваги баклофену в зниженні спастичності: значне поліпшення виконання активних і пасивних рухів кінцівок. При цьому побічні ефекти були мінімальними і швидко реагували на зменшення дози баклофену.

У подвійному сліпому перехресному пілотному дослідженні A. Scheinberg et al. [28] порівнювалася ефективність баклофену та плацебо у пацієнтів з ДЦП і вираженою спастичністю кінцівок (рівень IV або V за системою класифікації рухових функцій). Було показано, що призначення баклофену зменшує спастичність у кінцівках, що поліпшувало рухову активність порівняно з плацебо.

Загальні принципи призначення і режими дозування баклофену

Терапевтичні ефекти баклофену проявляються при застосуванні у добових дозах від 30 до 75 мг. Препарат призначають починаючи з 5 мг 3 р/добу протягом 3 днів. Кожні наступні 3 дні дозу підвищують на 5 мг у кожен з прийомів, доводячи її до терапевтичної. При не-

обхідності добову дозу можна підвищити, але не більше ніж до 100 мг/добу. Тривалість лікування коливається від 4–6 тижнів при тригеминальній невралгії та інших больових синдромах до декількох місяців і навіть років при спастичних станах унаслідок розсіяного склерозу, постінсультних ускладнень, спінальних травм. Відміна препарату повинна здійснюватися поступово, протягом 1–2 тижнів [16].

Рекомендована добова доза для дітей становить 0,75–2 мг/кг маси тіла, у пацієнтів старше 10 років можливе її підвищення до 2,5 мг/кг маси тіла дитини. Початкова доза становить 5 мг 2 р/добу з подальшим її підвищенням до терапевтичної [16].

Висновки

— Спастичність — це стан, що характеризується підвищеним м'язовим тонусом і спазмами, які виникають унаслідок порушень у центральній нервовій системі. Вона проявляється у вигляді мимовільного напруження м'язів, яке може ускладнювати рухи та суттєво погіршувати якість життя пацієнта. Зазвичай спастичність спостерігається при різних неврологічних захворюваннях, як-от інсульт, церебральний параліч, розсіяний склероз та травми спинного мозку.

— Основним інгібіторним нейромедіатором є ГАМК, яка здійснює нейрональну трансмісію в 1/3 всіх синапсів головного і спинного мозку. ГАМК зв'язується з ГАМК-В-рецепторами, що призводить до зменшення спастичності.

— Баклофен (похідне гамма-аміномасляної кислоти) — агоніст ГАМК-В-рецепторів, основним ефектом якого є м'язова релаксація. В основі викликаного баклофеном міорелаксації лежить вплив переважно на спінальному рівні, що пов'язаний з пригніченням моносинаптичних і полісинаптичних рефлексів, а також зі зниженням активності гамма-мотонейронів.

— Проведено багато досліджень, які демонструють ефективність баклофену порівняно з плацебо та іншими міорелаксантами в зменшенні спастичності, поліпшенні активних та пасивних рухів при розсіяному склерозі, спінальних травмах, інсульті, дитячому церебральному паралічі. При цьому серйозних небажаних лікарських реакцій у ході досліджень не спостерігалось.

Список літератури

1. Ferrer P.M., Iñigo H.V., Juste D.J., et al. Systematic review of the treatment of spasticity in acquired adult brain damage. *Rehabilit (Madr.)*. 2020;54(1):51-62. Doi: 10.1016/j.rh.2019.06.006.
2. Dhafir al Khudhairi, Abdulrahman Shug'a Aldin, Yousef Hamdan, Abdullah Rababah, et al. Continual infusion of intrathecal baclofen: long term effect on spasticity. *M.E.J. Anesth.*, 2010;20(6):851-855.
3. Martin A., Abogunrin S., Kurth H., Dinet J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsych Dis Treat*. 2014;10:111-22. Doi: 10.2147/NDT.S53913.
4. Meijer R., Wolswijk A., Eijdsden H.V. Prevalence, impact and treatment of spasticity in nursing home patients with central nervous system disorders: a cross-sectional study. *Disabil Rehabil*. 2017;39(4):363-71. Doi: 10.3109/09638288.2016.1146351.
5. Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. *Emergence of muscle overactivity. Muscle a. Nerve*, 2005; p. 552-570.
6. Wichman T., De Long M.R. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiol*. 1996;6:751-758.
7. Glickstein M. How are visual areas of the brain connected to motor areas for the sensory guidance movement? *Trends Neurosci*. 2000;23:613-617.
8. Davidoff R.A. Actions of antispastic drugs. In: *Spasticity. The current status of research and treatment*. Ed. M. Emre, Reinecke. USA, 1989; p. 115-124.
9. Davidoff R.A. Spinal neurotransmitters and the mode of action of antispasticity drugs. In: *The origin and treatment of spasticity*. Ed. R. Benecke, M. Emre, R.A. Davidoff. USA, 1990; p. 63-91.
10. Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. *Emergence of muscle overactivity. Muscle a. Nerve*, 2005; p. 552-570.
11. Noth J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. *J. Neurol*. 1991;238:131-139.
12. Glutamate or aspartate as a possible neurotransmitter of the cerebral cortico-fugal fibers in the monkey. *Neurology*. 1983;33:1513-1516.
13. Albright A.L., Barr M.J., Painter M.J. Infusion of intrathecal baclofen for generalized dystonia in cerebral palsy. *J. Neurosurg*. 1998;88:73-76.
14. Penn R.D. Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: 7 years of experience. *J. Neurosurg*. 1992;77:236-240.
15. Albright A.L., Gilmartin R., Swift D., Krach L.E. Long term intrathecal baclofen therapy for sever spasticity of cerebral origin. *J. Neurosurg*. 2003;98(2):291-295.
16. Баклофен. Інструкція із застосування. <https://compendium.com.ua/dec/260727/>.
17. Shakespeare D.T., Boggild M., Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2003;(4):CD001332.
18. Brar S.P., Smith M.B., Nelson L.M., Franklin G.M., Cobble N.D. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1991;72(3):186-9.
19. Pellkofer M., Paulig M. Comparative double-blind study of the effectiveness and tolerance of baclofen, tetrazepam and tizanidine in spastic movement disorders of the lower extremities. *Medizinische Klinik*. 1989;84(1):5-8.
20. Taira T., Ochiai T., Goto S., Hori T. Fifteen year experience of intrathecal baclofen treatment in Japan. *Acta. Neurochir. Suppl*. 2006;99:61-3.
21. Burke D., Gillies J., Lance J. An objective assessment of a gamma aminobutyric acid derivative in the control of spasticity. *Proceedings of the Australian Association of Neurology*. 1971;8:131-4.
22. Cragg J.J., Tong B., Jutzeler C.R., Warner F.M., Cashman N., Geisler F., Kramer L.K. A Longitudinal Study of the Neurologic Safety of Acute Baclofen Use After Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics*. 2019;16:858-867.
23. Holtz K.A., Szefer E., Noonan V.K., Kwon B.K., Mills P.B. Treatment patterns of in-patient spasticity medication use after traumatic spinal cord injury: a prospective cohort study. *Spinal Cord*. 2018;56:1176-1183. <https://doi.org/10.1038/s41393-018-0165-0>.

