

ЦЕРЕБРОЛІЗИН У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТРАВМАТИЧНИМ УШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ТА МЕТААНАЛІЗ

ВСТУП

Травматичне ушкодження головного мозку (ТУГМ) є однією з найпоширеніших причин смерті, втрати працездатності й соціальної активності. Рівень смертності внаслідок ТУГМ коливається від 13/100 000 (Китай) [1] до 11/100 000 (Європа) і 17/100 000 (США) [2]. Спроби впровадження алгоритмів лікування на основі концепції Лунда згідно з першими рекомендаціями Brain Trauma Foundation (BTF) призвели до зниження смертності пацієнтів з діагнозом ТУГМ [3, 4]. Перші рекомендації BTF спільно з Американською асоціацією нейрохірургів (AANS), Конгресом неврологічних хірургів (CNS) і спільною секцією AANS/CNS з нейротравм та інтенсивної терапії було розроблено в 2007 році, а у 2016 році вийшло їх оновлення. Алгоритми ведення пацієнтів з ТУГМ базуються на огляді літератури. Незважаючи на те, що за останні 30 років результати лікування поліпилися, смертність серед пацієнтів з ТУГМ у всьому світі все ще залишається високою. У діагностиці й лікуванні ТУГМ головний акцент зараз робиться на обмеженні пошкоджень, пов'язаних із вторинною травмою. На сьогодні у фокусі постають діагностика й лікування вторинної ішемії, у тому числі порушення гемато-енцефалічного бар'єра, набряк і, як наслідок, гіпоксія.

Церебролізін — це низькомолекулярний нейропептидний препарат, отриманий з очищених білків головного мозку свиней, який має доведені нейропротекторні властивості *in vitro* та *in vivo*, включно з моделюванням проникності через ендотеліальну мембрану й протизапальною дією.

Нещодавно польськими авторами (Konrad Jarosz і співавт.) був проведений систематичний огляд і метааналіз застосування Церебролізіну в пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку з метою аналізу клінічного ефекту Церебролізіну щодо впливу на смертність, показники за шкалою результатів Глазго (GOS), показники за шкалою коми Глазго (GCS) і тривалість перебування в лікарні (ТПЛ) у пацієнтів після ТУГМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук проводився в базах даних Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase. Відбиралися статті, датовані з моменту створення бази даних до 11 липня 2022 року, написані англійською мовою, які являють собою результати досліджень, спрямованих на оцінку ефективності Церебролізіну в лікуванні пацієнтів з ТУГМ. Були застосовані такі критерії включення: дослідження на людях, вік пацієнтів понад 18 років, ТУГМ легкого, середнього або тяжкого ступеня (травма голови, черепно-мозкова травма).

Критерії виключення: дослідження на тваринах, дослідження *in vitro*, огляди, систематичні огляди, редакційні статті, звіти про окремі випадки, а також думки, редакційні чи перспективні статті, пацієнти, молодші за 18 років, вагітні пацієнтки, поліорганна недостатність, статті іншою мовою, окрім англійської, наявність тільки резюме.

РЕЗУЛЬТАТИ

У результаті проведеного пошуку літературних джерел для метааналізу було відібрано 10 досліджень (табл. 1), які відповідали вимогам пошуку і були включені в остаточний аналіз, включно з ретроспективними та проспективними дослідженнями 8749 пацієнтів.

ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ

У метааналізі було порівняно результати лікування Церебролізином у пацієнтів з ТУГМ у клінічних дослідженнях, наведених в базах даних Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase від початку створення відповідної бази даних до 11 липня 2022 року. Було відібрано як проспективні рандомізовані дослідження [15, 25, 27], так і спостереження або історичні когорти [20–23, 26].

Більшість досліджень довели, що Церебролізін дає позитивний лікувальний ефект у пацієнтів з ТУГМ щодо когнітивних функцій, GOS і GCS, але не змінює рівень смертності або ТПЛ [21, 22, 28, 29].

За ступенем тяжкості ураження мозку у більшості хворих діагностовано ТУГМ середнього і тяжкого ступеня. Призначена доза Церебролізіну коливалася від 10 мл у дослідженні Ashgari et al. до 50 мл у дослідженнях Muresanu et al. (2020) і Poon et al. [15, 21, 27]. Час до початку лікування Церебролізином варіював від 24 годин до понад 20 місяців.

Метааналіз, зроблений авторами статті, підтвердив позитивний ефект Церебролізіну на клінічні результати лікування, зокрема вірогідне поліпшення показників за шкалами GOS та CSC. Це зазначено в дослідженнях Alvarez et al. (2003), Chen et al. (2012), Poon et al. (2019), Muresanu et al. (2020) і Lucena et al. (2022).

Також варто звернути увагу на алгоритми, створені на основі консенсусу груп експертів, наприклад міжнародні рекомендації CIBIC або Рекомендації 2023 року з когнітивної реабілітації після черепно-мозкової травми INCOG 2.0, у яких Церебролізін зазначений як препарат, який варто призначати для лікування ЧМТ [5, 37]. Оскільки період після ТУГМ пов'язаний з розладами нейромедіаторів, що впливають на когнітивні здібності й увагу, у цій статті, серед інших, пропонуються фармакологічні речовини, які позитивно впливають на поліпшення уваги. На думку авторів, Церебролізін є одним із препаратів, які можуть бути використані з потенційною користю для цієї групи пацієнтів.

Також у дослідженнях Alvarez et al. (2003) і Poon et al. (2020) було отримано докази рівня 1b про те, що Церебролізін є ефективним засобом, який може поліпшити увагу в осіб із ТУГМ помірного і тяжкого ступеня. За даними Alvarez et al. (2003), Церебролізін поліпшив біоелектричну активність мозку, на що вказує значне підвищення швидких бета-частот. Оцінка загального нейропсихологічного стану (тест SKT), що включає 9 субтестів, була проведена для оцінки пам'яті й уваги в пацієнтів, які отримували Церебролізін. Спостерігалось вірогідне поліпшення загального стану після лікування, що вказує на когнітивні переваги Церебролізіну. Результати дослідження Poon et al. (2020) показали актуальність комбінованого лікування з використанням Церебролізіну в осіб з ТУГМ завдяки плеїотропним нейропротективним ефектам і посиленню нейрогенерациї. У нещодавньому метааналізі (Vester et al., 2021) також було підтверджено, що Церебролізін є безпечним та ефективним препаратом для лікування осіб із ТУГМ помірного і тяжкого ступеня (ERABI).

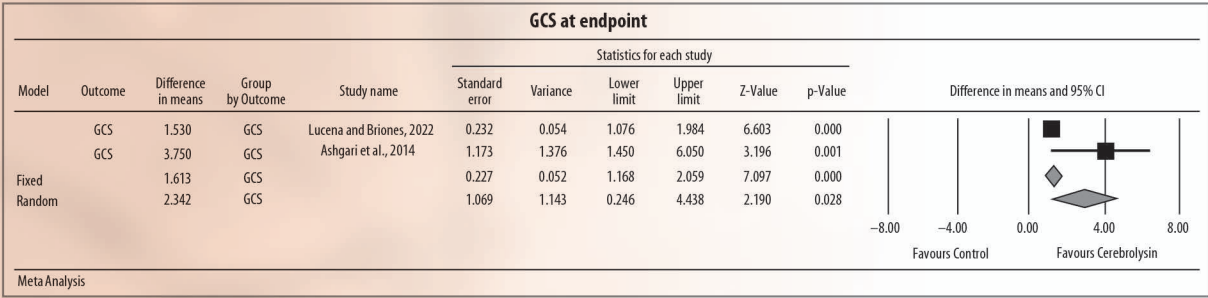


Рисунок 1. Ефекти Церебролізіну на показники за шкалою коми Глазго (Z-value = 2,190, p = 0,028)

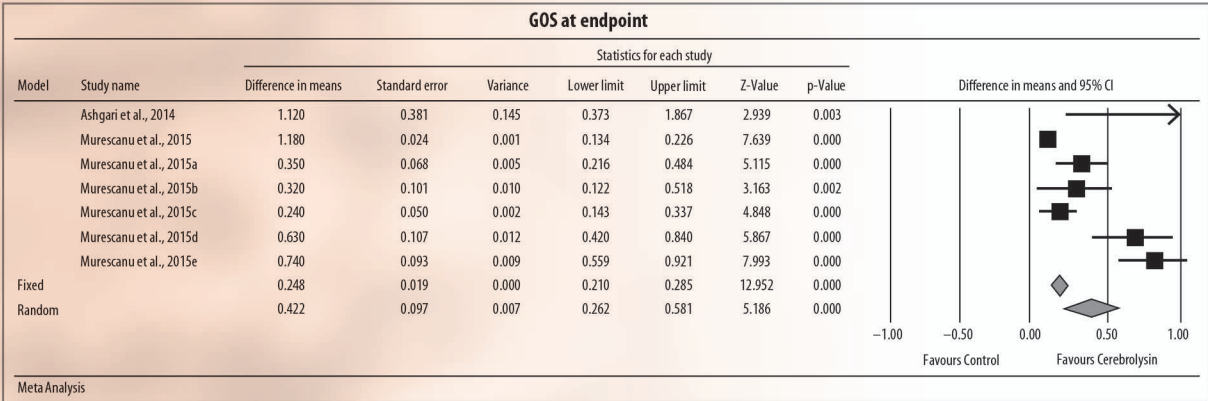


Рисунок 2. Ефекти Церебролізіну на показники за шкалою результатів Глазго (Z-value = 12,962, p < 0,05)

Докладніше читайте на с. 82

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

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



Повний текст
гайдлайну

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



Церебролізін®

Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

ОДИН КРОК. ВЕЛИКА РІЗНИЦЯ.

Минулого місяця Геннадій отримав ЧМТ.
Сьогодні він знову приймає важливі рішення на роботі.



Церебролізін® (CEREBROLYSIN®). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС N06BX. 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; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізін® відмічаються рідко (> 1/10000 — < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: № УА/9989/01/01, дійсне від 18.03.2014.

www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 21, № 3, 2025



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у листопаді 2004 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 21, № 3, 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, № 3, 2025

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419



Засновник
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Розміщення реклами
та інформації про лікарські препарати
v_iliyna@ukr.net

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

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

Українською та англійською мовами

Формат 60 x 84/8. Ум. друк. арк. 12,56.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2025-inj-153.

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 «Ландпрес»

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.

© Заславський О.Ю., 2025



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 21, № 3, 2025

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419



**Co-founder
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 12,56.

Circulation 7 000. Order 2025-inj-153.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: International Neurological Journal)

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

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

Publisher Zaslavsky O. Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate ДК № 2128

dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Maryna A. TRISHCHYNSKA

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Delva Mykhaylo (Poltava, Ukraine)

Dzyak Lyudmila (Dnipro, Ukraine)

Dubenko Olga (Kharkiv, Ukraine)

Karaban Iryna (Kyiv, Ukraine)

Kyryllova Liudmyla (Kyiv, Ukraine)

Kozyolkin Oleksandr (Zaporizhzhia, Ukraine)

Kopchak Oksana (Kyiv, Ukraine)

Litovchenko Tetyana (Kharkiv, Ukraine)

Mishchenko Tamara (Kharkiv, Ukraine)

Moskovko Sergii (Vinnytsia, Ukraine)

Negrych Tetyana (Lviv, Ukraine)

Oros Mykhailo (Uzhhorod, Ukraine)

Payenok Angelika (Lviv, Ukraine)

Pylypenko Maksym (Kyiv, Ukraine)

Sidelkovskiy Aleksey (Kyiv, Ukraine)

Smolanka Volodymyr (Uzhhorod, Ukraine)

Stoyanov Alexander (Odessa, Ukraine)

Tkachenko Olena (Kyiv, Ukraine)

Trinus Kostiantyn (Kyiv, Ukraine)

Shkrobot Svitlana (Ternopil, Ukraine)

Curatolo Paolo (Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu (Cluj Napoca, Romania)

Cregg Roman (London, UK)

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

© Zaslavsky O.Yu., 2025

Зміст

Оригінальні дослідження

Мельник В.С., Михайличенко М.О., Томчук В.А.,
Юет А.С., Галенова Т.І., Ракша Н.Г.,
Вовк Т.Б., Кот Л.І., Савчук О.М.

Цитокиновий профіль та рівні
протеолітичних ферментів у плазмі
крові пацієнтів із хронічною
церебральною ішемією після COVID-19 7

Сухоносова О.Ю., Коренєв С.М.,
Сальникова В.В.

Досвід лікування спастичності у дітей
з органічними ураженнями центральної
нервової системи 15

Ткаченко О.В., Лічман Л.Ю.,
Трищинська М.А., Кононець О.М.,
Стецюк Р.А., Ханенко Н.В.

Підвищення іншомовної
компетентності серед неврологів:
проблеми, тенденції та стратегії
вдосконалення 27

Чихрадзе А., Качарава М.,
Сурманідзе А., Вашадзе Ш.

Щодо розподілу генотипів та алелів
однонуклеотидних поліморфізмів
промотора гена *APP* 32

Саєнко Я.А., Маньковський Б.М.

Порівняльний аналіз клініко-
метаболічного профілю пацієнтів
із цукровим діабетом 2-го типу залежно
від наявності діабетичної полінейропатії 36

Сушецька Д.А., Товажнянська О.Л.

Роль прозапальних та протизапальних
факторів у формуванні полінейропатій
у пацієнтів з цукровим діабетом
2-го типу 43

Contents

Original Researches

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

Cytokine profile and proteolytic
enzyme levels in plasma of patients
with chronic cerebral ischemia
following COVID-19 7

O.Yu. Sukhonosova, S.M. Koreniev,
V.V. Salnykova

Experience of spasticity treatment
in children with organic lesions
of the central nervous system 15

O.V. Tkachenko, L.Yu. Lichman,
M.A. Trishchynska, O.M. Kononets,
R.A. Stetsyuk, N.V. Khanenko

Advancing foreign language
competence in neurologists:
challenges, trends, and strategies
for improvement 27

A. Chikhradze, M. Kacharava,
A. Surmanidze, Sh. Vashadze

About genotype and allele distributions
of *APP* promoter single-nucleotide
polymorphisms 32

Y.A. Saienko, B.M. Mankovsky

Comparative analysis of the clinical
and metabolic profile of patients
with type 2 diabetes mellitus depending
on the presence of diabetic polyneuropathy 36

D.A. Sushetska, O.L. Tovazhnyanska

The role of pro-inflammatory
and anti-inflammatory factors
in the formation of polyneuropathies
in patients with type 2 diabetes mellitus 43

Шизофренія ламає долі... РЕАГІЛА повертає сенс життю



Склад: діюча речовина: карипразин; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Капсули тверді. Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби, інші антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A X15. **Показання.** Для лікування шизофренії у дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Супутнє застосування потужного або помірного інгібітора СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Супутнє застосування потужного або помірного індуктора СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована початкова доза карипразину становить 1,5 мг один раз на добу. Згодом дозу у разі потреби можна повільно підвищувати по 1,5 мг до максимальної дози 6 мг на добу. Найнижча ефективна доза має підтримуватися згідно з клінічною оцінкою лікаря. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося при застосуванні карипразину в діапазоні доз (1,5–6 мг), були акатизія (19 %) та паркінсонізм (17,5 %). Більшість реакцій були легкого чи середнього ступеня тяжкості. Повний перелік побічних реакцій див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Термін придатності.** 5 років. **Упаковка.** По 1,5 мг або по 3 мг: по 7 капсул у блістері; по 1 або 4 блістери в картонній упаковці. По 4,5 мг або по 6 мг: по 7 капсул у блістері; по 4 блістери в картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** БАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. Інструкцію затверджено/зміни внесено Наказом МОЗ України № 1772 від 12.08.2019. **Р. п. МОЗ України:** № UA/17545/01/01; UA/17545/01/02; UA/17545/01/03; UA/17545/01/04.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



GEDEON RICHTER

ТОВ «Гедеон Ріхтер Україна»:

01054, м. Київ, вул. Олександра Кониського, 17-Б. Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.

E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.gedeonrichter.com

Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л.,
Турчина Н.С., Ярощук І.Б.