24. Medaer R., Hellebuyck H., Van D.B.E., et al. Treatment of spasticity due to stroke. A double-blind, cross-over trial comparing baclofen with placebo. *Acta Ther.* 1991;17:323-331.
25. Mizuno S., Takeda K., Maeshima S., Shigeru S. Effect of oral baclofen on spasticity poststroke: responders versus non-responders. *Top Stroke Rehabil.* 2018 Sep;25(6):438-444. Doi: 10.1080/10749357.2018.1474422.
26. He Y., Brunstrom-Hernandez J.E., Thio L.L., Lackey S., Gaebler-Spira D., Kuroda M.M., et al. Population pharmacokinetics of oral baclofen in pediatric patients with cerebral palsy. *J. Pediatr.* 2014 May;164(5):1181-1188.e8. Doi: 10.1016/j.jpeds.
27. Milla P.J., Jackson A.D. A controlled trial of baclofen in children with cerebral palsy. *J. Int. Med. Res.* 1977;5(6):398-404. Doi: 10.1177/030006057300100203.
28. Scheinberg A., Hall K., Lam L.T., O'Flaherty S. Oral baclofen in children with cerebral palsy: a double-blind cross-over pilot study. *J. Paediatr Child Health.* 2006 Nov;42(11):715-20. doi: 10.1111/j.1440-1754.2006.00957.x.

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

The role of baclofen in the treatment of spasticity

Abstract. Spasticity is a disorder of sensorimotor control resulting from damage to the upper motor neuron and manifested by intermittent or sustained involuntary activation of muscles. To combat spasticity, baclofen (a derivative of gamma-aminobutyric acid) is used — an agonist of GABA-B receptors, the main effect of which is muscle relaxation. The basis of the myorelaxation caused by baclofen is the effect mainly at the spinal level, which is associated with the inhibition of monosynaptic and poly-

synaptic reflexes and a decrease in the activity of gamma motor neurons. The article reviews randomized clinical trials that demonstrate the effectiveness of baclofen compared to placebo and other muscle relaxants in reducing spasticity, improving active and passive movements in multiple sclerosis, spinal injuries, stroke, and cerebral palsy.

Keywords: spasticity; stroke; cerebral palsy; multiple sclerosis; spinal cord injury; baclofen

УДК 616.718.42-001.5-089.166-053.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1166>

Сіделковський О.Л., Гасюк Т.В., Прилепський Д.І.
Клініка сучасної неврології «Аксімед», м. Київ, Україна

Госпітальні переломи шийки стегнової кістки у хворих старшої вікової групи з коморбідною неврологічною патологією

Резюме. Ризики виникнення перелому у вертлюговій ділянці стегнової кістки у період перебування пацієнтів старшої вікової групи на стаціонарному лікуванні корелюють з такими під час амбулаторного чи домашнього спостереження. Пацієнти неврологічного профілю мають значну схильність до травмування. Щорічно в усьому світі реєструється близько 1 700 000 випадків переломів проксимального відділу стегнової кістки, а ризик виникнення перелому у вертлюговій ділянці протягом життя у чоловіків становить 6 %, у жінок сягає 18 %. Смертність протягом першого року після травми при консервативному лікуванні досягає 56,3 %. Переломи головки стегнової кістки прийнято систематизувати за класифікацією переломів і вивихів АО. Наші статистичні дані за майже двадцятирічний період практичної діяльності дозволяють проаналізувати найбільш часті причини госпітальних переломів шийки стегнової кістки, серед яких можна виділити насамперед недостатній контроль рухових, постуральних й координаторних порушень з боку молодшого медичного персоналу, який забезпечує професійний догляд за хворим. Найбільш об'єктивна шкала для оцінки ризику падіння — це шкала падіння Морса. У статті наведено клінічний випадок госпітального перелому шийки стегнової кістки у хворого старшої вікової групи з коморбідною неврологічною патологією. З метою зменшення ризику падіння хворих в умовах медичного закладу з непередбачуваним результатом рекомендуємо такі профілактичні заходи: обов'язкове тестування кожного пацієнта на ризик можливого падіння; при середньому і високому рівні ризику падіння — забезпечення хворого індивідуальним постом молодшого медичного персоналу; облаштування приміщень медичного закладу всіма необхідними технічними засобами для безпечного перебування пацієнта; у разі падіння хворого — негайне виконання клінічного протоколу із залученням відповідних служб.

Ключові слова: госпітальні переломи у вертлюговій ділянці стегнової кістки; переломи шийки стегнової кістки; коморбідна патологія; реабілітація; пацієнти старшої вікової групи; ризик падіння; шкала падіння Морса

Переломи проксимального відділу стегнової кістки — одна з найбільш складних проблем клінічної медицини. Цей вид травматичного ушкодження нерідко зводить нанівець всі зусилля медичного персоналу, які були спрямовані на компенсацію або лікування основного захворювання.

На жаль, ризики виникнення перелому у вертлюговій ділянці стегнової кістки в період перебування пацієнтів

старшої вікової групи на стаціонарному лікуванні певним чином корелюють з такими під час амбулаторного чи домашнього спостереження.

Відомо, що пацієнти неврологічного профілю мають значну схильність до травмування через часті моторні, координаторні, сенсорні й когнітивні порушення, а недостатній контроль з боку медичного персоналу суттєво збільшує ризик падіння хворих.

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

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

Для кореспонденції: Сіделковський Олександр Леонідович, професор, доктор юридичних наук, кандидат медичних наук, невролог вищої кваліфікаційної категорії, директор Клініки сучасної неврології «Аксімед», вул. Ованеса Туманяна, 3, м. Київ, 02002, Україна; e-mail: boss@aksimed.ua

For correspondence: Oleksii Sidelkovskiy, Professor, Doctor of Law Sciences, PhD in Medicine, Neurologist of the Highest Qualification Category, Director of the Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Hovhannes Tumanyan st., 3, Kyiv, 02002, Ukraine; e-mail: boss@aksimed.ua

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

Наш двадцятирічний досвід стаціонарної й амбулаторної практики свідчить про вкрай актуальне питання інтеграції у практичну діяльність медичного персоналу комплексних профілактичних заходів превенції раптового падіння пацієнтів з непередбачуваними наслідками.

Щорічно в усьому світі реєструється близько 1 700 000 випадків переломів проксимального відділу стегнової кістки, а ризик виникнення перелому у вертлюговій ділянці протягом життя у чоловіків становить 6 %, у жінок сягає 18 %.

Зазначимо, що переломи проксимального відділу стегнової кістки поділяють на низькоенергетичні та високоенергетичні.

Низькоенергетичні ушкодження виникають при незначній травмі (наприклад, падіння з висоти власного зросту). Причиною таких переломів може бути зниження кількості кісткової тканини чи зміна її якості, зокрема при остеопорозі, метастатичних ураженнях кісткової тканини, що супроводжуються порушенням мікроархітектури трабекул, накопиченням їх мікропереломів, збільшенням порозності кортикального шару кістки. Слід підкреслити, що низькоенергетичні ушкодження кістки в основному виникають у пацієнтів віком понад 60 років.

Високоенергетичні переломи проксимального відділу стегнової кістки виникають унаслідок передачі тканинам великої кількості кінетичної енергії, що призводить до значного ушкодження м'яких тканин та кістки; такий тип переломів найчастіше зустрічається у пацієнтів молодого віку внаслідок перенесених механічних травм.

Відомо, протягом перших трьох місяців після перелому шийки стегнової кістки смертність досягає 5,75 % у жінок та 7,95 % у чоловіків. За даними зарубіжних авторів, смертність протягом першого року після травми при консервативному лікуванні досягає 56,3 %.

Переломи головки стегнової кістки прийнято систематизувати за класифікацією переломів і вивихів АО, тобто за уніфікованою міждисциплінарною клінічною класифікацією переломів та вивихів кісток у дорослих та дітей, запропонованою та затвердженою асоціаціями ортопедів-травматологів (AO Trauma International Board and the Orthopaedic Trauma Association, The International Comprehensive Classification of Fractures and Dislocations Committee).

Згідно з цією класифікацією всі кістки скелета отримують цифрову позначку. У довгих трубчастих кістках виділяють три сегменти:

- проксимальний (1);
- діафізарний (2);
- дистальний (3).

Переломи кісточок включені в окремий сегмент. Ушкодження кожного сегмента кістки ділять на три типи, а переломи проксимального та дистального сегментів відповідно поділяють:

- на навколосуглобові (А);
- внутрішньосуглобові часткові (В);
- внутрішньосуглобові повні (С).

Як правило, морфологія та тип перелому залежать від положення стегна в момент травми.

Відомо, що, за даними європейського протоколу, тривалість передопераційного періоду у хворих із переломом проксимального відділу стегнової кістки повинна бути мінімізована (найбільш оптимально — 6–8 годин з моменту надходження до стаціонару у пацієнтів з давністю травми менше ніж 24 години) і не повинна перевищувати 48 годин.

Проведення пацієнтам оперативного втручання в максимально короткі терміни з моменту надходження до стаціонару після повноцінної їх підготовки дозволяє мінімізувати частоту тромбоемболічних, гіпостатичних, дихальних та кардіальних ускладнень.

Будь-яка затримка хірургічного лікування веде до погіршення соматичного стану пацієнта та підвищує ризик виникнення інтра- та післяопераційних ускладнень, рівень лікарняної смертності та смертності протягом першого року після травми.

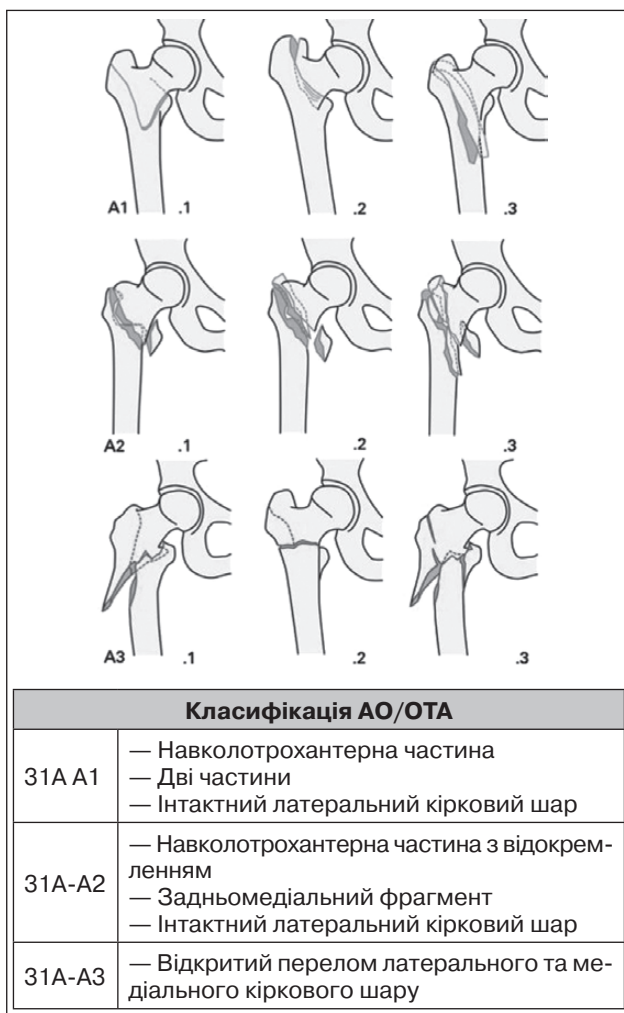


Рисунок 1. Класифікація переломів головки стегнової кістки за АО. Джерело: Shi-Min Chang et al. A sophisticated fracture classification system of the proximal femur trochanteric region (AO/OTA-31A) based on 3D-CT images. Front Surg. 2022 Aug 31;9. doi: 10.3389/fsurg.2022.919225