Комплексна характеристика
болювального синдрому та інших клінічних
чинників у формуванні несприятливих
наслідків у пацієнтів з інсультом
і супутнім COVID-19 51

Практикуючому неврологу

Мищенко Т.С., Забродіна Л.П.,
Мищенко В.М., Бовт Ю.В.

Препарат Гідазепам IC® у практиці
невролога, психіатра та нарколога:
сучасні уявлення про механізми дії,
клінічне застосування та перспективи 58

Шкробот С.І., Бударна О.Ю.,
Дуве Х.В., Ткачук Н.І.

Інсульт у молодих: етіопатогенетичні
механізми (бібліосемантичний аналіз).
Клінічний випадок із власної практики 68

Огляд

Чистик Т.

Фармакологічні аспекти
антипсихотиків: у фокусі безпека 79

Церебралізін у пацієнтів із травматичним
ушкодженням головного мозку:
систематичний огляд та метааналіз 82

Пінчук В.А., Дельва М.Ю., Гринь К.В.,
Білько В.В., Дельва І.І., Пурденко Т.Й.,
Таряник К.А.

Нирково-мозкова вісь
та нейропсихологічні розлади:
аналіз взаємозв'язку 89

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

Цукровий діабет 2-го типу,
хвороба дрібних судин головного мозку
і депресивні розлади 97

T.M. Cherenko, Yu.L. Heletiuk,
N.S. Turchyna, I.B. Yaroshchuk

Comprehensive assessment
of pain syndrome and other clinical factors
in the development of adverse outcomes
in patients with stroke and concomitant
COVID-19 51

To Practicing Neurologist

T.S. Mishchenko, L.P. Zabrodina,
V.N. Mishchenko, Yu.V. Bovt

Gidazepam® IC in the practice
of neurologists, psychiatrists and narcologists:
current insights about mechanisms of
action, clinical application and prospects 58

S.I. Shkrobot, O.Yu. Budarna,
Kh.V. Duve, N.I. Tkachuk

Stroke in young adults: etiopathogenetic
mechanisms (bibliosemantic analysis).
A clinical case from personal practice 68

Review

T. Chistyuk

Pharmacological aspects of antipsychotics:
focus on safety 79

Cerebrolysin in patients
with traumatic brain injury:
systematic review and meta-analysis 82

V.A. Pinchuk, M.Yu. Delva, K.V. Hryn,
V.V. Bilko, I.I. Delva, T.I. Purdenko,
K.A. Tarianyk

The renal-brain axis and
neuropsychological disorders:
an analysis of the relationship 89

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

Type 2 diabetes mellitus,
cerebral small vessel disease
and depressive disorders 97

UDC 616.710.07:577.161.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1170>V.S. Melnyk¹, M.O. Mykhailichenko², V.A. Tomchuk³, A.S. Huet⁴, T.I. Halenova⁴, N.G. Raksha⁴,
T.B. Vovk⁴, L.I. Kot⁴, O.M. Savchuk⁴¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²University Clinic of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine³National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine⁴Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Cytokine profile and proteolytic enzyme levels in plasma of patients with chronic cerebral ischemia following COVID-19

Abstract. Background. The purpose of this study was to determine the cytokine profile, levels of proteolytic enzymes, and the TIMP-1 in the plasma of patients with chronic cerebral ischemia (CCI) following symptomatic COVID-19, considering gender differences. **Materials and methods.** The research involved 108 patients with CCI aged 43 to 74 years, including 56 patients who had been diagnosed with COVID-19 in the past 9–12 months (CCI and COVID-19 group) and 52 patients with no history of SARS-CoV-2 infection (CCI group). The participants were also stratified by gender. Plasma levels of cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18R β , TNF- α , and IFN- γ), matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, and MMP-10), and TIMP-1 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** No significant differences were revealed in the levels of most cytokines in the plasma of CCI patients with and without a history of COVID-19, except for IL-1 β , which was elevated by 46.65 % in female CCI patients who had experienced symptomatic COVID-19. Higher levels of proteolytic enzymes MMP-1, MMP-2, and MMP-12 were found in the plasma of male CCI patients who recovered from COVID-19, with increases of 20.72, 27.33, and 20.37 %, respectively, compared to participants with no history of SARS-CoV-2 infection. No significant differences in TIMP-1 levels were observed between the CCI and CCI and COVID-19 groups. The obtained data may indicate gender-specific changes in the cytokine profile and proteolytic system in CCI patients following symptomatic COVID-19. **Conclusions.** SARS-CoV-2 infection, even after a long post-acute period, can activate alternative pathogenetic mechanisms, including dysregulation of cytokine, systemic inflammation, and proteolytic imbalance with gender-specific characteristics, which may exacerbate ischemic processes in patients with CCI and increase the risk of cerebrovascular complications.

Keywords: chronic cerebral ischemia; COVID-19; SARS-CoV-2 infection; cytokine; matrix metalloproteinases; proteolytic system

Introduction

Cerebrovascular diseases are one of the most significant challenges in modern medicine, given their leading position in terms of prevalence, mortality, and disability among the population in many countries around the world. Particular

concern is caused by the rapid increase in the number of patients with slowly progressive chronic forms of cerebrovascular diseases, specifically chronic cerebral ischemia (CCI) [1–3]. Among the clinical manifestations of CCI, there are headache, dizziness, impaired coordination, astheno-neu-

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij 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.

rotic disorders, memory impairment, vegetative-vascular dysfunction, etc., all of which require timely diagnosis and appropriate therapeutic correction. The pathogenic mechanisms underlying CCI remain not fully understood and continue to be a subject of debate due to the heterogeneity of causes and the complexity of the neuropathology of the disease [3]. It is known that key factors in the pathogenesis of CCI include prolonged brain hypoperfusion, micro- and macroangiopathies, endothelial dysfunction, and oxidative stress [4]. A significant impact on the development and course of cerebral ischemic processes is exerted by dysregulation of the immune response and inflammation, caused by changes in the functional activity of immune cells and imbalance in the cytokine profile [5].

Important mediators of neuroinflammatory processes are proteolytic enzymes — matrix metalloproteinases (MMPs), which are involved in the regulation of cytokine signaling, maintenance of the integrity of the blood-brain barrier (BBB) and play a key role in the remodeling of the brain vasculature [6]. In particular, the activation of MMP-2, MMP-3, and MMP-9 leads to an increase in the permeability of the BBB, disruption of vascular integrity, infiltration of inflammatory cells into the central nervous system (CNS) and neuronal death, which contributes to the progression of ischemic damage [7]. Additionally, MMPs are involved in the process of angiogenesis, which occurs during tissue repair following cerebral ischemia [8]. The interaction between inflammation, vascular damage, and MMP activation creates a vicious cycle: disruption of the BBB integrity and degradation of all components of the extracellular matrix intensify inflammatory reactions, which, in turn, worsen the ischemic process.

Since the outbreak of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, an increasing amount of clinical and experimental evidence indicates that severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, in addition to respiratory manifestations, can cause disorders in various systems, including the cardiovascular, musculoskeletal, and nervous ones [9]. A significant number of individuals who have recovered from acute COVID-19 have experienced persistent abnormal immune responses and chronic inflammation, which may lead to severe tissue damage and long-term consequences of the viral infection [10]. It has been shown that a significant percentage (30–80 %) of COVID-19 patients had neurological symptoms or mental health changes that persisted for a long period of time after recovery [11]. In the post-COVID-19, cognitive, psycho-emotional, and other CNS disorders are observed, often serving as key factors in the development of severe vascular injuries, such as acute strokes, vascular dementia, encephalopathies, etc. [12, 13]. Symptomatic COVID-19 worsened cognitive functions in 91.7 % of patients with CCI, with cognitive impairments persisting in 40.0 % of them a year after the acute phase of COVID-19 [14]. Cohort studies [11, 13, 15] have revealed a significant association between systemic inflammation and cognitive impairment in patients with neurological long COVID. Upon entering the CNS, SARS-CoV-2 can cause temporary or irreversible damage to the nervous system either directly, through the infection of astrocytes and

microglia, or indirectly, by activating the cascade of neuroinflammation and neurodegeneration via the release of pro-inflammatory cytokines. It is worth noting that important prognostic factors in patients with COVID-19 include age and gender. Unregulated inflammatory responses, as well as the presence of cerebrovascular pathological conditions, are more common in the elderly, which explains the higher frequency of post-COVID-19 complications and an increased likelihood of developing severe neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection [15, 16]. Furthermore, research indicates that although men are more susceptible to SARS-CoV-2 infection, prone to a more severe course and a worse prognosis, women have a higher risk of developing neurological symptoms of long COVID-19, such as fatigue, headache, “brain fog”, depression, and others, compared to men [17].

Studying the mechanisms of cytokine dysregulation in inflammation and changes in the proteolysis system in patients with CCI following SARS-CoV-2 infection may contribute to a deeper understanding of the pathogenic relationship between cerebrovascular diseases and COVID-19. This knowledge could facilitate the development of therapeutic strategies to prevent or mitigate neurological deficits associated with CCI and post-COVID-19 complications.

Based on the above, the aim of this study was to determine and analyze the levels of cytokines, including interleukin (IL) 1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18R β , tumor necrosis factor α (TNF- α) and interferon γ (IFN- γ), along with the levels of MMPs and tissue inhibitor metalloproteinase 1 (TIMP-1), in plasma of patients with CCI following symptomatic COVID-19, considering gender differences.

Materials and methods

This research was conducted in accordance with the ethical standards and provisions outlined in the Declaration of Helsinki and applicable regulatory requirements. The study protocol was approved by the ethics committees of both the ESC “Institute of Biology and Medicine” (Kyiv, Ukraine) and the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine). Written informed consent was obtained from all patients.

This study involved 108 participants aged 43 to 74 years with an established history of CCI who underwent outpatient examinations at the University Clinic of the Bogomolets National Medical University in 2022–2024. At the selection stage, all patients underwent comprehensive general clinical, clinical-neurological, instrumental, neuropsychological and laboratory assessments. The exclusion criteria were as follows: CCI grade III, severe comorbid conditions, oncological diseases, a history of acute cerebrovascular accidents, or diabetes mellitus. Participants were divided into two experimental groups. The main CCI and COVID-19 group included 56 patients: 22 males (average age 56.2 ± 6.9 years) and 34 females (average age 60.2 ± 3.3 years) with CCI who had experienced mild to moderate COVID-19 9–12 months prior to the examination. The presence/absence of a history of SARS-CoV-2 infection was previously confirmed through laboratory testing, including real-time reverse transcription polymerase chain reaction using nasopharyngeal swabs

sample and/or SARS-CoV-2 antibody tests. The control CCI group included 52 patients: 18 males (average age 61.4 ± 9.7 years) and 34 females (average age 61.3 ± 5.9 years) with CCI who had not experienced COVID-19.

Plasma for analysis was obtained from blood samples collected from the cubital vein into standard vacutainer tubes containing K2 EDTA. The tubes were gently inverted immediately after collection and centrifuged at 2.500 g for 15 minutes. Plasma aliquots were then separated and stored at -80°C until use.

The plasma levels of cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18R β , TNF- α and IFN- γ), matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9 and MMP-10), and TIMP-1 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to the manufacturer's instructions (commercial ELISA kits, Biotrak ELISA System, GE Healthcare, USA). Primary polyclonal antibodies (Santa Cruz Biotechnology, Inc., USA) were used along with corresponding secondary antibodies conjugated to horseradish peroxidase (Bio-Rad, USA) and o-phenylenediamine substrate in the presence of hydrogen peroxide (Sigma-Aldrich, USA). The optical density of the samples was determined at a wavelength of 492 nm using an ELISA reader (BioTek Instruments, Inc., USA).

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism software version 9.5.1 (GraphPad Software Inc., USA). Results between the groups were assessed by two-way analysis of variance with Bonferroni multiple comparison test. The data are presented as the mean $\pm$ standard deviation (SD). Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results

Our study involved 56 CCI patients with an average age of 58.3 ± 5.6 years who had experienced symptomatic COVID-19; 60.7 % were women. In the group of patients with CCI who had no history of SARS-CoV-2 infection,

women accounted for 65.4 %, and the average age was 61.3 ± 7.5 years. Analysis of the plasma levels of key pro- and anti-inflammatory mediators, including IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18R β , TNF- α , and IFN- γ , in CCI patients who had recovered from SARS-CoV-2 infection, as well as those with neurological conditions without a history of COVID-19, revealed no statistically significant differences in almost all studied parameters between the experimental groups, except for the IL-1 β . The obtained data indicate an increase in the plasma level of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β by 46.65 % in female CCI patients who had experienced COVID-19 compared to the values of the control group ($p \leq 0.05$). At the same time, the plasma level of IL-1 β in male patients from the CCI and COVID-19 group did not differ significantly from that in the CCI group (Fig. 1).

We studied the levels of MMPs, including MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, and MMP-10, as well as TIMP-1, in the plasma of patients with CCI who had experienced symptomatic COVID-19 9–12 months before. The results showed changes in the proteolysis system only in male participants. In particular, male CCI patients who were infected with the coronavirus demonstrated an increase in the plasma levels of MMP-1 by 20.72 % ($p \leq 0.05$), MMP-2 by 27.33 % ($p \leq 0.05$), and MMP-12 by 20.37 % ($p \leq 0.05$) compared to those who did not have a history of SARS-CoV-2 infection (Fig. 2). This analysis did not reveal any significant difference in the plasma levels of TIMP-1 when comparing CCI patients with and without a history of COVID-19 (Fig. 2).

Discussion

The post-COVID-19 is marked by the development of systemic “smoldering” inflammation and persistent neuroinflammatory processes, as evidenced by elevated levels of pro-inflammatory cytokines and chemokines, such as IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17A, IL-18,

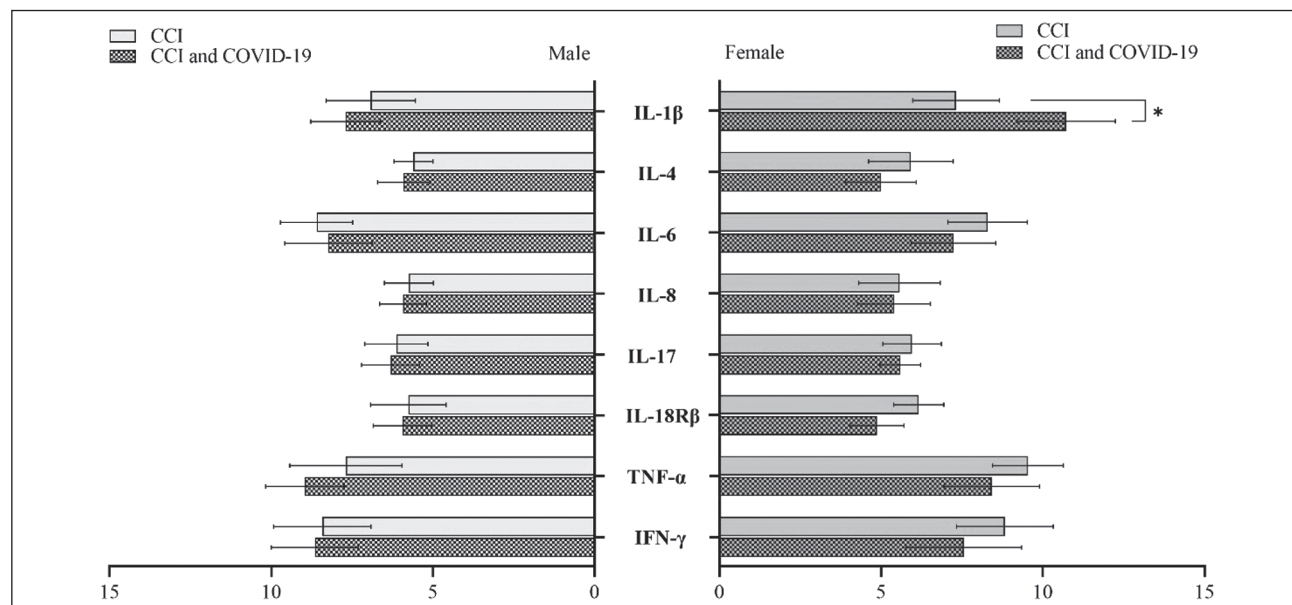


Figure 1. The plasma cytokine profile of patients in the studied groups, relative units/mg

Note (here and in Fig. 2): * $p \leq 0.05$ compared to the group of patients with CCI who haven't had COVID-19.