Шкала падіння Морса
Шкала первинної оцінки ризику падіння

Пацієнт _____ Палата № _____
Дата обстеження « ____ » _____ 202__ р. Номер обстеження _____

Категорії	Варіант відповідей	Оцінка
Падіння в анамнезі протягом останніх 3 місяців	Ні (0) Так (25) Дата падіння / __/____ 20 __/	
Супутні захворювання (≥ 1 захворювання в анамнезі)	Ні (0) Так (15)	
Допоміжний засіб для переміщення	Ліжковий режим/допомога медсестри (0) Використання милиць/палиці/ходунків (15) Хапання за меблі під час ходьби (30)	
Проведення інфузійної терапії/«гепариновий замок» на в/в катетер, антикоагулянтна терапія	Є (20) Немає (0)	
Ходьба та переміщення	Норма/ліжковий режим/знерухомлений (0) Слабка ходьба (10) Порушення ходьби та переміщення (20)	
Психічний/когнітивний статус	Знає свої обмеження (0) Переоцінює свої можливості або забуває про свої обмеження (15)	
Сума балів:		
Рівень ризику	Бали	Дії
Мінімальний рівень	0	Якісний основний медичний догляд
Низький рівень	5–20	
Середній рівень	25–45	Впровадження стандартизованих втручань для профілактики падінь
Високий рівень	46+	Впровадження специфічних втручань, спрямованих на профілактику падінь

Медична сестра _____ / _____
(підпис) (прізвище, ініціали м/с)

Інструкція з використання шкали падіння Морса

Падіння в анамнезі
25 — якщо пацієнт падає вперше або були падіння протягом останніх 3 місяців, тоді ви ставите оцінку.
0 — якщо пацієнт не падав.

Супутні захворювання
15 — якщо в карті пацієнта записаний більше ніж один активний (актуальний) медичний діагноз.
0 — якщо в пацієнта встановлений лише один медичний діагноз.

Допоміжні засоби для переміщення
30 — під час ходьби пацієнт спирається на меблі для підтримки (наприклад, потребує допомоги, але не просить про неї чи не дотримується ліжкового режиму).
15 — пацієнт використовує милиці, палицю чи ходунки під час ходьби.
0 — пацієнт ходить без допоміжних засобів переміщення (навіть якщо потрібна допомога медичної сестри), або користується інвалідним візком, або перебуває на ліжковому режимі та не встає з ліжка.

Внутрішньовенна терапія
20 — пацієнту встановлений або периферичний внутрішньовенний катетер, або центральний венозний катетер, або пацієнт підключений до апаратури (моніторингова апаратура, катетер Фолея).
0 — пацієнту не підключено вищенаведене обладнання.

Ходьба
20 — порушена ходьба проявляється складнощами при вставанні з крісла (за допомогою рук чи кілька спроб); голова опущена, пацієнт дивиться вниз під час ходьби; не може ходити без допомоги, хапається за меблі чи будь-які інші доступні речі; короткі човгаючі кроки; якщо пацієнт знаходиться в інвалідному візку — оцінюється ходьба, яка використовується при переміщенні.
10 — слабка ходьба: схилений, але в змозі підняти голову, не втрачаючи рівноваги; якщо потрібна допомога, використовує меблі як орієнтир (легкий дотик); короткі та човгаючі кроки.
0 — нормальна ходьба: голова випрямлена вгору, руки вільно коливаються по боках, кроки виконуються без вагань.

Ментальний (психічний) статус
Під час використання цієї шкали ментальний статус оцінюється шляхом перевірки самооцінки пацієнтом своїх можливостей до переміщення. Поставте пацієнту таке запитання: «Чи ви можете самостійно дійти до ванної кімнати, чи вам необхідна допомога?»
15 — якщо пацієнт переоцінює свої можливості чи забуває про обмеження (відповідь на запитання не збігається з можливостями ходьби пацієнта або нереалістична).
0 — нормальний ментальний статус (відповідь пацієнта адекватна його стану ходьби).

Наші статистичні дані дозволяють проаналізувати найбільш часті причини госпітальних переломів шийки стегнової кістки, серед яких можна виділити насамперед недостатній контроль рухових, постуральних й координаторних порушень з боку молодшого медичного персоналу, який забезпечує професійний догляд за хворим.

Разом з тим велике значення має облаштування приміщення допоміжними технічними засобами індивідуальної безпеки, як-от поручні, опори, якими комплектуються санітарні кімнати і ті місця, де їхнє застосування зводить до мінімуму ризик падіння хворого.

Також слід підкреслити, що нерідко, ще на етапі планування і будівництва приміщення, не враховуються такі вкрай важливі умови для безпечного перебування пацієнтів, як безпороговий простір і неслизька поверхня підлоги.

Наявність пандусів, підйомників, ролерів й інвалідних візків у кожному закладі охорони здоров'я є обов'язковим стандартом, який сприяє відтворенню комплексної системи досконалого догляду за пацієнтами з підвищеним ризиком падіння.

В умовах нашої клініки кожен пацієнт, що потребує додаткового зовнішнього постурального контролю, проходить тестування на ризик імовірного падіння. Імперативом до обов'язкового тестування є факт перебування хворого у відділенні відновлювального лікування, де ризик травмування пацієнта відчутно вищий.

Нижче наводимо найбільш зручну шкалу ризику падіння (шкала падіння Морса), яка повною мірою відображає функціональний стан хворого, а її результати лягають в основу персоніфікованого реабілітаційного протоколу.

Клінічний випадок

У грудні 2023 р. у відділенні нейрореабілітації перебував пацієнт А.В., 86 років, який переніс гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом у басейні лівої СМА з легким правобічним геміпарезом та обтяжливою супутньою коморбідною патологією.

Незважаючи на те, що хворий був попереджений про високий ризик падіння (про що свідчили результати тестування), а досвідчений молодший медичний персонал знаходився поруч з пацієнтом безперервно, у момент, коли помічниця була зосереджена на прибиранні приміщення, пацієнт раптово, сидячи на ліжку, втратив рівновагу і впав на підлогу. Гострий біль у пахвинній ділянці й обмеження рухів у кульшовому суглобі потребували обов'язкового виконання рентгенологічного протоколу, результати якого демонстрували закритий черезвертлюговий перелом правого стегна зі зміщенням. Хворий був переведений в ургентне травматологічне відділення лікарні швидкої допомоги, де вчасно виконане оперативне втручання сприяло найскорішому поверненню хворого у відділення відновлювальної терапії.