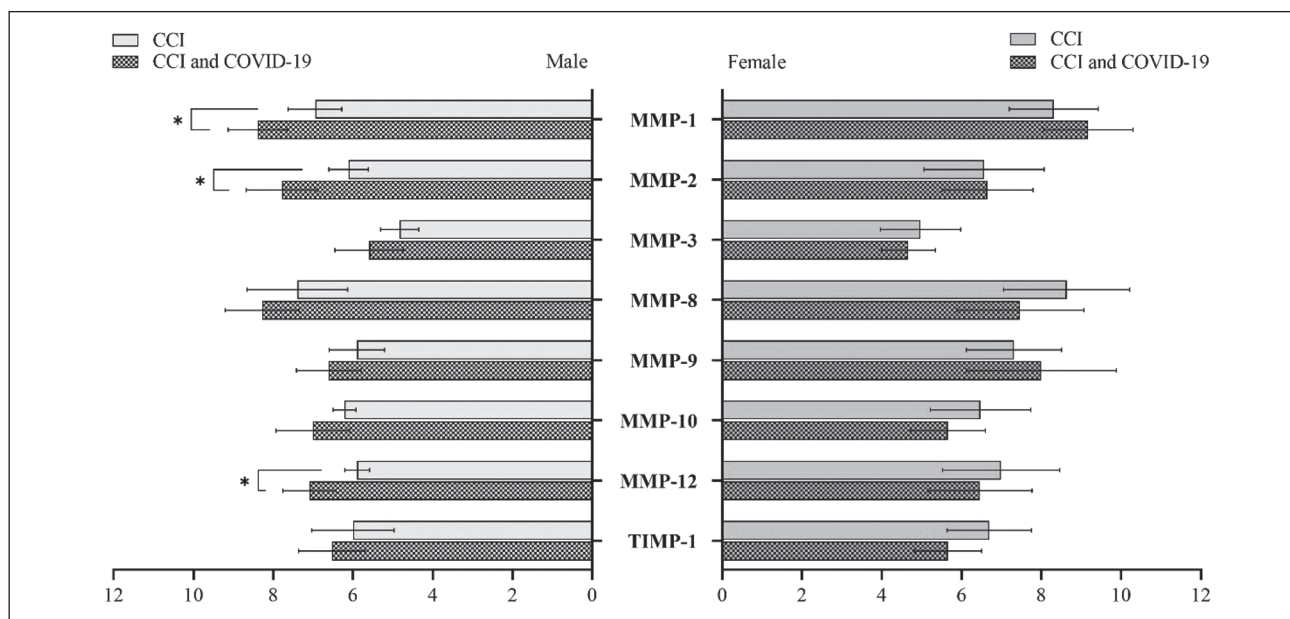


Figure 2. The plasma level of MMPs and TIMP-1 in the studied groups, relative units/mg

IL-23, TNF- α , MCP-1, and others [18]. However, it should be noted that cytokine levels in plasma may not accurately reflect local inflammation in brain tissues or blood vessels. The results of our previous research [19], which investigated the role of cytokines in neuroinflammatory processes, consistent with the findings of this study, revealed no significant differences in the levels of IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, and TNF- α between multiple sclerosis patients who had confirmed COVID-19 within the past 4–6 months and those with no history of SARS-CoV-2 infection. Additionally, an imbalance in the Th1 (IFN- γ)/Th2 (IL-4 and IL-10) profile, favoring Th1, was observed, associated with overexpression of pro-inflammatory and a decrease in anti-inflammatory cytokines, which became even more pronounced following COVID-19 [19].

The results of our study showed an increased level of IL-1 β in female patients with CCI, which may persist for a long time after recovery from COVID-19. This elevation in IL-1 β levels could be explained by several factors, including the impact of SARS-CoV-2 infection on the body, gender differences in the immune response, and the characteristics of CCI. In patients with CCI, there are disturbances in cerebral blood flow, which can activate microglia and astrocytes that produce IL-1 β in response to stress. It should be noted that women are more prone to local activation of pro-inflammatory pathways due to endothelial dysfunction and hormonal characteristics [20]. Furthermore, patients with CCI already have a baseline low-grade inflammation, and COVID-19 can “fuel” this process, especially in women. Men often have a weaker immune response compared to women. They often experience more severe COVID-19 outcomes but with lower levels of immune mediators during the recovery phase [17]. Additionally, androgens can suppress the IL-1 β production, reducing the intensity of the inflammatory response [20]. It is known that IL-1 β is a key mediator in amplifying the inflammatory cascade, exerting

various biological effects, such as promoting inflammation, inducing vasodilation, stimulating angiogenesis, recruiting leukocytes, and driving T-cell differentiation, both at sites of local inflammation and systemically [21]. Studies have found an increase in circulating IL-1 β level at various stages of COVID-19, including mild SARS-CoV-2 infection, with this cytokine showing a delayed peak several months after the infection [21, 22].

MMPs are enzymes involved in various physiological and pathological processes, including the regulation of inflammatory and immune responses, tissue remodeling, and the spread of viral infections [23]. Under normal conditions, MMP activity is tightly controlled. However, during pathological conditions, increased tissue and circulating levels of these proteolytic enzymes are often the result of systemic disorders associated with excessive cytokine release, particularly IL-1 β , IL-6, and TNF- α . In chronic ischemia and inflammation, which are exacerbated in the post-COVID-19, the activation of astrocytes, microglia, endothelial cells, and immune cells may stimulate MMP production. For example, MMP-12 (macrophage elastase) is synthesized by activated macrophages and almost all brain cells, except for astrocytes, and is involved in the development of neurological symptoms associated with COVID-19, contributing to neuroinflammation [24]. Several articles published in the past few years have highlighted the crucial role of MMP-12 in the pathogenesis following a stroke [25]. MMP-1 is known for its role in the degradation of fibrillar collagens and is associated with vascular remodeling and the development of pulmonary fibrosis. Both the levels and enzymatic activity of MMP-1 were found to be elevated in the peripheral blood of patients with COVID-19, particularly in severe or critical cases [26]. MMP-2, also known as gelatinase A, primarily targets type IV collagen, a key component of the basement membrane, and is crucial for maintaining vascular integrity

and permeability. Dysregulation of MMP-2 has been linked to endothelial dysfunction and tissue damage. Elevated MMP-2 enzymatic activity has been observed in hypertensive COVID-19 patients and is associated with brain damage in individuals affected by COVID-19 [27]. We hypothesize that the elevated levels of MMP-1, MMP-2, and MMP-12 in men with CCI after symptomatic COVID-19 may indicate an imbalance in the proteolysis system caused by the impact of the viral infection and gender-specific response characteristics. Men may exhibit a greater tendency for MMP activation, as testosterone can directly influence the expression of proteolytic enzymes. Men also exhibit more pronounced endothelial dysfunction, which is characteristic of COVID-19, and this is accompanied by the stimulation of MMP activity [28]. This underscores the need for further investigation of these mechanisms to develop targeted therapies aimed at normalizing MMP activity.

An increase in the levels of enzymes of the proteolysis system may result from an imbalance between MMPs and their tissue inhibitors. Of the tissue inhibitors, TIMP-1 seems to have the highest affinity for MMP-1, MMP-3, and MMP-9 [29]. However, factors that stimulate or inhibit the production of these endogenous protein regulators are currently poorly understood. The absence of statistically significant changes in plasma levels of TIMP-1 in CCI patients who had experienced symptomatic COVID-19, compared to those without a history of SARS-CoV-2 infection, may indicate an imbalance in the proteolysis system. After COVID-19, in the conditions of CCI, there may be inhibition of TIMP production by cells responsible for maintaining the balance between MMPs and TIMPs. If TIMP levels do not increase and remain stable, it may suggest the body's inability to fully compensate for the elevated MMP levels. Moreover, TIMP-1 may be degraded at sites of inflammation or tissue remodeling (local degradation), reducing its effectiveness. In older patients, the regulation of the MMP/TIMP system may be impaired due to age-related changes [6]. Our previous research [30] revealed that SARS-CoV-2 infection, in the context of CNS diseases, can trigger mechanisms that activate MMPs during the post-infectious period (4–6 months), which may be related to immune system dysregulation. This activation results in detrimental effects on inflammation, BBB integrity, and the degradation of myelin-associated proteins.

Conclusions

Our study highlights the differential impact of symptomatic COVID-19 on cytokine profiles and the proteolysis system in patients with CCI, emphasizing distinct patterns based on gender. Notably, female CCI patients who recovered from COVID-19 exhibited an increase in plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β compared to those with no history of SARS-CoV-2 infection, underscoring a gender-specific predisposition to heightened inflammatory responses. At the same time, the levels of other pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- α , remained stable, which may indicate a certain selectivity and specificity of the immune response following SARS-CoV-2 infection. Furthermore, alterations in the

proteolysis system were predominantly evident in male CCI patients post-COVID-19. Higher plasma levels of MMP-1, MMP-2, and MMP-12 in these individuals suggest enhanced proteolytic activity, potentially contributing to vascular remodeling and increased vulnerability to further ischemic damage. Importantly, no significant differences in TIMP-1 levels were detected between groups, which could indicate persistent imbalance in the MMP/TIMP regulatory system, particularly in male patients. These findings suggest that SARS-CoV-2 infection exacerbates underlying pathophysiological processes in CCI, with gender-specific variations in cytokine and MMP profiles. This may have implications for long-term outcomes, such as progressive neuroinflammation and vascular damage. These results indicate the need for a deeper investigation of gender aspects in post-COVID-19 complications, especially in patients with chronic diseases. Understanding these mechanisms is crucial for the development of targeted therapeutic strategies aimed at mitigating post-COVID-19 complications in cerebrovascular diseases, particularly CCI.

References

1. Pu L, Wang L, Zhang R, et al. Projected global trends in ischemic stroke incidence, deaths and disability-adjusted life years from 2020 to 2030. *Stroke*. 2023;54(5):1330–1339. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040073.
2. 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(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
3. Cherniy TV, Cherniy VI, Svitlytska DV. Chronic cerebral ischemia. Modern view of the problem. *Clin Prev Med*. 2023;3:100–112. doi: 10.31612/2616-4868.3(25).2023.14.
4. Rajeev V, Chai YL, Poh L, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11:93. doi: 10.1186/s40478-023-01590-1.
5. Kumari S, Dhapola R, Sharma P, et al. The impact of cytokines in neuroinflammation-mediated stroke. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2024;78:105–119. doi: 10.1016/j.cytogfr.2024.06.002.
6. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739.
7. Zingaropoli MA, Iannetta M, Piermatteo L, et al. Neuro-axonal damage and alteration of blood-brain barrier integrity in COVID-19 patients. *Cells*. 2022;11(16):2480. doi: 10.3390/cells11162480.
8. Rempe RG, Hartz AMS, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(9):1481–1507. doi: 10.1177/0271678X16655551.
9. Singal CMS, Jaiswal P, Seth P. SARS-CoV-2, more than a respiratory virus: its potential role in neuropathogenesis. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:1887–1899. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00251.
10. Khazaal S, Harb J, Rima M, et al. The pathophysiology of long COVID throughout the renin-angiotensin system. *Molecules*. 2022;27(9):2903. doi: 10.3390/molecules27092903.
11. Zhao J, Xia F, Jiao X, Lyu X. Long COVID and its association with neurodegenerative diseases: pathogenesis, neuroima-

ging, and treatment. *Front Neurol.* 2024;15:1367974. doi: 10.3389/fneur.2024.1367974.

12. Mishchenko TS, Mishchenko VM, Sokolik VV, et al. Neurological disorders in patients who had COVID-19: how to treat during a pandemic. *Int Neurol J.* 2021;17(6):10-22. doi: 10.22141/2224-0713.17.6.2021.242231.

13. Jose C, Rudroff T, Chamard-Witkowski L. Editorial: The NeuroCOVID-19 syndrome: cognitive and psychological profiles, physiopathology, and impact on neurologically vulnerable populations. *Front Neurol.* 2024;15:1452895. doi: 10.3389/fneur.2024.1452895.

14. 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.

15. Kashipazha D, Shalilahmadi D, Shamsaei G, et al. Neurological manifestations in hospitalized COVID-19 patients: a cross-sectional study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2024;60:41. doi: 10.1186/s41983-024-00818-8.

16. Pereira DN, Bicalho MAC, Jorge AO, et al. Neurological manifestations by sex and age group in COVID-19 in-hospital patients. *Neurol Sci.* 2022;28:100419. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100419.

17. Gorenshstein A, Leibovitch L, Liba T, et al. Gender disparities in neurological symptoms of long COVID: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2024;1-15. doi: 10.1159/000540919.

18. Queiroz MAF, Neves PFMD, Lima SS, et al. Cytokine profiles associated with acute COVID-19 and long COVID-19 syndrome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:922422. doi: 10.3389/fcimb.2022.922422.

19. Halenova TI, Raksha NH, Vovk TB, et al. Cytokine profile in multiple sclerosis patients with and without COVID-19. *Wiad Lek.* 2024;77(4):640-645. doi: 10.36740/WLek.202404104.

20. Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, et al. Male and female sex hormones in primary headaches. *J Headache Pain.* 2018;19(1):117. doi: 10.1186/s10194-018-0922-7.

21. Krenytska D, Strubchevska K, Kozyk M, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and angiogenesis-related growth factors in patients with osteoarthritis after COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1168487. doi: 10.3389/fmed.2023.116848.

22. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med.* 2022;3(6):100663. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663.

23. Tuharov Y, Krenytska D, Halenova T, et al. Plasma levels of MMPs and TIMP-1 in patients with osteoarthritis after recovery from COVID-19. *Rev Recent Clin Trials.* 2023;18(2):123-128. doi: 10.2174/1574887118666230131141608.

24. Mohammadhosayni M, SadatMohammadi F, Ezzatifar F, et al. Matrix metalloproteinases are involved in the development of neurological complications in patients with coronavirus disease 2019. *Int Immunopharmacol.* 2021;100:108076. doi: 10.1016/j.in-timp.2021.108076.

25. Veeravalli KK. Implications of MMP-12 in the pathophysiology of ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol.* 2024;9(2):97-107. doi: 10.1136/svn-2023-002363.

26. Salomão R, Assis V, de Sousa Neto IV, et al. Involvement of matrix metalloproteinases in COVID-19: molecular targets, mechanisms, and insights for therapeutic interventions. *Biology.* 2023;12(6):843. doi: 10.3390/biology12060843.

27. Fernandez-Patron C, Hardy E. Matrix metalloproteinases in health and disease in the times of COVID-19. *Biomolecules.* 2022;12(5):692. doi: 10.3390/biom12050692.

28. Avila-Mesquita CD, Couto AES, Campos LCB, et al. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112067. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112067.

29. Thorson C, Galicia K, Burleson A, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors and proteoglycan 4 in patients undergoing total joint arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619828113. doi: 10.1177/1076029619828113.

30. Halenova T, Raksha N, Vovk T, et al. Proteolytic imbalance in plasma of patients with multiple sclerosis following COVID-19. *Int Neurol J.* 2024;20(5):221-227. doi: 10.22141/2224-0713.20.5.2024.1089.

Received 16.02.2025

Revised 23.03.2025

Accepted 02.04.2025

Information about authors

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

Marina Mykhailichenko, 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>

Victor Tomchuk, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Department of Biochemistry named after Academician M.F. Guly, National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tomchuk_viktor@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0622-6345>

Alevtyna Huet, PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: alevtina.huet@knu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6511-2201>

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>

Olexii Savchuk, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: olexii.savchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3621-6981>

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

Authors' contribution. Melnyk V.S. — making a diagnosis, working with patients, blood sampling, supervision and guidance throughout this work; Mykhailichenko 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 the experiments, writing the manuscript; Huet A.S., Vovk T.B. — collection of the data and their statistical analysis; Tomchuk V.A., Savchuk O.M. — supervision and guidance throughout this work.