Таким чином, з огляду на вищесказане, з метою зменшення ризику падіння хворих в умовах медичного

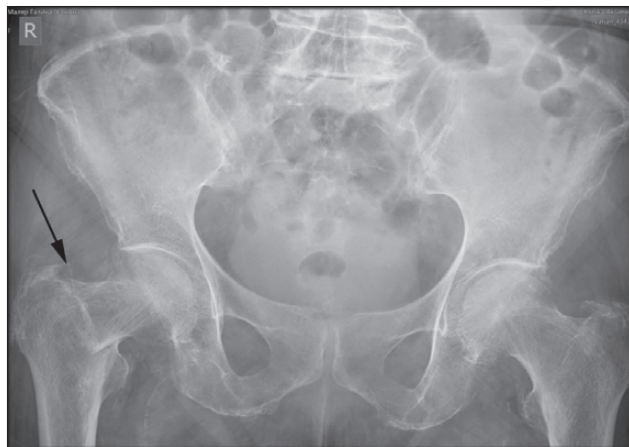


Рисунок 2. Закритий черезвертлюговий перелом правого стегна

закладу з непередбачуваним результатом рекомендуємо такі профілактичні заходи:

- при госпіталізації кожного пацієнта в неврологічне відділення рекомендовано обов'язкове проведення тестування на ризик можливого падіння за допомогою шкали падіння Морса;
- при середньому і високому ризику падіння — забезпечення хворого індивідуальним постом підготовленого молодшого медичного персоналу;
- облаштування приміщень медичного закладу всіма необхідними технічними засобами для безпечного й комфортного перебування пацієнта з обмеженими можливостями;
- у разі падіння хворого — негайне надання медичної допомоги згідно з клінічним маршрутом пацієнта із залученням відповідних служб.

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

Список літератури

1. Калашніков А., Лазаренко Ю., Калашніков О. Переломи проксимального відділу стегнової кістки: соціальна значимість і тактика хірургічного лікування (огляд джерел літератури). *Травма*. 2023;24(1):79-85. doi: 10.22141/1608-1706.1.24.2023.936.
2. Головаха М., Орлянський В., Браунштайнер Т. та ін. Використання класифікації за Phipps у визначенні тактики лікування переломів головки стегнової кістки. *Ортопедія, травматологія та протезування*. 2024;1:27-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872024127-32>.
3. Brauer C. et al. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA*. 2009 Oct 14;302(14):1573-9. doi: 10.1001/jama.2009.1462.
4. Gillespie W.J. Extracts from "clinical evidence": hip fracture. *BMJ*. 2001 Apr 21;322(7292):968-75. doi: 10.1136/bmj.322.7292.968.
5. Haentjens P., Magaziner J. et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010 Mar 16;152(6):380-90. doi: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00008.

6. Maurice E.M., Allgöwer M., Schneider R., Willenegger Techniques H. Recommended by the AO-ASIF Group. *Manual of Internal Fixation*. 3rd edition, Berlin, Heidelberg, Springer, 1991. 752 p. doi: 10.1007/978-3-662-02695-3.

7. Zubach O.B., Grygorieva N.V. Indices of 12-Month Mortality in Patients after Hip Fracture. *Science Review*. 2020;6(33). doi: 10.31435/rsglobal_sr/30092020/7187.

8. Civinini R., Paoli T., Cianferotti L. et al. Functional outcomes and mortality in geriatric and fragility hip fractures — results of an integrated, multidisciplinary model experienced by the “Florence hip

fracture Unit”. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2019;43:187-192. doi: 10.1007/s00264-018-4132-3.

9. Gurger M. Factors impacting 1-year mortality after hip fractures in elderly patients: A retrospective clinical study. *Niger J Clin Pract*. 2019;22:648-651. doi: 10.4103/njcp.njcp32718.

10. Emmerson B., Varacallo M., Inman D. Hip Fracture Overview. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 32491446 Free Books & Documents.

Отримано/Received 02.02.2025

Рецензовано/Revised 11.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 14.03.2025 ■

Information about authors

Oleksii Sidelkovskiy, Professor, Doctor of Law Sciences, PhD in Medicine, Neurologist of the Highest Qualification Category, Director of the Clinic of Modern Neurology “Aksimed”, Kyiv, Ukraine; e-mail: boss@aksimed.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4139-4478>

Tetyana Hasiuk, Neurologist, Clinic of Modern Neurology “Aksimed”, Kyiv, Ukraine

Dmitry Prylepskiy, Clinic of Modern Neurology “Aksimed”, 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.

O.L. Sidelkovskiy, T.V. Hasiuk, D.I. Prylepskiy

Clinic of Modern Neurology “Aksimed”, Kyiv, Ukraine

Hospital femoral neck fractures in patients of the older age group with comorbid neurological pathology

Abstract. The risks of acetabular fractures during hospital treatment in patients of the older age group correlate with those during outpatient or home care. The neurological patients have a significant ability to injury. Every year, about 1,700,000 cases of proximal femur fractures are recorded worldwide. The risk of fracture in the acetabular region during the life is about 6 % in men and reaches approximately 18 % in women. Mortality within one year after injury reaches 56.3 % under conservative treatment. Femoral head fractures are usually systematized according to the AO Fracture and Dislocation Classification. Our statistical data for almost twenty years of practical experience allows us to analyze the most frequent causes of hospital femoral neck fractures. We should distinguish, first of all, insufficient control of motor, postural and coordination disorders by nurse-caregivers who provide professional care for the patient. The most objective scale to as-

sess the risk of falling is the Morse Fall Scale. The article presents a clinical case of the hospital femoral neck fracture in a patient of the older age group with comorbid neurological pathology. In order to reduce the risk of patients' falling with an unpredictable outcome during hospital stay, we recommend the following preventive measures: mandatory testing each patient for the risk of a possible fall; with an average and high risk of falling — providing the patient with an individual nurse-caregiver station; equipping the premises of the medical facility with all necessary technical means for the patient's safe stay; in case of a patient's falling — immediately implement the clinical protocol with the involvement of relevant services.