Мельник В.С.¹, Михайліченко М.О.², Томчук В.А.³, Юет А.С.⁴, Галенова Т.І.⁴, Ракша Н.Г.⁴, Вовк Т.Б.⁴, Кот Л.І.⁴, Савчук О.М.⁴

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

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

Цитокінетичний профіль та рівні протеолітичних ферментів у плазмі крові пацієнтів із хронічною церебральною ішемією після COVID-19

Резюме. Актуальність. Це дослідження мало на меті визначити цитокінетичний профіль, рівні протеолітичних ферментів і TIMP-1 у плазмі крові пацієнтів із хронічною ішемією мозку (ХІМ) після перенесеного симптоматичного COVID-19 з урахуванням гендерних відмінностей. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 108 пацієнтів із ХІМ віком від 43 до 74 років: 56 хворих, у яких протягом останніх 9–12 місяців діагностовано COVID-19 (група «ХІМ та COVID-19»), та 52 особи без інфекції SARS-CoV-2 в анамнезі (група «ХІМ»). Учасників також було розподілено за статтю. Рівні цитокінів (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18R β , TNF- α і IFN- γ), матриксних металопротеїназ (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9 та MMP-10) і TIMP-1 у плазмі визначали за допомогою імуноферментного аналізу. **Результати.** Не виявлено значущих відмінностей у параметрах більшості цитокінів у плазмі хворих із ХІМ і COVID-19 в анамнезі та без нього, за винятком IL-1 β , рівень якого був вищим на 46,65 % у жінок із ХІМ, які перенесли симптоматичний COVID-19. Показано вищі

плазмові рівні протеолітичних ферментів MMP-1, MMP-2 та MMP-12 (на 20,72; 27,33 та 20,37 % відповідно) у пацієнтів чоловічої статі з ХІМ, які одужали від COVID-19, порівняно з учасниками без SARS-CoV-2 в анамнезі. За результатами не виявлено значущих відмінностей у рівнях TIMP-1 між групами «ХІМ» і «ХІМ та COVID-19». Отримані дані можуть вказувати на гендерно-специфічні зміни в цитокінетичному профілі та системі протеолізу хворих на ХІМ після симптоматичного COVID-19. **Висновки.** Інфекція SARS-CoV-2, навіть після тривалого постгострого періоду, може активувати альтернативні патогенетичні механізми, включаючи порушення регуляції цитокінів, системне запалення й протеолітичний дисбаланс із гендерно-специфічними особливостями, що може спричинити посилення ішемічних процесів у пацієнтів із ХІМ і збільшити ризик розвитку цереброваскулярних ускладнень. **Ключові слова:** хронічна ішемія мозку; COVID-19; інфекція SARS-CoV-2; цитокіни; матриксні металопротеїнази; система протеолізу

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
Інформація надана 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.



УДК 615.214.2:616.8-009.831-053.2-085

Сухоносова О.Ю.¹, Коренев С.М.¹, Сальникова В.В.²¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²КНП «Міська дитяча лікарня № 5» Харківської міської ради, м. Харків, Україна

Досвід лікування спастичності у дітей з органічними ураженнями центральної нервової системи

Резюме. Актуальність. Спастичність є одним із найпоширеніших проявів порушення тону м'язів у дітей із неврологічними розладами, зокрема при дитячому церебральному паралічі. Кількість цих інвалідизуючих захворювань зростає з кожним роком. Реабілітація направлена на зменшення ступеня рухових порушень, підвищення функціональної активності дитини, зменшення больових відчуттів, полегшення догляду за дитиною та запобігання ортопедичним ускладненням. **Мета:** оцінити ефективність застосування баклофену у комплексній реабілітації дітей з руховими порушеннями внаслідок органічного ураження ЦНС. **Матеріали та методи.** Під нашим наглядом перебувало 136 дітей віком від 4 до 18 років, які мали рухові порушення внаслідок органічного ураження ЦНС. Дітей було розподілено на 2 групи: 1-ша (основна) група — 72 хворі (52,94 %), які отримували баклофен протягом 3 місяців та реабілітаційні заходи, та 2-га (контрольна) група — 64 хворі (47,06 %), які отримували лише реабілітаційні заходи. **Результати.** Аналіз впливу препарату на рівень м'язового тону за даними неврологічного статусу, рухову активність за даними стандартизованих шкал (класифікації великих моторних функцій — GMFCS, класифікації виконання функцій руками (MACS), оцінки м'язового тону за шкалою Ашворса) та загальної ефективності комплексної реабілітаційної терапії (вимірювання об'єму рухів у суглобах кінцівок з використанням гоніометра) показав вірогідне поліпшення стану хворих. Отримані результати після застосування баклофену у дітей зі спастичними парезами та паралічами внаслідок органічних уражень ЦНС дозволяють вважати, що баклофен може бути рекомендований до застосування у загальній клінічній практиці як обґрунтована складова комплексної терапії хворих з вираженими генералізованими порушеннями м'язового тону. **Висновки.** Отримані результати підтверджують доцільність використання баклофену як складової фармакологічної корекції спастичного синдрому у дитячому віці. **Ключові слова:** спастичність; органічне ураження ЦНС; діти; реабілітація; медикаментозна терапія; баклофен; м'язовий тонус

Вступ

Спастичність є одним із найпоширеніших проявів порушення тону м'язів у дітей із неврологічними розладами, особливо при дитячому церебральному паралічі (ДЦП). Згідно з даними галузевої статистики МОЗ України, зареєстровано близько 100 тис. дітей, інвалідність яких пов'язана з патологією нервової системи. Дитячий церебральний параліч є однією з найбільш

частих причин дитячої інвалідності: поширення у Європі становить від 2 до 3 на 1000 живих новонароджених, в Україні — 2,56 на 1000 живих новонароджених. Серед глибоко недоношених дітей кількість випадків ДЦП зросла до 40–100 на 1000 живих новонароджених [1, 3, 6].

Розуміння патофізіології, механізмів розвитку та клінічних проявів спастичності є ключовим для ран-

нього виявлення та ефективного лікування [2–4]. Спастичність — це порушення м'язового тону, що проявляється у вигляді мимовільного м'язового напруження, підвищеного тону та рефлекторної гіперактивності. Вона характеризується як швидкість-залежне підвищення м'язового тону, яке виникає внаслідок гіперактивності м'язових рефлексів [5–7]. Сучасні дослідження враховують складну взаємодію між центральною (ЦНС) та периферичною нервовими системами, акцентують увагу на комплексній природі цього явища, включно зі змінами в кортикоспінальних шляхах, дисфункцією інгібіторних синапсів та пластичними змінами у м'язах [8–10]. Порушення спостерігаються переважно внаслідок ураження мотонейрона, зокрема кортикоспінального тракту, що часто має місце при ДЦП. Крім того, рухові порушення у дітей часто виникають внаслідок інфекційного ураження головного мозку (менінгіти, енцефаліти), гострого порушення мозкового кровообігу, вроджених вад розвитку головного мозку, травм головного мозку [1, 11, 12].

Клінічно спастичність проявляється як ригідність м'язів, зменшення амплітуди рухів, патологічні рефлекс та контрактури. Спастичність може суттєво впливати на рухову функцію, якість життя та потребує комплексного лікувального підходу. У сучасній практиці застосовується мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування спастичності, що включає фізіотерапію, медикаментозне лікування (баклофен, ботулотоксин), ортопедичні втручання та нейрохірургічні методи (селективна дорзальна ризотомія) [1, 13–16]. Комбінований підхід виявляється найефективнішим, особливо при індивідуалізації програм лікування. Індивідуалізація втручання згідно з віком, рівнем функціонування (GMFCS) та цілями дитини є найефективнішою стратегією. Своєчасна діагностика та адекватне лікування спастичності є ключовими для запобігання розвитку вторинних ускладнень, як-от контрактури, деформації та порушення ходи [1, 4, 6, 9].

Нами був проведений огляд наукових робіт, опублікованих у міжнародних рецензованих журналах у період з 2015 по 2024 рік. Пошук джерел здійснювався через бази даних PubMed, Scopus, ScienceDirect та Google Scholar за ключовими словами: spasticity, children, cerebral palsy, treatment. Бралися до уваги як клінічні дослідження, так і систематичні огляди.

Проблема реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи є актуальною та соціально значимою, метою її є поліпшення якості життя та максимальна соціальна адаптація дітей з обмеженими можливостями у суспільстві. Лише комплексний підхід до реабілітації забезпечить максимальну її ефективність та підвищення рівня функціональних рухових можливостей дитини [1, 5, 8, 10]. Для кожної дитини розробляється індивідуальна програма реабілітації залежно від потреб дитини та її можливостей. Обов'язковою умовою є комплексне обстеження дитини з метою визначення характеру та об'єму ураження головного мозку, визначення функціонального стану дитини, наявності супутньої соматичної патології та асоційованих порушень для плану-

вання подальшої індивідуальної програми реабілітації. Метою реабілітації є зменшення ступеня рухових порушень, підвищення функціональної активності дитини, зменшення больових відчуттів, полегшення догляду за дитиною та запобігання ортопедичним ускладненням [1, 11, 14, 16].

Одним із найбільш досліджених і рекомендованих Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 09.04.2013 № 286 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при органічних ураженнях головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями» засобів фармакологічного контролю спастичності у дітей є баклофен — агоніст GABA-B-рецепторів, який діє на рівні спинного мозку, пригнічуючи моносинаптичні рефлекс. Баклофен є міорелаксантом, що діє на рівні спинного мозку; похідне гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). З хімічної точки зору баклофен не належить до інших міорелаксантів. Баклофен зменшує підвищений тонус м'язів, зумовлений ураженням спинного мозку. Препарат одночасно і рівною мірою пригнічує шкірні рефлекс і тонус м'язів, при цьому тільки незначно знижує амплітуду сухожильних рефлексів. Механізм цієї дії складається, найімовірніше, з гіперполяризації висхідних нервів і гальмування як моно-, так і полісинаптичних рефлексів на рівні спинного мозку шляхом стимуляції ГАМК-B-рецепторів, завдяки чому блокується вивільнення амінокислот — глутамату і аспартату. Баклофен не впливає на нервово-м'язову передачу. В експериментах на тваринах баклофен збільшував метаболізм допаміну, однак у людей під впливом препарату концентрація ацетату 5-гідроксиіндолу або метаболітів допаміну у спинномозковій рідині не змінювалася [1, 3, 9, 12].

Переваги застосування баклофену пов'язані із його здатністю зменшувати больові флексорні спазми та спонтанні м'язові скорочення, завдяки чому поліпшується рухливість пацієнта та зменшується залежність від допомоги інших людей, поліпшується реабілітація. Баклофен також зменшує больову чутливість. Таким чином, поліпшення загального самопочуття пацієнта і заспокоєння є менш утрудненим, ніж під час застосування інших лікарських препаратів, які впливають на ЦНС [3, 4, 6, 12].

Мета дослідження: оцінити ефективність застосування баклофену у комплексній реабілітації дітей з руховими порушеннями внаслідок органічного ураження ЦНС.

Матеріали та методи

Під нашим наглядом перебувало 136 дітей віком від 4 до 18 років, які мали рухові порушення внаслідок органічного ураження ЦНС. Дітей було розподілено на 2 групи: 1-ша (основна) група — 72 хворі (52,94 %), які отримували баклофен та реабілітаційні заходи, і 2-га (контрольна) група — 64 хворі (47,06 %), які отримували лише реабілітаційні заходи. Середній вік дітей основної групи становив $8,64 \pm 3,95$ року, контрольної групи — $8,67 \pm 0,71$ року. Розподіл хворих подано у табл. 1. Усім

Таблиця 1. Розподіл дітей за статтю

Стать	Основна група		Контрольна група	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
Хлопчики	37	51,39	34	53,13
Дівчатка	35	48,61	30	46,88
Усього	72	52,94	64	47,06

пацієнтам в динаміці було проведено анамнестичне, клінічне, неврологічне, за потребою нейрофізіологічне та лабораторне дослідження. Згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Церебральний параліч та інші органічні ураження головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями», затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 09.04.2013 № 286, дітям було проведено до і після курсів реабілітації обстеження неврологічного статусу, оцінка функціонального рухового розвитку дитини за допомогою стандартизованих шкал: класифікації великих моторних функцій — GMFCS (Gross Motor Function Classification System), класифікації виконання функцій руками (MACS — The manual ability classification system), оцінки м'язового тону за шкалою Ашворса. Крім того, для об'єктивізації оцінки спастичності використовувалася модифікована шкала Тардьє (Modified Tardieu Scale). Можливості, закладені в системі оцінки за шкалою Тардьє, дозволяють більш детально верифікувати всі компоненти спастичності, зокрема тону

і реактивність м'язів, пов'язані зі стретч-рефлексом і коконтракцією. Вимірювання об'єму рухів у суглобах кінцівок проводилось з використанням гоніометра.

Лікування баклофеном розпочинали з дози 0,3 мг/кг маси тіла на добу, яку було поділено на 3 прийоми. Дозу підвищували з обережністю, з інтервалом в один тиждень, до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Загалом добова доза підтримуючої терапії становила $1,10 \pm 0,12$ мг/кг маси тіла, але не перевищувала 40 мг для дітей віком до 8 років та 60 мг для дітей віком від 8 до 18 років.

Дослідження було проведено за письмовою згодою всіх учасників та/або їх батьків відповідно до принципів, визначених Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальною декларацією про біоетику та права людини» (ЮНЕСКО).

Для встановлення статистичної вірогідності результатів отримані дані були математично оброблені за допомогою параметричних та непараметричних методів.

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за етіологією органічного ураження ЦНС

Етіологія	Основна група		Контрольна група	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
ДЦП	48	66,67	45	70,31
Нейроінфекції	11	15,28	9	14,06
Вада розвитку головного мозку	7	9,72	6	9,38
ЧМТ	5	6,94	4	6,25
Розсіяний склероз	1	1,39	0	0,00
Усього	72		64	

Таблиця 3. Результати оцінки функціонального рухового розвитку за допомогою стандартизованих шкал

Стандартизована шкала	Ступінь	Основна група		Контрольна група	
		Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
GMFCS	III	37	51,39	34	53,13
	IV	35	48,61	30	46,88
MACS	III	39	54,17	32	50,00
	IV	28	38,89	27	42,19
	V	5	6,94	5	7,81
Шкала Ашворса	III	2	2,78	2	3,13
	IV	40	55,56	33	51,56
	V	30	41,67	29	45,31
Усього		72		64	

Результати

Основними скаргами перед початком лікування були обмеження активних та пасивних рухів, вимушений стан кінцівок, порушення постави (100 %).

Під час обстеження за даними анамнезу встановлена наступна етіологія органічного ураження ЦНС (табл. 2).

У неврологічному статусі відмічалось підвищення м'язового тону за гемітипом у 40 дітей (55,56 %) основної групи та у 38 дітей (59,38 %) контрольної групи, тетрапарез — у 32 (44,44 %) та 26 (40,63 %) пацієнтів відповідних груп. Оцінка функціонального рухового розвитку дитини за допомогою стандартизованих шкал: класифікації великих моторних функцій — GMFCS, класифікації виконання функцій руками (MACS), оцінки м'язового тону за шкалою Ашворса — надана у табл. 3.

У хворих контрольної групи скарги, анамнез, дані неврологічного обстеження майже не відрізнялись від таких у хворих основної групи. Оцінка загально-го клінічного стану в динаміці та ефективності терапії проводилася індивідуально для кожного хворого. При

цьому критеріями позитивного ефекту були визначені: 1) зменшення суб'єктивних скарг (у вигляді їх зниження на 25 % і більше); 2) позитивна динаміка в неврологічному статусі; 3) позитивна динаміка показників вимірювання об'єму рухів у суглобах кінцівок з використанням гоніометра.

Позитивний ефект, за даними індивідуальної оцінки клінічного стану в динаміці після 3 місяців терапії баклофеном, був зареєстрований у більшості пацієнтів. В основній групі скарги на обмеження активних та пасивних рухів зменшилися на 76 %, вимушене встановлення кінцівок — на 71 %. У неврологічному статусі м'язовий тонус зменшився у 92 % пацієнтів.

При порівнянні результатів проведеного дослідження виявилось, що у дітей основної групи, які проходили курс реабілітації та приймали баклофен протягом 3 місяців, була зареєстрована вірогідно ($p < 0,05$) виражена позитивна динаміка, ніж у дітей контрольної групи, які отримували тільки реабілітаційні заходи (табл. 4).

Небажаних проявів чи алергічних реакцій у жодного з пацієнтів протягом спостереження не виявлено. Со-

Таблиця 4. Динаміка об'єму рухів у суглобах кінцівок з використанням гоніометра в основній групі та у контрольній групі хворих до та після курсу лікування

Рух, який тестується	Основна група (n = 72)			Група порівняння (n = 64)			p
	До застосування баклофену	Після 3 міс. застосування баклофену	p	Базові дані	Через 3 міс. лікування	p	
	M ± m	M ± m		M ± m	M ± m		
Плечовий суглоб							
Згинання	143,09 ± 14,09	154,03 ± 14,27	< 0,05	141,70 ± 14,39	146,69 ± 13,89	< 0,05	< 0,05
Розгинання	37,75 ± 4,32	42,75 ± 3,67	< 0,05	38,42 ± 4,61	41,27 ± 3,73	< 0,05	< 0,05
Відведення	149,24 ± 11,37	159,32 ± 9,04	< 0,05	151,67 ± 10,08	156,23 ± 7,28	< 0,05	< 0,05
Ліктьовий суглоб							
Згинання	119,24 ± 12,86	128,97 ± 11,67	< 0,05	121,91 ± 13,21	124,93 ± 11,54	< 0,05	< 0,05
Пронація	61,11 ± 5,83	69,26 ± 3,84	< 0,05	62,87 ± 3,47	67,40 ± 3,89	< 0,05	< 0,05
Супінація	48,29 ± 6,57	53,98 ± 4,39	< 0,05	48,83 ± 4,25	51,66 ± 3,27	< 0,05	< 0,05
Променево-зап'ястковий суглоб							
Згинання	63,24 ± 3,21	69,24 ± 4,01	< 0,05	63,39 ± 4,22	66,94 ± 4,76	< 0,05	< 0,05
Розгинання	59,84 ± 3,72	68,97 ± 4,92	< 0,05	60,07 ± 4,41	66,85 ± 4,83	< 0,05	< 0,05
Кульшовий суглоб							
Згинання	89,32 ± 12,38	99,97 ± 11,02	< 0,05	91,46 ± 11,76	96,36 ± 9,25	< 0,05	< 0,05
Відведення	19,38 ± 2,87	28,43 ± 3,29	< 0,05	22,72 ± 2,04	26,31 ± 4,57	< 0,05	< 0,05
Колінний суглоб							
Згинання	108,31 ± 9,85	122,72 ± 10,83	< 0,05	109,12 ± 12,63	118,34 ± 11,06	< 0,05	< 0,05
Гомілковостопний суглоб							
Тильне згинання	14,48 ± 1,89	18,03 ± 1,22	< 0,05	14,06 ± 1,38	16,84 ± 1,59	< 0,05	< 0,05

нливість, в'ялість відмічалися у 16 % пацієнтів на початку лікування, їх прояви зменшилися з часом.

Застосування протягом 3 місяців баклофену у дітей віком від 4 до 18 років зі спастичними руховими порушеннями (геміпарез, тетрапарез) внаслідок органічного ураження ЦНС дозволяє:

- поліпшити стан м'язового тону, що проявляється у зменшенні спастичності за даними обстеження неврологічного статусу,

- ефективно зменшити скарги пацієнтів на обмеження рухової активності, опірність при пасивних рухах, що допомагає полегшити догляд за пацієнтами,

- забезпечити виражену позитивну динаміку у вигляді збільшення показників вимірювання об'єму рухів у суглобах кінцівок з використанням гоніометра.

Відзначено добрий профіль безпеки при застосуванні баклофену, що проявляється відсутністю алергічних реакцій під час проведення дослідження.

Таким чином, аналіз отриманих даних після застосування баклофену у дітей зі спастичними парезами та паралічами внаслідок органічних уражень ЦНС дозволяє вважати, що баклофен може бути рекомендований до застосування у загальній клінічній практиці як обґрунтована складова комплексної терапії хворих з вираженими генералізованими порушеннями м'язового тону.

Висновки

Спастичність є складним клінічним синдромом, що виникає переважно у дітей з неврологічними порушеннями центрального генезу. Грамотне ведення таких пацієнтів є критичним для адаптації дітей у суспільстві та підвищення якості життя. Сучасні підходи до діагностики та лікування базуються на мультидисциплінарному принципі, що забезпечує більш комплексну допомогу дитині та її родині.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09.04.2013 № 286 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при органічних ураженнях головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями». <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0286282-13#Text>.
2. Bonfert M., Heinen F., Kaňovský P., Schroeder A.S., Chambers H.G., Dabrowski E. et al. Spasticity-related pain in children/adolescents with cerebral palsy. Part 2: IncobotulinumtoxinA efficacy results from a pooled analysis. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. 2023. Vol. 16. No. 1. P. 83-98. DOI: 10.3233/PRM-220020.
3. Brandenburg J.E. Is baclofen the least worst option for spasticity management in children? *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. 2023. Vol. 16. No. 1. P. 11-17. DOI: 10.3233/PRM-230001.
4. Corrado B., Di Luise C., Servodio Iammarrone C. Management of muscle spasticity in children with cerebral palsy by means of extracorporeal shockwave therapy: A systematic review of the literature.

Developmental Neurorehabilitation. 2021. Vol. 24. No. 1. P. 1-7. DOI: 10.1080/17518423.2019.1683908.

5. Dai A.I., Aksoy S.N., Demiryürek A.T. Comparison of efficacy and side effects of oral baclofen versus tizanidine therapy with adjuvant botulinum toxin type A in children with cerebral palsy and spastic equinus foot deformity. *Journal of Child Neurology*. 2016. Vol. 31. No. 2. P. 184-189. DOI: 10.1177/0883073815587030.

6. Hägglund G., Hollung S.J., Ahonen M., Alriksson-Schmidt A., Andersen G.L., Beckung E. et al. Treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy in Northern Europe: A CP-North registry study. *BMC Neurology*. 2021. Vol. 21. Article number: 276. DOI: 10.1186/s12883-021-02289-3.

7. Heinen F., Kaňovský P., Schroeder A.S., Chambers H.G., Dabrowski E., Geister T.L. et al. IncobotulinumtoxinA for the treatment of lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy: A phase 3 study. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. 2021. Vol. 14. No. 3. P. 343-354. DOI: 10.3233/PRM-210040.

8. Leister K.R., Rosenberg J., Servais A., Leeds R. Neuromuscular contributions to disability in children with cerebral palsy and the impact of dynamic stretching orthoses and therapeutic exercise interventions: A narrative review. *Translational Pediatrics*. 2024. Vol. 13. No. 5. P. 803-813. DOI: 10.21037/tp-24-73.

9. McLaughlin M.J., Fisher M.T. A critical evaluation of oral baclofen in pediatric patients with cerebral palsy. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. 2023. Vol. 16. No. 1. P. 3-9. DOI: 10.3233/PRM-230003.

10. Navarrete-Opazo A.A., González W., Nahuelhual P. Effectiveness of oral baclofen in the treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy: A systematic review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2016. Vol. 97. No. 4. P. 604-618. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.08.417.

11. Patel D.R., Neelakantan M., Pandher K., Merrick J. Cerebral palsy in children: A clinical practice review. *Pediatric Clinics of North America*. 2024. Vol. 71. No. 1. P. 1-15. DOI: 10.1016/j.pcl.2023.10.001.

12. Stuyvenberg C.L., Brown S.E., Inamdar K., Evans M., Hsu L.-Y., Rolin O. et al. Targeted physical therapy combined with spasticity management changes motor development trajectory for a 2-year-old with cerebral palsy. *Journal of Personalized Medicine*. 2021. Vol. 11. No. 3. Article number: 163. DOI: 10.3390/jpm11030163.

13. Trafalska A., Nowak M. Short-term efficacy of botulinum neurotoxin for spastic cerebral palsy: A prospective and controlled study with parental feedback. *Medical Research Journal*. 2022. Vol. 7. No. 2. P. 123-129. DOI: 10.5603/MRJ.a2022.0023.

14. Wong C. The relationship between pain and spasticity and tell-tale signs of pain in children with cerebral palsy. *Toxins*. 2023. Vol. 15. No. 2. Article number: 152. DOI: 10.3390/toxins15020152.

15. Yilmaz Y.Z., Yilmaz B. Assessments and interventions for spasticity in infants with or at high risk for cerebral palsy: A systematic review. *Pediatric Neurology*. 2021. Vol. 118. P. 72-90. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.014.

16. Zhou J., Li F. Functional change in children with cerebral palsy: A study on the effects of trunk control training. *ArXiv Preprint*. 2020. arXiv:1811.12490. Available from: <https://arxiv.org/abs/1811.12490>.

Отримано/Received 03.04.2025

Рецензовано/Revised 22.05.2025

Прийнято до друку/Accepted 27.05.2025

Information about authors

Olga Sukhonosova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oy.sukhonosova@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1205-4896>

Sergiy Koreniev, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: sm.koreniev@knmu.edu.ua

Vladlena Salnykova, PhD, Pediatric Neurologist, City Children Hospital 5 of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vladlena-salnikova@ukr.net

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

O.Yu. Sukhonosova¹, S.M. Koreniev¹, V.V. Salnykova²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²City Children Hospital 5 of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

Experience of spasticity treatment in children with organic lesions of the central nervous system

Abstract. Background. Spasticity is one of the most common manifestations of muscle tone disorders in children with neurological disorders, including cerebral palsy. The number of these disabling diseases is increasing every year. Rehabilitation is aimed at reducing the degree of motor disorders, increasing the functional activity of a child, reducing pain, facilitating childcare and preventing orthopedic complications. The purpose was to assess the effectiveness of baclofen in the comprehensive rehabilitation of children with motor disorders due to organic CNS lesions. **Materials and methods.** We monitored 136 children aged 4 to 18 years who had motor disorders due to organic CNS lesions. They were divided into 2 groups: group 1 (main) — 72 patients (52.94 %) who received baclofen for 3 months and rehabilitation measures and group 2 (controls) — 64 children (47.06 %) who received only rehabilitation measures. **Results.** Analysis of the drug effect on the level of muscle tone according to neurological status, motor activity according

to standardized scales (the Gross Motor Function Classification System, the Manual Ability Classification System, assessment of muscle tone according to the Modified Ashworth Scale) and the overall effectiveness of comprehensive rehabilitation therapy (measurement of the range of movements in the limb joints using a goniometer) showed a significant improvement in the patients' state. The results obtained after the use of baclofen in children with spastic paresis and paralysis due to organic lesions of the CNS allow us to believe that baclofen can be recommended for use in general clinical practice as a justified component of comprehensive therapy of patients with generalized severe muscle tone disorders. **Conclusions.** The obtained results confirm the feasibility of using baclofen as a component of pharmacological correction for spastic syndrome in childhood.

Keywords: spasticity; organic lesions of the CNS; children; rehabilitation, drug therapy; baclofen; muscle tone

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
13.12.2024 № 2085
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20690/01/01
№ UA/20690/01/02

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БАКЛОФЕН-КВ (BACLOFEN-KV)

Склад: діюча речовина: баклофен; 1 таблетка містить 10 мг або 25 мг баклофену; **допоміжні речовини:** целюлоза мікрокристалічна, повідон, крохмаль пшеничний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 10 мг: продовгуватої форми з плоскою поверхнею, зі скошеними краями та рискою з однієї сторони, білого або майже білого кольору; таблетки по 25 мг: плоско-циліндричної форми зі скошеними краями білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Міорелаксанти центральної дії. Код АТХ M03B X01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Баклофен є міорелаксантом, що діє на рівні спинного мозку; похідна гамма-аміномасляної кислоти

(ГАМК). З хімічної точки зору баклофен не належить до інших міорелаксантів.

Баклофен зменшує підвищений тонус м'язів, зумовлений ураженням спинного мозку. Препарат одночасно і рівною мірою пригнічує шкірні рефлекси і тонус м'язів, при цьому тільки незначно знижує амплітуду сухожильних рефлексів.

Механізм цієї дії складається, найімовірніше, з гіперполяризації висхідних нервів і гальмування як моно-, так і полісинаптичних рефлексів на рівні спинного мозку за рахунок стимуляції ГАМКВ-рецепторів, завдяки чому блокується вивільнення амінокислот — глутамату і аспартату. Баклофен не впливає на нервово-м'язову передачу.

В експериментах на тваринах баклофен збільшував метаболізм допаміну, однак у людей під впливом препарату концентрація ацетату 5-гідроксиіндолу або

метаболітів допаміну у спинномозковій рідині не змінювалася.

Оскільки баклофен у великих дозах може пригнічувати функції центральної нервової системи (ЦНС), існує ймовірність дії препарату на центри, які розташовані вище спинного мозку.

Переваги застосування баклофену пов'язані із його здатністю зменшувати больові флексорні спазми та спонтанні м'язові скорочення, завдяки чому покращується рухливість пацієнта та зменшується залежність від допомоги інших людей, покращується реабілітація. Баклофен також зменшує больову чутливість. Таким чином, поліпшення загального самопочуття пацієнта і заспокоєння є менш утрудненим, ніж під час застосування інших лікарських препаратів, які впливають на ЦНС.

Баклофен стимулює шлункову секрецію.

Фармакокінетика

Всмоктування

Баклофен швидко і майже повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту.

Значні відмінності показників $T_{\max}$, $C_{\max}$ та біодоступності у разі застосування баклофену у вигляді розчину і у твердих лікарських формах відсутні. Після перорального застосування разової дози (10–30 мг) пікова концентрація в плазмі крові досягається через 0,5–1,5 години, при цьому площа під кривою концентрації пропорційна дозі.

Ступінь всмоктування зменшується у разі застосування вищих доз.

Терапевтична концентрація становить 80–395 нг/мл.

Відомо, що баклофен розподіляється у багатьох тканинах, але тільки невелика його частина проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

У пацієнтів максимальна концентрація ($C_{\max}$ 500–600 нг/мл) досягається через 2–3 години після прийому, а концентрація понад 200 нг/мл зберігається протягом 8 годин.

Розподіл

Баклофен проникає через плацентарний бар'єр.

Мінімальна кількість лікарського засобу проникає у грудне молоко.

Об'єм розподілу баклофену становить 0,7 л/кг, а зв'язування з білками плазми крові — приблизно 30 %; такий рівень залишається незмінним при концентраціях баклофену від 10 нг/мл до 300 мкг/мл. У спинномозковій рідині концентрація діючої речовини у 8,5 раза менша, ніж у плазмі крові.

Біотрансформація

Приблизно 15 % прийнятої дози підлягає біотрансформації у печінці за рахунок дезамінування. В результаті дезамінування утворюється основний метаболіт, β -(p -хлорфеніл)-4-гідроксимаєляна кислота, що не демонструє фармакологічної активності.

Виведення

Період напіввиведення становить 3–4 години.

Баклофен виводиться з сечею, 70–80 % — у незмінному вигляді або у формі метаболітів. Решта виводиться з калом.

У разі застосування всередину баклофен виводиться майже повністю протягом 72 годин.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку практично така ж сама, як і у дорослих. Максимальна концентрація баклофену у плазмі незначно нижча, ніж у здорових молодих добровольців, але показник AUC є подібним в обох групах пацієнтів.

Діти

У дітей (віком 2–12 років) після застосування баклофену у формі таблеток по 2,5 мг рівень $C_{\max}$ становить $62,8 \pm 28,7$ нг/мл, а $T_{\max}$ — 0,95–2 години. Повідомлялося, що середній плазматичний кліренс (Cl) дорівнює 315,9 мл/ч/кг, об'єм розподілу (V_d) — 2,58 л/кг, а період напіввиведення ($T_{1/2}$) — 5,1 години.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Фармакокінетичних даних щодо застосування баклофену пацієнтам із печінковою недостатністю немає. Проте, оскільки печінка не відіграє значної ролі в трансформації та виділенні баклофену, клінічно значущих змін фармакокінетики баклофену у пацієнтів з печінковою недостатністю не очікується.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Контрольованих клінічних досліджень фармакокінетики баклофену у пацієнтів із нирковою недостатністю не проводилось. Основна частина баклофену виводиться з сечею у незміненому вигляді. За деякими даними, концентрація препарату в плазмі крові у пацієнтів, які знаходяться на постійному гемодіалізі, та пацієнтів із компенсованою нирковою недостатністю вказує на значне зниження кліренсу і збільшення періоду напіввиведення в цих групах. Пацієнтам із порушенням ниркової функції слід коригувати дозу залежно від рівня баклофену в системному кровотоці. Негайне проведення гемодіалізу є ефективним методом видалення надлишкової кількості баклофену із системного кровообігу.