Keywords: hospital acetabular fractures; femoral neck fractures; comorbid pathology; rehabilitation; patients of the older age group; risk of fall; Morse Fall Scale

УДК [616.832:616.711.5]:616-006.447]-036

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1167>Лафаренко М.Я.¹, Перкун Х.В.², Чорнобай С.Б.², Лафаренко О.-Р.В.³¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів, Україна³Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

Грудна мієлопатія на тлі плазмоцитоми: клінічний випадок

Резюме. У статті наведено клінічний випадок пацієнта з екстрамедулярною плазмоцитомою грудної стінки, яка зумовила розвиток множинної мієлопатії та спричинила компресійне ураження спинного мозку на рівні Th10. Описано клінічні прояви захворювання, включаючи наростаючий нижній спастичний парепарез із порушенням функції тазових органів. Проведено комплексну діагностику із залученням методів нейровізуалізації (МРТ, КТ), морфологічних досліджень (біопсії м'яких тканин і кісткового мозку), а також консультацій мультидисциплінарної команди спеціалістів. Пацієнту було проведено курс променевої терапії, що сприяло частковій регресії пухлинного процесу, а також симптоматичну та нейропротекторну терапію, що дозволило поліпшити рухову активність нижніх кінцівок, зменшити прояви гіпестезії та відновити функцію сечового міхура. Наведений випадок ілюструє необхідність ранньої діагностики пухлинних уражень хребта та спинного мозку, оскільки своєчасне втручання може значно поліпшити прогноз для пацієнтів із подібною патологією. Крім того, цей клінічний випадок підкреслює важливість мультидисциплінарного підходу при веденні пацієнтів з онкогематологічною патологією, що ускладнюється неврологічними порушеннями.

Ключові слова: плазмоцитома; мієлопатія; спинний мозок; променева терапія

Вступ

Плазмоцитома — це рідкісна пухлина, що виникає внаслідок неконтрольованої проліферації плазматичних клітин. Вона може існувати як солітарне новоутворення або бути одним із проявів множинної мієломи, яка характеризується системним ураженням кісткової системи й органів кровотворення [1]. За даними сучасних досліджень, множинна мієлома є однією з найпоширеніших форм гемобластозів, становлячи близько 1 % усіх онкологічних захворювань і до 10 % пухлин системи кровотворення [2].

Неврологічні ускладнення при плазмоцитомі, зокрема компресійна мієлопатія, хоч і рідкісні, проте суттєво впливають на прогноз пацієнта. Здавлення спинного мозку пухлинними масами може спричинити необоротні неврологічні порушення, включаючи парези,

паралічі та дисфункцію тазових органів. Вираженість клінічної симптоматики визначається локалізацією ураження та швидкістю його прогресування [3–5].

Незважаючи на значний прогрес у методах нейровізуалізації та лікуванні онкогематологічних захворювань, розвиток компресійної мієлопатії залишається серйозною клінічною проблемою [3]. Патогенез ураження спинного мозку може включати прямий тиск пухлини на спинний мозок або нервові корінці, патологічні переломи тіл хребців, що виникають внаслідок остеолізу при плазмоцитомі, а також післяпроменеві зміни кісткових структур, які можуть посилювати компресію спинного мозку [6].

Клінічні прояви, як-от прогресуюча м'язова слабкість, сенсорні порушення та дисфункція тазових органів, потребують невідкладної діагностики та мульти-

дисциплінарного підходу до лікування [7]. Основними методами терапії є променева терапія як головний метод лікування при солітарній плазмочитомі, хіміотерапія у випадках множинної мієломи або резистентних пухлин, а також хірургічне втручання для екстреної декомпресії спинного мозку при швидкому прогресуванні неврологічного дефіциту [8, 9].

Своєчасне проведення лікувальних заходів сприяє зменшенню вираженості неврологічних порушень і поліпшенню прогнозу, що підкреслює важливість ранньої діагностики й індивідуалізованого підходу до ведення таких пацієнтів [1, 5, 7].

Опис клінічного випадку

Пацієнт — чоловік, 58 років, був госпіталізований 26 січня 2025 року зі скаргами на прогресуючу слабкість у нижніх кінцівках, більш виражену в лівій нозі, неможливість самостійного пересування, затримку сечовипускання й інтенсивний біль у нижній частині живота.

З анамнезу відомо, що у серпні 2024 року при обстеженні було виявлено екстрамедулярне пухлиноподібне утворення у лівій ділянці спини, що викликало підозру на онкологічний процес. У листопаді 2024 року пацієнт почав відзначати інтенсивний больовий синдром у поперековій ділянці, який поступово ускладнився наростаючими руховими порушеннями та сенсорним дефіцитом у нижніх кінцівках, аж до повної втрати здатності самостійного пересування.

Діагностичні дослідження та результати. Для уточнення діагнозу було проведено комплексне інструментальне та лабораторне обстеження. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) грудного відділу хребта виявила компресійне ураження спинного мозку на рівні Th10, гіперінтенсивний сигнал у режимі T2-взв. у проєкції центрального каналу, що свідчило про наявність мієлопатії. Додатково виявлено післяпроменеві зміни кісткової тканини, дегенеративні зміни міжхребцевих дисків та остеохондроз грудного відділу. Патогістологічне дослідження біоптатів підтвердило плазмочитому грудної стінки та множинну мієлому. Додаткові обстеження, зокрема ультразвукове дослідження магістральних судин голови та шиї, виявили атеросклеротичні зміни у прекраніальних судинах та екстравазальну компресію хребетної артерії.

Диференційна діагностика. При встановленні діагнозу було проведено ретельний аналіз можливих альтернативних патологій. Розглядали такі стани:

1) первинні пухлини спинного мозку (менінгіому, епендимому, астроцитому), які зазвичай характеризуються повільним ростом і менш вираженим неврологічним дефіцитом, що дозволило виключити їх на користь компресійного ураження;

2) метастатичне ураження хребта, яке могло би маніфестувати схожими клінічними проявами, проте відсутність інших вогнищ ураження при додаткових дослідженнях не підтвердила цю гіпотезу;

3) інфекційний мієліт, включаючи туберкульозний або вірусний, проте відсутність системних запальних маркерів і специфічних змін на МРТ дозволила виключити інфекційний процес;

4) демієлінізуючі захворювання (наприклад, первинно-прогресуючий розсіяний склероз), які зазвичай супроводжуються більш поступовим наростанням симптомів і характерними змінами при нейровізуалізації.