Клінічні характеристики

Показання

Дорослі

Спастичний гіпертонус поперечносмугастих м'язів при розсіяному склерозі.

Спастичний м'язовий гіпертонус при захворюваннях спинного мозку інфекційної, дегенеративної, травматичної, неопластичної або невідомої етіології: наприклад, спастичний спинномозковий параліч, бічний аміотрофічний склероз, сирингомієлія, поперечний мієліт, травматична параплегія або парепарез, стани здавлювання спинного мозку. Спастичний м'язовий гіпертонус церебрального походження, особливо у випадках виникнення дитячої енцефалопатії, а також після церебральної васкулопатії або при захворюваннях головного мозку неопластичного або дегенеративного походження.

Діти (0–18 років)

Баклофен-КВ застосовувати дітям для симптоматичного лікування спастичних станів церебрального генезу, що виникли у результаті дитячого церебраль-

ного паралічу, а також внаслідок порушення мозкового кровообігу або за наявності неопластичної або дегенеративної патології мозку.

Баклофен-КВ також показаний дітям для симптоматичного лікування спастичності м'язів, яка виникла внаслідок інфекції і захворювань спинного мозку інфекційного, дегенеративного, травматичного, пухлинного або невідомого походження, таких як розсіяний склероз, спастичний спінальний параліч, бічний аміотрофічний склероз, сириномієлія, поперечний мієліт, травматична параплегія або парапарез та здавлення спинного мозку.

Протипоказання

Підвищена чутливість до баклофену або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Порфірія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Для забезпечення медичного нагляду необхідно брати до уваги такі взаємодії:

Препарати, які пригнічують центральну нервову систему (ЦНС)

Одночасне застосування баклофену з іншими препаратами, які пригнічують активність ЦНС, такими як інші міорелаксанти (тизанідин), із синтетичними опіатами або з алкоголем посилює їх седативну дію (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів, які застосовують баклофен, підвищується ризик розвитку дихальної депресії. Крім того, повідомлялося про гіпотензію при одночасному застосуванні морфіну та інтратекально баклофену. Слід проводити ретельний моніторинг серцевої діяльності і функціонування дихальної системи, особливо у пацієнтів із супутніми захворюваннями судинної і дихальної систем та зі слабкістю дихальної мускулатури.

Ліміт

Баклофен може посилювати гіперкінезію у пацієнтів, які приймають одночасно солі літію.

Антидепресанти

Трициклічні антидепресанти можуть потенціювати дію баклофену і значно знизити м'язовий тонус.

Антигіпертензивні засоби

Баклофен потенціює дію антигіпертензивних засобів (може бути потрібним коригування дозування).

Ліки, що ускладнюють функцію нирок

Лікарські засоби, які впливають на функцію нирок (наприклад, ібупрофен), уповільнюють виведення баклофену, що є причиною виникнення симптомів отруєння (див. розділ «Особливості застосування»).

Леводопа/інгібітор допа-декарбоксилази (карбидопа)

У пацієнтів із хворобою Паркінсона, які приймають препарати з леводопою і карбидопою, у разі одночасного застосування баклофену можливе виникнення сплутаності свідомості, галюцинацій, головного болю, нудоти і психічного збудження. Повідомлялося про загострення симптомів паркінсонізму. Тому слід з обережністю застосовувати одночасно баклофен і леводопу чи карбидопу.

Баклофен збільшує аналгезію, спричинену фентанілом.

Особливості застосування

Психічні розлади і порушення з боку нервової системи

Під час лікування баклофеном загострюються психотичні синдроми, шизофренія, депресивні або маніакальні розлади, судомні стани, стани запаморочення і симптоми паркінсонізму, тому препарат слід застосовувати з обережністю, а пацієнт повинен бути під постійним спостереженням лікаря.

Повідомлялося про випадки самогубства та суїцидальної поведінки у пацієнтів, яким застосовували баклофен. Здебільшого пацієнти мали додаткові фактори, пов'язані з підвищеним ризиком самогубств, зокрема порушення внаслідок зловживання алкоголем, депресію та/або спроби самогубства в анамнезі. Пацієнти з додатковими факторами ризику мають бути під постійним наглядом лікаря під час лікування баклофеном. Пацієнтів (та доглядачів пацієнтів) слід попередити про необхідність спостереження за клінічними погіршеннями, суїцидальною поведінкою чи думками або незвичними змінами поведінки і негайного звернення до лікаря у разі їх виявлення.

Під час лікування баклофеном виникали випадки неправильного застосування, зловживання та залежності. Слід з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам із випадками зловживання в анамнезі і виявляти ознаки неправильного застосування, зловживання та залежності під час лікування, такі як підвищення дози, поведінка, що вказує на маніпулювання задля отримання препарату, розвиток звикання.

Епілепсія

Пацієнти з епілепсією, яким потрібна одночасна терапія баклофеном, вимагають постійного клінічного спостереження і проведення ЕЕГ, оскільки відзначено зменшення ефективності протисудомних препаратів, які застосовуються, і змін у картині ЕЕГ.

Інші

Слід проявляти обережність у разі застосування баклофену пацієнтам, у яких підтримання вертикального положення тіла і рівноваги або збільшення амплітуди рухів залежить від вираженого напруження м'язів.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з інсультом, порушеннями дихальної функції, порушеннями функцій печінки.

Порушення з боку нирок

Баклофен виводиться із сечею, переважно у незміненному вигляді, тому особам із порушенням функції нирок лікарський засіб слід призначати з обережністю. Для цих пацієнтів дозу препарату слід зменшувати. Пацієнтам у термінальній стадії ниркової недостатності (5 стадія хронічної ниркової недостатності, ШКФ [швидкість клубочкової фільтрації] < 15 мл/хв) баклофен можна застосовувати тільки у разі, коли потенційна користь перевищує ризик (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Неврологічні симптоми передозування, зокрема клінічні прояви токсичної енцефалопатії (наприклад, сплутаність свідомості, дезорієнтація, сонливість та пригнічення свідомості), спостерігалися у пацієнтів із порушеннями функції нирок, які застосовували перорально баклофен у дозах вище 5 мг на добу, та у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності на гемодіалізі, що приймали баклофен у дозі 5 мг на добу. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з нирковою недостатністю для швидкого діагностування ранніх симптомів токсичності (див. розділ «Передозування»).

Потрібна особлива обережність при застосовуванні баклофену у комбінації з іншими препаратами, які впливають на функцію нирок. Слід також ретельно контролювати функцію нирок і встановити таку добу дозу баклофену, що дасть змогу уникнути отруєння.

Випадки отруєння баклофеном відзначені у пацієнтів з гострою нирковою недостатністю (див. розділ «Передозування»).

Окрім того, після припинення лікування гемодіаліз може бути альтернативним методом лікування пацієнтів, отруєних баклофеном. Гемодіаліз ефективно виводить баклофен з організму, зменшує прояв клінічних симптомів передозування і пришвидшує одужання пацієнтів.

Порушення з боку сечовивідних шляхів

Слід проявляти обережність, якщо у пацієнта підвищений тонус сфінктера сечового міхура (можлива затримка сечовипускання).

Поліпшення стану після застосування баклофену спостерігається у пацієнтів з нейрогенним порушенням випорожнення сечового міхура.

Лабораторні дослідження

У деяких пацієнтів, які проходили терапію баклофеном, спостерігалася підвищення активності аспаратамінотрансферази, лужної фосфатази і рівня глюкози у сироватці крові. Рекомендується проводити лабораторні дослідження, особливо у пацієнтів з порушенням функції печінки і хворих на цукровий діабет, щоб переконатися, що лікарський засіб не викликає будь-яких змін в основних захворюваннях.

Раптове припинення лікування

У разі раптового припинення застосування лікарського засобу (особливо після тривалого періоду лікування) можливе виникнення стану тривоги і сплутаності свідомості, галюцинацій, психотичних реакцій, маніакальних, параноїдальних і судомних станів, дискінезій, тахікардії, гіпертермії, рабдоміолізу, також можуть посилитися спастичні стани. Тому дозу препарату слід зменшувати поступово, протягом 1–2 тижнів.

Пацієнти віком від 65 років

Слід бути особливо обережним при лікуванні пацієнтів літнього віку (підвищення ризику виникнення побічних ефектів).

Повідомлялося про виникнення синдрому відміни у новонароджених після внутрішньоутробного прийому перорального баклофену, в тому числі й постнатальні судоми (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Повідомлялося, що клінічні характеристики синдрому відміни за допомогою інтратекального методу введення баклофену можуть бути схожими на ті, які спостерігаються при вегетативній дисрефлексії, злов'язній гіпертермії, злов'язному нейролептичному синдромі або інших станах, пов'язаних із гіперметаболічними станами або дифузним рабдоміолізом.

Застереження щодо допоміжних речовин

Лікарський засіб можна застосовувати хворим на целиацію. Пацієнти з алергією на пшеницю (відмінною від целиації) не повинні приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрольованих досліджень щодо застосування лікарського засобу вагітним жінкам не проводили.

Баклофен проникає через плацентарний бар'єр.

Пероральне застосування баклофену підвищує частоту виникнення омфалоцеле (пупкової грижі) у плодів щурів, які отримували високі дози. У мишей та кролів тератогенних ефектів не спостерігалось.

Лікарський засіб не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки очікувана користь не перевищує потенційний ризик для плода.

Відзначено тільки один випадок синдрому залежності (судоми) у семиденного новонародженого, мати якого приймала баклофен у дозі 80 мг на добу у період вагітності. Судоми, які спробували лікувати стандартними протисудомними препаратами, зникли через 30 хвилин після введення баклофену.

Баклофен проникає у грудне молоко, але в надзвичайно малих кількостях. Якщо лікарський засіб приймають у терапевтичних дозах, не очікується появи небажаних реакцій у новонародженого.

Немає даних щодо впливу баклофену на фертильність людини.

У щурів, які отримували нетоксичні дози, баклофен не впливав на фертильність як самців, так і самок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Баклофен може спричинити запаморочення, сонливість та зорові порушення (див. розділ «Побічні реакції»), що може знижувати концентрацію та увагу. Пацієнтам, у яких спостерігалися такі побічні реакції, не слід керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Дозу встановлюють індивідуально, визначаючи найменшу ефективну дозу, яка не спричиняє побічних ефектів.

До початку лікування варто визначити максимальну очікувану ефективність лікування баклофеном. Слід з обережністю підвищувати дозу лікарського засобу (надто особам віком від 65 років) до нормалізації загального стану пацієнта. Якщо застосовувати досить високу початкову дозу або підвищити дозу швидко, то можуть виникнути побічні ефекти.

З метою запобігання надмірній слабкості та втраті свідомості Баклофен-КВ слід використовувати обережно, якщо спастичність необхідна для підтримки моторики та

рівноваги при ходьбі або якщо спастичність необхідна для підтримки щоденної активності. Підтримання необхідного рівня м'язового тонуусу може бути необхідним і можуть допускатися випадкові спазми, які можуть бути корисними для підтримки функції кровообігу.

Загальну добову дозу необхідно розділити, бажано на 3 прийоми для дорослих і 4 прийоми для дітей.

Якщо при застосуванні максимальних рекомендованих доз протягом 6–8 тижнів не буде досягнуто терапевтичного ефекту, варто розглянути доцільність продовження/припинення лікування препаратом.

Припиняти лікування завжди слід поступово, знижуючи дозу протягом періоду 1–2 тижні, крім невідкладних станів, пов'язаних із передозуванням чи виникненням серйозних побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендується нижчезазначена схема дозування.

Дорослі

Лікування розпочинати з добової дози 15 мг, розподіленої на кілька рівних прийомів. Пропонується така схема поступового збільшення дози, хоча завжди слід враховувати особливості кожного пацієнта:

у перші 3 дні по 5 мг (1/2 таблетки по 10 мг) 3 рази на добу,

протягом наступних 3 днів — по 1 таблетці 10 мг 3 рази на добу,

протягом наступних 3 днів — 1½ таблетки 10 мг 3 рази на добу,

протягом наступних 3 днів — по 2 таблетки 10 мг 3 рази на добу.

Деяким пацієнтам, особливо чутливим до медичних препаратів, може бути необхідно розпочинати з більш низької добової дози (5 або 10 мг) і досягати цієї дози більш поступовим шляхом (див. розділ «Особливості застосування»).

У більшості пацієнтів терапевтичний ефект настає при дозі від 30 мг до 80 мг на добу.

Вищевказаний режим застосування забезпечує добру переносимість лікарського засобу.

Якщо потрібно, дозу можна з обережністю підвищувати.

Пацієнтам, яким необхідно приймати більші дози лікарського засобу (75–100 мг на добу), можна застосовувати баклофен у формі таблеток по 25 мг.

Не слід перевищувати дозу 100 мг на добу.

Тривалість лікування залежить від клінічного стану пацієнта.

Не слід раптово припиняти лікування баклофеном через ризик виникнення галюцинацій і загострення спастичних станів.

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку дозу лікарського засобу слід підвищувати з особливою обережністю через більшій ризик виникнення побічних ефектів.

Діти

Лікування слід розпочати з дуже низької дози (що відповідає дозі у перерахуванні приблизно 0,3 мг/кг маси тіла на добу), яку застосовують за 2–4 прийоми (краще за 4 рівні прийоми).

Для дітей дозу слід підвищувати з обережністю, з інтервалом в один тиждень, до досягнення оптимального терапевтичного ефекту.

Загалом добова доза підтримувальної терапії має становити 0,75–2 мг/кг маси тіла.

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 40 мг для дітей віком до 8 років. Для дітей віком від 8 років максимальна добова доза становить 60 мг.

Баклофен у вигляді таблеток не слід призначати дітям з масою тіла менше 33 кг.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Для таких пацієнтів, а також для пацієнтів на діалізі рекомендовані дози слід зменшити до 5 мг на добу.

Пацієнтам із термінальною стадією ниркової недостатності баклофен можна застосовувати, коли потенційна користь перевищує ризик. У таких пацієнтів слід проводити моніторинг симптомів раннього отруєння (таких як сонливість, млявість) (див. розділи «Особливості застосування» і «Передозування»).

Порушення функції печінки

Не проводилися дослідження пацієнтів із порушенням функції печінки, які приймали Баклофен-КВ. Печінка не відіграє важливої ролі в метаболізмі баклофену при пероральному застосуванні (див. розділ «Фармакокінетика»). Однак Баклофен-КВ може спричиняти підвищення рівня печінкових ферментів. Слід з обережністю призначати Баклофен-КВ пацієнтам з порушенням функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти зі спастичними станами церебрального походження

Небажані ефекти спостерігаються найчастіше у цій групі пацієнтів, тому слід відповідно встановити режим дозування для цих пацієнтів і вони повинні бути під ретельним лікарським наглядом.

Спосіб застосування

Баклофен-КВ слід приймати під час їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Діти

Баклофен у вигляді таблеток не слід призначати дітям з масою тіла менше 33 кг.

Рекомендації щодо застосування дітям див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування

Симптоми. У разі передозування лікарського засобу можуть розвинути такі побічні явища з боку ЦНС: сонливість, втрата свідомості, кома, пригнічення дихання.

Можуть з'явитися інші симптоми, такі як: стани сплутаності свідомості, галюцинації, психічне збудження, порушення акомодатії, відсутність зіничних рефлексів, шум у вухах, гіпотонія м'язів, міоклонус, клонічні судоми, пригнічення або відсутність рефлексів, судоми, зміни у ЕЕГ (патерн спалах — пригнічення і трифазні хвилі), розширення периферичних судин, артеріальна гіпотензія або гіпертензія, брадикардія, тахікардія або тахіаритмія, гіпотермія, нудота, блювання, діарея, надмірне слиновиділення, підвищення печінкових ферментів, рабдоміоліз.

У пацієнтів з нирковою недостатністю симптоми передозування можуть виникати при застосуванні більш низьких доз баклофену (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Загальний стан може погіршуватися у пацієнтів, що одночасно застосовують інші препарати і речовини, які впливають на центральну нервову систему (наприклад, алкоголь, діазепам, трициклічні антидепресанти).

Лікування. Немає специфічного антидоту.

Слід застосовувати симптоматичне лікування, спрямоване на усунення ускладнень, які пов'язані з артеріальною гіпотензією, артеріальною гіпертензією, судомами, шлунково-кишковими розладами та пригніченням дихання, депресією нервової системи або системи кровопостачання.

Слід якомога швидше викликати блювання або провести промивання шлунка, а також застосувати активоване вугілля.

Пацієнти у коматозному стані перед промиванням шлунка повинні бути інтубовані.

Якщо потрібно, застосувати сольові проносні.

Пацієнтам із припиненням дихання провести штучне дихання і забезпечити підтримання серцево-судинної діяльності.

Згідно з деякими даними, при більш легких отруєннях фізостигмін, введений внутрішньовенно (у дозі 1–2 мг протягом 5–10 хвилин), усуває побічні дії з боку ЦНС, особливо сонливість і пригнічення дихання. Якщо немає поліпшення після першої дози фізостигміну, наступну дозу можна ввести через 30–60 хвилин.

Показано також вводити речовини одночасно з діуретиками, щоб збільшити виведення баклофену з сечею.

У разі тяжкого отруєння пацієнтам з нирковою недостатністю можна призначити гемодіаліз (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо виникнуть судоми, слід з великою обережністю ввести внутрішньовенно діазепам.

Побічні реакції

Небажані ефекти найчастіше спостерігаються на початку лікування (наприклад, сонливість і млявість), під час швидкого підвищення дози або застосування високих доз баклофену, а також у пацієнтів літнього віку.

В основному вони мають транзиторний характер і зникають після зниження дози. У разі тяжких побічних реакцій слід припинити застосування лікарського засобу.

Якщо нудота виникає і після зменшення дози, рекомендується приймати баклофен з їжею або запивати молоком.

У пацієнтів із психічними захворюваннями в анамнезі або цереброваскулярними захворюваннями (наприклад, інсульт), а також у пацієнтів літнього віку небажані ефекти можуть мати більш серйозні наслідки.

Можливе послаблення судомного порога та судом, особливо у пацієнтів із епілепсією.

У деяких пацієнтів відзначалася підвищена спастичність як парадоксальна реакція на лікарський засіб.

Може виникати несприятлива м'язова гіпотонія, що ускладнює пацієнтам прогулянку або догляд за собою і, як правило, може полегшуватися після повторного перегляду режиму дозування (тобто після зменшення доз, що приймаються вдень, та збільшення дози ввечері).

Повідомлялося, що багато небажаних реакцій були пов'язані з основним захворюванням, яке лікується.

Небажані реакції (таблиця 1) наведені відповідно до частоти MedDRA: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$); непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/1000$); рідкісні ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); дуже рідкісні ($< 1/10\,000$); частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі частоти побічні реакції зазначені у порядку зменшення тяжкості.

Таблиця 1

З боку нервової системи	
Дуже поширені	Млявість, сонливість
Поширені	Запаморочення, атаксія, тремор, головний біль, ністагм
Рідкісні	Парестезія, дизартрія, дисгевзія
Частота невідома	Синдром нічного апное*
З боку органів зору	
Поширені	Погіршення зору, порушення акомодатції
З боку серцево-судинної системи	
Поширені	Зниження серцевого викиду
Частота невідома	Брадикардія
З боку судин	
Поширені	Гіпотонія
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	
Дуже поширені	Нудота
Поширені	Шлунково-кишковий дискомфорт, запор, діарея, блювання, сухість у роті

Закінчення табл. 1

Рідкісні	Біль у животі
3 боку печінки і жовчних шляхів	
Рідкісні	Порушення функції печінки
3 боку шкіри і підшкірної клітковини	
Поширені	Шкірний висип, гіпергідроз
Частота невідома	Кропив'янка
3 боку нирок і сечовивідних шляхів	
Поширені	Полакіурія, енурез, дизурія
Рідкісні	Затримка сечовипускання
3 боку репродуктивної системи і молочних залоз	
Рідкісні	Еректильна дисфункція
3 боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	
Поширені	Пригнічення дихання
3 боку психіки	
Поширені	Сплутаність свідомості, галюцинації, депресія, безсоння, ейфорія, нічні кошмари
3 боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини	
Поширені	М'язова слабкість, міалгія
Загальні порушення	
Поширені	Перевтома
Дуже рідкісні	Переохолодження
Частота невідома	Синдром відміни** (див. розділ 4.4)
Діагностичні дослідження	
Частота невідома	Підвищений рівень глюкози в крові

* При застосуванні баклофену у високих дозах (≥ 100 мг) у хворих з алкогольною залежністю спостерігалися випадки синдрому апное під час сну.

** Після внутрішньоутробного прийому перорального баклофену також повідомлялося про реакції відміни лікарського засобу, включаючи постнатальні судоми.

У деяких пацієнтів спостерігалось підвищення спастичності (парадоксальна реакція на дію препарату).

Може виникнути небажане напруження м'язів, яке створює для пацієнтів труднощі під час ходіння або під час самообслуговування. Це напруження зазвичай проходить після коригування дозування (наприклад: зменшення доз, які застосовують протягом доби, але збільшення дози вечірнього прийому).

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти

про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Київський вітамінний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua

UDC 616.8:[61:378](07):379.362.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1171>

O.V. Tkachenko, L.Yu. Lichman, M.A. Trishchynska, O.M. Kononets, R.A. Stetsyuk, N.V. Khanenko
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Advancing foreign language competence in neurologists: challenges, trends, and strategies for improvement

Abstract. Background. Proficiency in English is a crucial element in the professional development of physicians. It enhances access to the latest scientific publications, facilitates participation in international scientific and educational events, and enables professional discourse and exchange of clinical information. Additionally, it supports the integration of contemporary diagnostic and treatment methodologies into clinical practice. Therefore, enhancing the approaches to developing foreign language competence among physicians is both important and pertinent. The purpose of the study is to analyze the importance of foreign language competence in neurologists' professional activities and to identify key approaches and potential solutions for improving it. **Materials and methods.** A multifaceted approach to the research enabled us to elucidate the data concerning the impact of foreign language proficiency on neurologists' professional activities and to delineate potential avenues for enhancing linguistic competence. The investigation employed a comprehensive analysis of scientific sources addressing the issue, survey methodology, case study technique, and expert evaluation method. **Results.** The article examines the multifaceted importance of English language proficiency for neurologists in their clinical, scientific, and educational activities, as well as its role in enhancing professional competence. It explores how the balance between professional and foreign language competence affects the quality of neurologists' translations of specialized scientific texts. The findings indicate that, at similar levels of foreign language competence, doctors with greater professional expertise produce more accurate translations of specialized English texts into Ukrainian. The study concludes that to effectively and accurately translate a scientific text from English to Ukrainian, individuals must possess a solid overall understanding of foreign language, along with an extensive active vocabulary of relevant terms, including correct interpretation and contextual usage. **Conclusions.** Developing foreign language competence is important for increasing the opportunities to improve the professional level of neurologists. Along with the necessity of studying foreign language equivalents of terms to develop professional foreign language competence, it is equally important to expand knowledge of synonyms and employ contextual translation to accelerate their memorization. Integrating new technologies into education and practice, specifically adapting digital platforms for learning terminology and using virtual environments for clinical training, can greatly improve the quality of medical education and practice.

Keywords: foreign language competence; neurologist; medical terminology; international research projects; professional development; innovative technologies in education

Introduction

Modern medicine is one of the most dynamic branches of science, continually expanding its boundaries through the international exchange of experiences, scientific research, and technological advancements. Given globalization and

integration into the global medical community, neurologists need both high professional competence and the ability to communicate effectively in English, as it is the primary language of international scientific communication [1]. Most contemporary clinical guidelines, treatment protocols, re-

© «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, 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.

search, and the latest technologies in neurology are published in English, which necessitates that doctors have an adequate level of language proficiency.

A lack of foreign language competence can severely limit doctors' access to relevant information and hinder their professional activities. Hence, there is a pressing need to develop effective methodological approaches to help both future and practicing doctors master professionally oriented foreign language communication. Neurologists further emphasize the urgency of this issue to utilize modern international medical sources, participate in international internships and conferences, and collaborate with colleagues from various countries.

The quality of language training in higher medical education institutions and during postgraduate studies significantly influences the level of foreign language competence. In today's digital age, the role of online resources, interactive platforms, distance learning, and simulation technologies in developing professional foreign language competence is growing [2]. Consequently, it is essential to improve curricula, develop effective methodological materials, and implement innovative pedagogical approaches to prepare doctors to work in a multilingual environment.

Furthermore, foreign language competence among neurologists is crucial for conducting international clinical research, exchanging advanced treatment practices, collaborating in interdisciplinary teams, and interacting with patients who do not speak the local language. Therefore, ensuring an appropriate level of foreign language training is a vital factor in the professional development of doctors, their career advancement, and competitiveness in the international labor market.

The purpose of the study is to analyze the importance of foreign language competence in the professional activities of neurologists and to identify key approaches and potential solutions for improving it.

The objectives are as follows:

- to study scientific sources on building foreign language competence among medical specialists, especially considering current professional standards in a globalized healthcare environment;
- to analyze contemporary aspects of foreign language competence in the practical activities of a neurologist;
- to assess the level of English proficiency among neurologists and evaluate its impact on their professional effectiveness;
- to explore the main language education approaches to teaching specialized medical terminology, including the examination of various methods and strategies employed in teaching medical terms in a foreign language.

Materials and methods

A multifaceted approach to the research enabled us to elucidate the data concerning the impact of foreign language proficiency on neurologists' professional activities and to delineate potential avenues for enhancing linguistic competence. The investigation employed a comprehensive analysis of scientific sources addressing the issue, survey methodology, case study technique, and expert evaluation method.

Analysis of scientific literature. We conducted a thorough examination of current publications related to the development of foreign language competence among medical professionals, specifically neurologists [3].

Questionnaire method. A survey was conducted among neurologists and educators to assess the level of foreign language training among medical professionals.

Expert evaluation method. Leading specialists in the fields of neurology and medical education assessed the results obtained [4].

Case study method. We analyzed real clinical cases involving neurologists to evaluate the impact of foreign language competence.

The relevance of this study stems from the necessity of system improvement: a training approach that aligns with the demands of modern medical education and international practice. The novelty of this research consists in its comprehensive approach to analyzing and improving neurologists' foreign language training. This is a crucial aspect of their professional development, especially in the globalization of medical science and practice. The key components include the following.

We have studied, analyzed, and translated from English to Ukrainian 150 terms and established terminological constructions that are commonly used in scientific literature related to the field of neurology. Our analysis includes their terminological meanings, translation equivalents, and contextual usage. It is important to note that translating specialized medical literature, including neurological texts, can present significant challenges. These difficulties may stem from issues such as understanding the content and context of the text, accurately interpreting existing grammatical constructions, and finding the most precise translation equivalent for specific terms or terminological constructions.

We examined contemporary methods for teaching medical terminology within the framework of postgraduate education for neurologists. This encompasses exploring techniques for integrating foreign language terminology into professional practice.

We analyzed the connection between foreign language competence and professional level among neurologists.

Correlation between the levels of foreign language and professional competence among medical professionals facilitates the further development of both competencies. Specifically, relevant foreign language proficiency enhances the potential for international scientific and practical collaboration, improves information and research communications, and thus contributes to professional orientation and the advancement of professional competence [5].

Results and discussion

Analyzing modern aspects of foreign language competence in a neurologist's practice has identified several key positions, including:

- The significance of foreign language competence in the activities of a neurologist cannot be overstated. Neurology is a rapidly evolving field, characterized by constant discoveries and innovations in diagnostic and treatment

methods. This dynamic nature requires specialists to continually update their knowledge and skills. In the context of medical globalization and the swift advancement of new technologies, proficiency in a foreign language, particularly English, has become not just an asset but a necessity.

— English serves as the primary language of international medical communication, enabling to access contemporary scientific research and medical publications. Mastery of English empowers neurologists to stay current with the latest diagnostic and treatment techniques while facilitating the exchange of experiences with colleagues from around the world — an essential aspect of professional development.

— One of the most critical aspects of foreign language competence is access to current scientific literature. In the field of neurology, most of the latest research is published in English, making proficiency in this language essential for any doctor aiming to stay at the forefront of scientific advancements. Having a command of English enables neurologists to effectively utilize international scientific databases such as PubMed, Google Scholar, Scopus, and others, which host the most recent publications in medicine. This access allows them to explore a broader range of studies, articles, clinical trials, and innovative treatment methods that may not be available through national sources. Furthermore, knowledge of English empowers doctors not only to read scientific publications but also to critically evaluate new research. They can compare different approaches, treatment methods, and therapeutic strategies, thus selecting the most effective practices. This proficiency allows physicians to stay informed about new trends in the field. Ultimately, this contributes to their professionalism and competitiveness on an international level.

— Participation in international conferences, symposia, and research projects is a crucial aspect of a neurologist's professional development. Engaging in these international scientific forums allows specialists from different countries to exchange experiences and familiarize themselves with the latest achievements and innovations in the field of neurology. Moreover, attending such events fosters the establishment of important professional connections that facilitate collaboration with colleagues overseas and access to joint research projects and initiatives, ultimately enhancing professional activities.

— Participation in international educational projects, internships, and exchanges often conducted in English is important in enhancing the qualifications of doctors. These programs not only allow medical professionals to sharpen their skills but also introduce them to the latest approaches used in leading clinics worldwide when diagnosing and treating neurological diseases. International medical institutions and universities offer a broad range of internship programs, specialized courses, and certifications that enable doctors to delve deeply into specific fields. Many of these programs are conducted in English, providing a common platform for medical professionals from different countries.

— An important aspect of foreign language competence is its role in facilitating effective intercultural communication in medical practice. In today's globalized

world, doctors encounter patients from diverse backgrounds, which necessitates both professional knowledge and the ability to communicate clearly and sensitively with individuals. This issue is particularly relevant for neurologists, as neurological conditions often require detailed and accurate discussions regarding symptoms, treatment options, and rehabilitation plans. Clear and understandable communication is important for effectively conveying information to patients.

— Being proficient in a foreign language allows doctors to work with international medical documents, including medical histories, research findings, medication instructions, and treatment recommendations written in English. This capability enables neurologists to accurately interpret information, explain treatment details to patients, and provide more precise recommendations based on international standards. Such knowledge is essential for ensuring accurate translations of medical terms and preventing misunderstandings during treatment, particularly in cases involving complex or rare neurological diseases [6].

— English serves as the primary language for many international medical agreements, ethical codes, and standards of practice, as well as scientific publications that provide essential recommendations on ethical norms in the medical field. This enables doctors worldwide to stay informed about the latest regulations being implemented in various countries and to understand how international organizations devise and adapt these norms in response to the evolving landscape of medicine and practice. For neurologists, being proficient in English not only allows them to familiarize themselves with international ethical codes but also empowers to actively participate in global scientific discussions, share experiences, and develop innovative responses to ethical challenges encountered by medical professionals across different regions.

We investigated and analyzed the correlation between neurologists' levels of professional competence and foreign language proficiency, specifically regarding the quality of translations of scientific texts related to their specialty. Our findings indicate that, at similar levels of foreign language competence, doctors with higher professional competence produced more accurate translations of specialized English-language texts into Ukrainian.

Furthermore, our study examined the use of specialized terminology and the equivalence of its translation in the context of forming doctors' foreign language competence. We confirmed that to achieve an adequate and accurate translation of a scientific text from English to Ukrainian, it is essential to possess both a solid general knowledge of foreign language and an active vocabulary of relevant terms, along with their correct interpretation and contextual application [7].

One important aspect of a neurologist's foreign language competence is knowledge of medical terminology. Implementing specialized terminology training programs has shown significant results in medical education. Computer-oriented methods have proven effective in developing communication competence. The quality of professional activity, particularly the accuracy of diagnoses and treatment plans,

relies heavily on this knowledge. Neurology encompasses a wide range of specific terms used to describe diseases, symptoms, diagnostic methods, and treatments. Without the ability to use these terms correctly, a doctor may face challenges in communicating with international colleagues and may struggle to work with international medical documents, thereby limiting opportunities for professional development and effective patient care.