З огляду на результати проведених досліджень, комплексну клінічну картину та динаміку захворювання, було підтверджено компресійний генез мієлопатії, асоційований із плазмочитомою, що визначило подальшу тактику лікування.

Неврологічний статус при госпіталізації. Об'єктивний огляд виявив відсутність менінгеальних знаків, симетричність зіниць і реакції на світло, збереження функцій мови та ковтання. Сухожилкові рефлексі на верхніх кінцівках були симетричними ($D = S$), тоді як на нижніх кінцівках спостерігалася асиметрія з домінуванням гіперрефлексії праворуч. Виявлено двобічний патологічний рефлекс Бабінського, плегію у лівій нижній кінцівці та глибокий парез у правій. Визначалася гіпестезія з рівня Th10 та порушення функції тазових органів, що потребувало катетеризації сечового міхура.

Лікування. Пацієнту проведено 10 сеансів променевої терапії з 21 листопада по 4 грудня 2024 року, спрямованої на зменшення пухлинної маси та зниження компресії спинного мозку. Медикаментозна терапія включала: кортикостероїди (дексаметазон) для зменшення набряку спинного мозку; антихолінергічні препарати (прозерин) для поліпшення нервово-м'язової передачі; гастропротектори (омепразол) для профілактики стероїдіндукованих гастропатій; антикоагулянти (едоксакор) для запобігання тромбоемболічним ускладненням; нейропротектори (тіактацид) для підтримки метаболізму нейронів у зоні ураження.

Консультації спеціалістів підтвердили діагноз екстрамедулярної плазмочитоми у стадії ремісії після променевої терапії. Нейрохірургічне обстеження за свідчило наявність мієлопатії грудного відділу хребта із нижнім спастичним парепарезом і порушенням функції тазових органів. Травматологічний висновок виявив спастичні комбіновані контрактири суглобів нижніх кінцівок.

Динаміка стану та результати лікування. Проведена терапія сприяла позитивній динаміці у неврологічному статусі пацієнта. Відзначалося збільшення об'єму активних рухів у нижніх кінцівках, поступове відновлення чутливості, що вказувало на часткову регресію компресійного ураження спинного мозку. Завдяки поліпшенню контролю за функцією тазових органів було можливе зняття сечового катетера. Пацієнт розпочав реабілітаційний процес і зміг стояти з підтримкою, що є важливим етапом у відновленні моторних функцій.

Неврологічний статус на момент виписки. Менінгеальні знаки відсутні. Зіниці рівномірні ($D = S$), реакція на світло збережена. Очні щілини симетричні ($D = S$). Функції мовлення та ковтання не порушені. Сухожилкові та періостальні рефлексі на верхніх кінцівках рівномірні ($D = S$), тоді як на нижніх кінцівках зберігається переважання рефлексів із правого боку ($D > S$). Патологічний рефлекс Бабінського позитивний з обох сторін. Об'єм активних рухів у нижніх кінцівках збільшився, од-

нак залишається обмеженим, вираженість рухових порушень варіює ($S > D$). Зберігається гіпестезія з рівня Th10, проте спостерігається тенденція до її регресу.

Позитивна динаміка неврологічних функцій свідчить про ефективність проведеної терапії та реабілітаційних заходів, однак є потреба у тривалому спостереженні та фізичній реабілітації для досягнення максимально можливого функціонального відновлення.

Обговорення

Множинна мієлома, ускладнена компресійним ураженням спинного мозку, залишається рідкісною, проте клінічно значущою проблемою, що потребує міждисциплінарного підходу до діагностики та лікування. У цьому випадку ключову роль у розвитку неврологічного дефіциту відіграло екстремедулярне поширення пухлинного процесу, що призвело до мієлопатії та відповідного спектра неврологічних порушень. Компресія спинного мозку є одним із найтяжчих ускладнень плазмочитою, що може призводити до значної інвалідизації пацієнтів і потребує негайного терапевтичного втручання.

Комбінований підхід до лікування включав променеву терапію, що є ефективним методом контролю росту пухлини, а також медикаментозну терапію, спрямовану на редукцію набряку, підтримку нейропротекції та профілактику вторинних ускладнень. Застосування кортикостероїдів дозволило зменшити ступінь компресії спинного мозку та поліпшити функціональний стан пацієнта, що підтверджено динамікою неврологічного статусу. Додаткове використання нейропротекторів та антикоагулянтів сприяло мінімізації ризиків вторинного ураження нервової тканини та поліпшенню мікроциркуляції у зоні компресії.

Отримані результати свідчать про ефективність комбінованої терапії, яка дозволила досягти часткового регресу симптоматики, поліпшення рухової активності та стабілізації функцій тазових органів. Проте варто зазначити, що відновлення неврологічних функцій у пацієнтів із компресійною мієлопатією є тривалим процесом, який потребує реабілітаційного супроводу та моніторингу динаміки функціонального стану.

Висновки

Цей клінічний випадок підтверджує важливість ранньої діагностики компресійних уражень спинного мозку у пацієнтів із плазмочитою, оскільки своєчасне призначення терапії може значно поліпшити прогноз і запобігти розвитку необоротного неврологічного дефіциту. Подальші дослідження ефективності різних терапевтичних підходів до ведення пацієнтів із множинною мієломою та компресійними ураженнями нервової системи є важливим напрямком у поліпшенні стандартів надання медичної допомоги таким пацієнтам.

Етичні норми. Дослідження було організовано з дотриманням усіх етичних норм, рекомендованих інституційними та національними комітетами з етики, а також положень Гельсінської декларації 1964 року з урахуванням її подальших поправок.

Інформована згода. Від пацієнта отримано інформовану згоду.

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

Інформація про фінансування. Робота не мала спонсорської підтримки.

Список літератури

1. Röpke EF, Theissig F, Ulrich G, Bäker K, Bochwitz C, Grundig A, Paasch C. Solitary plasmacytoma of thoracic vertebra in a woman with Lynch syndrome: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;65:44-7. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.10.052. PMID: 31683141; PMCID: PMC6839014.
2. Aloui A, Kacem MS, Bahroun S, Jhimi A, Bouaziz A, Daghfous MS. Solitary plasmacytoma of the thoracic spine: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2023;111:108799. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108799. PMID: 37738828; PMCID: PMC10518447.
3. Axenhus M, Bogdanovic N. Confusion, cognitive impairment, and spinal cord compression caused by plasmacytoma: A case report. *BMC Neurol.* 2021;21:303. doi: 10.1186/s12883-021-02332-3. PMID: 34362411; PMCID: PMC8342271.
4. Tan H, Gu J, Xu L, Sun G. Solitary bone plasmacytoma of spine with involvement of adjacent disc space: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(37):e27288. doi: 10.1097/MD.00000000000027288. PMID: 34529619; PMCID: PMC8447985.
5. Park JJ, Lee YY, Lee SS, Ahn JH. A rare case of primary solitary endobronchial plasmacytoma. *Thorac Cancer.* 2021;12(6):958-61. doi: 10.1111/1759-7714.13853. PMID: 33491856; PMCID: PMC7952851.
6. Wang J, Li J, Zhang F, Zhang P. Retroperitoneal extramedullary plasmacytoma: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(46):e13281. doi: 10.1097/MD.00000000000013281. PMID: 30461674; PMCID: PMC6257441.
7. Jia R, Xue L, Liang H, Gao K, Li J, Zhang Z. Surgery combined with radiotherapy for the treatment of solitary plasmacytoma of the rib: A case report and review of the literature. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:125. doi: 10.1186/s13019-015-0335-5. PMID: 26467919; PMCID: PMC4605096.
8. Oertel M, Elsayad K, Kroeger KJ, Haverkamp U, Rudack C, Lenz G, Eich HT. Impact of radiation dose on local control and survival in extramedullary head and neck plasmacytoma. *Radiat Oncol.* 2019;14:63. doi: 10.1186/s13014-019-1265-5. PMID: 30991971; PMCID: PMC6466654.

Отримано/Received 03.02.2024

Рецензовано/Revised 13.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 20.03.2025

Information about author

M.Ya. 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>
Kh.V. Perkhun, Intern Doctor of the Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; Clinical Internship at the Lviv Railway Clinical Hospital; Practical Internship at the Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; e-mail: kkostiuchenko19992@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-9446-7061>

S.B. Chornobai, Postgraduate Student at the Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; Clinical Internship at the University Hospital, a branch of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Practical Internship at the Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; e-mail: sofia1234652@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-4954-2654>

O.-R.V. Lafarenko, Postgraduate Student at the Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; Clinical Internship at St. Panteleimon Hospital of the First TMO of Lviv; Practical Internship at the Western Region Military Medical Clinical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: oleksandr1fh@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-2492-7431>

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

Information about funding. The authors did not have any financial support.

M.Ya. Lafarenko¹, Kh.V. Perkun², S.B. Chornoba², O.-R.V. Lafarenko³

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise of Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

³Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine

Thoracic myelopathy in plasmacytoma: a case report

Abstract. This article presents a clinical case of extramedullary plasmacytoma of the thoracic wall, which led to the development of multiple myelopathy and caused compressive spinal cord injury at the Th10 level. The clinical manifestations of the disease are described, including progressive lower spastic paraparesis with impaired pelvic organ function. A comprehensive diagnostic evaluation was conducted using neuroimaging methods (magnetic resonance imaging, computed tomography), morphological studies (soft tissue and bone marrow biopsy), and consultations with a multidisciplinary team of specialists. The patient underwent a course of radiation therapy, which contributed to

partial regression of the tumor process, as well as symptomatic and neuroprotective therapy, leading to improved lower limb motor activity, reduced hypoesthesia, and restoration of bladder function. This case highlights the necessity of early diagnosis of tumors of the spine and bone marrow, as timely intervention can significantly improve the prognosis. Moreover, this clinical case underscores the importance of a multidisciplinary approach in managing patients with oncohematological pathology complicated by neurological disorders.

Keywords: plasmacytoma; myelopathy; spinal cord; radiation therapy

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

ДОПОМОЖЕ ЗБЕРІГАТИ СПОКІЙ,
НЕ ПІДДАВАТИСЯ ПАНІЦІ ТА СТРАХУ

БАФАЗОЛІС®



- Не викликає сонливості та м'язової слабкості
- Не чинить негативного впливу на концентрацію уваги і пам'ять
- Не розвивається звикання, медикаментозна залежність та синдром відміни



За даними інструкції для медичного застосування лікарського засобу БАФАЗОЛІС®. РП № UA/18761/01/01

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу БАФАЗОЛІС®. Склад: діюча речовина: фабомотизол. 1 таблетка містить фабомотизолу дигідрохлориду 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на нервову систему. Психолептики. Інші анксиолітики. Фабомотизол. Код АТХ N05B X04. Показання. Лікарський засіб показаний до застосування дорослим для лікування тривожних станів: генералізованих тривожних розладів, неврастенії, розладів адаптації, пацієнтам із різними соматичними захворюваннями (бронхіальна астма, синдром подразненого кишечника, системний червоний вовчак, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, аритмії), дерматологічними, онкологічними та іншими захворюваннями. Лікарський засіб застосовують для лікування порушень сну, пов'язаних з тривогою; нейроциркуляторної дистонії, передменструального синдрому, алкогольного абстинентного синдрому, для полегшення синдрому відміни при відмові від куріння. Протипоказання. Індивідуальна непереносимість будь-яких компонентів лікарського засобу. Непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдром мальабсорбції глюкози-галактози. Період вагітності та годування груддю. Дитячий вік до 18 років. Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування у період вагітності протипоказане. На період застосування годування груддю слід припинити. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не чинить негативного впливу на здатність керувати автотранспортом та на здатність виконувати потенційно небезпечні види діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій. Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо після їди. Оптимальна разова доза становить 10 мг, добова доза – 30 мг, яку слід розподілити на 3 прийомі протягом доби. Тривалість курсу лікування – 2-4 тижні. У разі необхідності, за рекомендацією лікаря, добову дозу лікарського засобу можна збільшити до 60 мг, а тривалість лікування – до 3 місяців. Побічні реакції. Можливе виникнення алергічних реакцій. Рідко – головний біль, що зазвичай минає самостійно і не потребує відміни лікарського засобу. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км Старокиївської дороги, 40-А.

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «Про-Фарма». ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування Бафазол ІС® інакше, ніж це затверджено в чинній інструкції. Перед застосуванням Бафазол ІС®, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом чинної інструкції. ©2024 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. 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 продуктів компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам +38 044 422 50 72, +38 067 233 90 54, або напишіть phv@pro-pharma.com.ua.

Матеріал затверджено: 08.2024. Матеріал придатний до: 31.08.2026