Proficiency in a foreign language is essential for the accurate and effective use of medical terminology. English is the primary language for most scientific publications and medical protocols, so doctors must be able not only to understand these terms but also to use them appropriately in practice. Moreover, knowledge of medical terminology is necessary for completing various types of documentation such as clinical protocols, case histories, scientific publications etc.

Urgent recommendations should focus on the feasibility of permanently enhancing language education methods for effective teaching and learning, as well as the professional use of specialized foreign language terminology, particularly through interactive technologies.

Integrating artificial intelligence (AI) into educational processes to facilitate the study of medical terminology and enhance foreign language training for doctors is a promising direction. Artificial intelligence can be utilized to create personalized curricula that adapt to individual student's needs, as well as for automated testing and assessment of knowledge [8].

Utilizing gamification to enhance the learning of medical terminology is another innovative and promising strategy. This could involve developing specialized educational platforms incorporating game elements where students and doctors can learn terms interactively. Game-based methods make learning more engaging and less stressful, facilitating quicker memorization and boosting motivation. This approach also allows for the creation of simulations of real clinical scenarios, enabling doctors to practice their language and professional skills in realistic conditions [9].

Employing virtual reality technologies to simulate clinical situations in a foreign language setting is another key direction for improving foreign language training for doctors. Virtual clinical scenarios allow students and doctors to learn and practice professional skills in environments closely resembling real-life situations, all within a controlled educational setting. This not only trains medical skills but also cultivates communication abilities, enabling doctors to interact with virtual patients, ask questions, and receive answers in another language, thereby enhancing their terminological training. This method can reduce the psychological barrier associated with communicating with patients or colleagues from other countries, ultimately improving a doctor's confidence in their language and professional skills [10].

All these areas hold significant potential to enhance the quality of medical education, increase the foreign language competence of neurologists, and ultimately improve the standard of medical services on an international scale.

An important area of research involves studying the cognitive mechanisms that underline the learning of specialized medical terminology. Research could explore processes such as memorization, categorization, and processing of medical terms, as well as the impact of various linguistic and cognitive strategies on learning effectiveness.

Research can focus on creating and implementing new training programs that effectively combine theoretical knowledge with practical skills for using foreign languages in medical practice. These programs should both emphasize medical terminology and enhance communication. This includes effective interactions with patients, other medical professionals, and scientific colleagues. Such programs may feature interactive courses, master classes, and online platforms for self-study with access to current medical publications.

Conclusions

Developing foreign language competence is important for increasing the opportunities to improve the professional level of neurologists.

Along with the necessity of studying foreign language equivalents of terms to develop professional foreign language competence, it is equally important to expand knowledge of synonyms and employ contextual translation to accelerate their memorization.

Integrating new technologies into education and practice, specifically adapting digital platforms to learning terminology and using virtual environments for clinical training, can greatly improve the quality of medical education and practice.

References

1. Abutalebi J, Weekes BS. The cognitive neurology of bilingualism in the age of globalization. *Behavioural Neurology*. 2014;2014:536727. doi: 10.1155/2014/536727.
2. Syukur S, Basrib M, Abduh A, Patak AA. Using online resources technology for foreign language learning: strategies, impact, and challenges. *International Journal on Advance Science Engineering Information Technology*. 2020;10(4):1504-1511. doi: 10.18517/ijaseit.10.4.11838.
3. Felida N, Avila S, Conrad S, Dill M. Language profile of the United States physician workforce: a descriptive study. *Patient Education and Counseling*. 2023;109:28.
4. Strutt AM, Diaz Santos AL, de Minas Salerno Chiles AL, Furtado M, York MK, et al. Developing culturally competent foreign language neuropsychological assessments: Portuguese-speaking Brazilians living in the United States. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2023;38(3):501-512. doi: 10.1093/arclin/acad016.
5. Mashkina OM, Shestak NV. Foreign language qualification of healthcare professionals: Ukrainian dimension. *Ukrainian Educational and Scientific Medical Space*. 2023;(1):10-19. doi: 10.31612/3041-1548.1.2023.02.
6. Al Shamsi H, Almutairi AG, Al Mashrafi S, Al Kalbani T. Implications of language barriers for healthcare: a systematic review. *Oman Med J*. 2020;35(2):e122. doi: 10.5001/omj.2020.40.
7. Lichman LY, Tkachenko YV, Kononets OM. Perfecting foreign linguistic competence as a resource for physicians' proficiency

enhancement: historical aspect. *International Scientific and Practical Conference World Science*. 2017;4(8):10-12.

8. Ryzhenko M., Anisenko O. The role of artificial intelligence (ChatGPT, AI tools) in enhancing English language learning. *The 12th International Scientific and Practical Conference "Perspectives of Contemporary Science: Theory and Practice" (January 13–15, 2025)*. Lviv, Ukraine; 2025. 1429 p.

9. Krekoten O., Bereznyak O. Modern gamification concepts of foreign language learning in nonlinguistic universities. *Pedagogy of cre-*

ative personality formation in higher and general academic schools. 2022;(82):197-202. doi: 10.32840/1992-5786.2022.82.35.

10. Lu S. Interactive virtual reality environments for English language learning: immersive technologies to enhance language acquisition and communication skills. *Journal of Computational Methods in Sciences and Engineering*. 2025. doi: 10.1177/14727978251318803.

Received 05.02.2025

Revised 12.03.2025

Accepted 30.03.2025

Information about authors

O.V. Tkachenko, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5486-4996>

L.Yu. Lichman, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9374-6722>

M.A. Trishchynska, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

O.M. Kononets, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3060-5911>

R.A. Stetsyuk, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3947-1286>

N.V. Khanenko, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-3725-9692>

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.

Ткаченко О.В., Лічман Л.Ю., Тріщинська М.А., Кононець О.М., Стецюк Р.А., Ханенко Н.В.
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Підвищення іншомовної компетентності серед неврологів: проблеми, тенденції та стратегії вдосконалення

Резюме. Актуальність. Володіння англійською мовою є одним із важливих факторів у професійному розвитку лікарів, оскільки воно розширює можливості доступу до новітніх наукових публікацій, дозволяє брати участь у міжнародних наукових і освітніх заходах, професійних дискусіях та обміні клінічною інформацією, сприяє впровадженню сучасних методів діагностики й лікування в практичну діяльність. Важливим і актуальним є удосконалення підходів до розвитку іншомовної компетентності лікарів. **Мета:** аналіз значення іншомовної компетентності в професійній діяльності лікарів-неврологів, визначення ключових підходів та потенційних рішень для її удосконалення. **Матеріали та методи.** Комплексний підхід дозволив уточнити дані про те, як володіння іноземною мовою впливає на професійну діяльність лікарів-неврологів, і запропонувати напрямки удосконалення іншомовної компетентності. У дослідженні були використані аналіз даних наукових джерел з проблеми, методи анкетування, оцінки випадків та експертної оцінки. **Результати.** Проаналізовано й окреслено багатofакторність важливості володіння англійською мовою як для клінічної, наукової і освітньої діяльності лікарів-неврологів, так і для підвищення рівня їхньої професійної компетентності. Досліджено вплив співвідношення професійної та іншомовної компетентності лікарів-неврологів на якість перекладу

ними наукових текстів за спеціальністю, за результатами якого виявлено, що при схожому рівні іншомовної компетентності переклад спеціалізованих англomовних текстів на українську був точніший у лікарів, які мали більш високий рівень професійної компетентності. Підтверджено, що для здійснення адекватного коректного перекладу наукового тексту з англійської мови на українську людина повинна мати певний загальний рівень знання іноземної мови й активний словарний запас термінів з їхнім правильним тлумаченням і контекстним застосуванням. **Висновки.** Розвиток іншомовної компетентності є важливим для збільшення можливостей підвищення професійного рівня неврологів. Поряд із тим, що для розвитку професійної іншомовної компетентності необхідним залишається вивчення іншомовних еквівалентів термінів, важливим є розширення знань синонімічної бази, використання контекстного перекладу для пришвидшення їх запам'ятовування. Інтеграція нових технологій в освіту та практику, зокрема адаптація цифрових платформ до вивчення термінології та використання віртуальних середовищ для клінічної підготовки, може значно поліпшити якість медичної освіти та практики.

Ключові слова: іншомовна компетентність; невролог; медична термінологія; міжнародні дослідницькі проекти; професійний розвиток; інноваційні технології в освіті

UDC 616.894-053.8:791.43

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1172>

A. Chikhradze, M. Kacharava, A. Surmanidze, Sh. Vashadze
Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia

About genotype and allele distributions of *APP* promoter single-nucleotide polymorphisms

Abstract. Background. Alzheimer's disease is caused by progressive degeneration of the central nervous system and is the most prevalent form of dementia in the elderly. The β -amyloid precursor protein (β -APP or APP), which generates the neurotoxic amyloid beta, appears to play an important role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. The purpose of the study is to determine the APP gene polymorphism in individuals with Alzheimer's disease and a control group. **Materials and methods.** The study is approved by the Ethics Committee of Medcenter Clinic (Batumi, Georgia) and was conducted there. It had a case-control design. Sixty-seven Alzheimer patients were recruited. The control group ($n = 50$) consisted of healthy, age-matched individuals. Both parties were asked to sign an informed consent form, and their clinical information was obtained from medical charts. The mean age for cases were 68.00 ± 9.43 years, whereas control subjects had a mean age of 65.0 ± 10.2 years. **Results.** In this study, the rs463946 polymorphism in the APP gene was analyzed. Demographic characteristics of cases and controls were investigated. The average age of cases (68 years) was slightly higher than that of controls (65 years), although this difference does not reach statistical significance ($p = 0.11$). Under the codominant model, the odds ratio (OR) of 0.45 (CC vs. GC) suggest that individuals with the CC genotype have lower odds of being a case compared to those having the heterozygote (GC), but this difference is not statistically significant ($p = 0.27$). The OR of 2.49 (GG vs. GC) indicates that individuals with the GG genotype have significantly higher odds of being a case compared to those with the heterozygote (GC) ($p = 0.04$). In addition, the OR (C vs. G) indicates that the C allele is less frequent in cases ($p = 0.043$). These results support the hypothesis that the C allele (when present in one copy) has a protective effect. **Conclusions.** The obtained data is noteworthy. Genetic research into dementia continues to help many people around the world. These data require further research using larger population samples of different age categories.

Keywords: genotype; APP gene; polymorphisms; Alzheimer's disease

Introduction

Dementia is a category of neurodegenerative diseases known for causing memory loss, communication difficulties, and general cognitive decline. Communication difficulties are particularly severe in vascular dementia, which accounts for 17 % among persons diagnosed with dementia [1–4]. Furthermore, in AD, the most frequent etiology of dementia (60–70 % cases), alterations of speech, language, and overall communication are also very prominent [5–10]. Despite this, non-verbal communication is not always sufficient to express the needs of the patient. Increasing evidence indicates that variants in promoter of the β -amyloid precursor protein (β -APP or APP) gene could up-regulate the APP gene expression and aggravate the amyloid beta (A β)

protein accumulation, thus contributing to the development of AD. In Chinese Han populations, we found three polymorphisms in APP promoter: –877T/C(rs466433), –955A/G(rs364048) and –9G/C. The –877T and –955A alleles were over-represented in 209 sporadic AD (SAD) patients when compared to those in 437 healthy individuals. Furthermore, –877T/C and –955A/G were in strong linkage disequilibrium and they constructed a relatively risky –877T/–955A and a relatively protective –877C/–955G. Luciferase reporter assay indicated –877T/–955A had four times higher transcriptional activity than –877C/–955G. A more marked increase in –877T/–955A transcriptional activity was seen when under A β 25–35 treatment. As for the –9G/C polymorphism, significant differences between the

two alleles were not observed either in genetic evaluation or in functional assay. The present study provides strong evidence that *APP* promoter polymorphisms that significantly increase *APP* expression levels are associated with development of SAD [4].

AD is caused by progressive degeneration of the central nervous system and is the most prevalent form of dementia in the elderly. The β -amyloid precursor protein, which generates the neurotoxic $A\beta$, appears to play an important role in the pathogenesis of AD. Because $A\beta$ production depends largely on the amount of *APP* substrate, it is conceivable that up-regulation of *APP* gene expression may contribute to the development of AD. Several studies have shown that in certain areas of the AD brain, marked increases in *APP* gene transcripts occur and increased expression of *APP* has been correlated with $A\beta$ deposition in brain, e.g. in severe head injury. Most convincingly, in Down's syndrome (trisomy 21), involving an extra copy of the *APP* gene, duplication of this gene leads to an over-expression of *APP*, elevated levels of circulating $A\beta$, and increased deposition of $A\beta$ in neuritic amyloid plaques, which invariably exhibit AD-like pathology and results in a 30-year earlier onset of AD symptoms. These observations illustrate the importance of *APP* gene regulation in the development of AD [1–3].

Over the past 10 years, whereas most studies have focused on the coding sequence of exons 16 and 17 and some reports have paid attention to the gene regulative region, there has been considerable progress made in mapping out the locus of the *APP* gene involved in the regulation of *APP* expression, especially in the proximal promoter [11–16]. The *APP* promoter contains multiple putative binding sites for regulatory transcription factors and *APP* expression (in particular over-expression) can be induced by a variety of agents such as hormones and cytokines and also by stress conditions including hypoxia, heat shock, Ca^{2+} overload, decreased ATP (low energy), and reactive oxygen species [14–19].

The purpose of the study was to determine the *APP* gene polymorphism in individuals with Alzheimer's disease and a control group.

Materials and methods

The study is approved by the Ethics Committee of Med-center Clinic (Batumi, Georgia) and was conducted there.

It had a case-control design. Sixty-seven Alzheimer patients were recruited. The control group ($n = 50$) consisted of healthy, age-matched individuals. Both parties were asked to sign an informed consent form, and their clinical information was obtained from medical charts. The mean age for cases were 68.00 ± 9.43 years, whereas control subjects had a mean age of 65.0 ± 10.2 years.

The **inclusion criteria** for all participants were as follows:

- 1) males and females with a diagnosis of Alzheimer disease;
- 2) the age of > 60 years;
- 3) ability to understand the purpose of the study and provide informed consent.

Sample collection and storage. Blood samples were collected in a vacutainer tube containing ethylenediaminetet-

raacetic acid (lavender top). Genomic DNA was extracted from the whole blood using genomic DNA purification kits (Thermo Scientific, USA). DNA concentration was measured using the fluorometer-based method (Qubit, Thermo Scientific, USA).

Genotyping. Single-nucleotide polymorphisms (SNP) genotyping was performed using TaqMan Assay (Thermo Scientific). Each TaqMan SNP Genotyping Assay included sequence-specific forward and reverse primers to amplify the polymorphic sequence of interest, as well as 2 TaqMan minor groove binder probes with non-fluorescent quenchers: 1 VIC-labeled probe to detect allele 1 sequence and 1 FAM-labeled probe to detect allele 2. Real-time polymerase chain reaction (PCR) was carried out following standard protocols. DNA polymerase, forward and reverse primers with a final concentration of 200 nM, probes with a final concentration of 250 nM, and 50 ng of genomic DNA were all included in the final volume of the PCR reaction, which was 25 μ L. Polymerase activation at 95 °C for 10 minutes (hold), denaturation at 95 °C for 15 seconds, and annealing/extension at 60 °C for 1 minute were the PCR conditions for amplification (cycle 40). The results of the allelic discrimination data were plotted by the real-time PCR instrument software as a plot of allele 1 (VIC dye) vs allele 2 (FAM dye). Each sample is represented as an individual point on the allelic discrimination plot. Atypical allelic discrimination plot includes homozygote clusters, heterozygote clusters, and no template controls. The points in each grouping were closely clustered, and each cluster was isolated from the others.

Statistics. Statistical significance for differences in genotype frequencies was determined by the chi-square and Fisher's exact test, and the level of significance was set at $p < 0.05$. Analysis was performed with the R programming language using the RStudio software. To evaluate associations between the SNP and the risk of Alzheimer's disease, odds ratios (ORs) were calculated and with their 95% confidence intervals (CIs).

Results and discussion

In this study, the rs463946 polymorphism in the *APP* gene was analyzed. Demographic characteristics of cases and controls are presented in Table 1. The average age of cases (68 years) was slightly higher than that of controls (65 years), although this difference does not reach statistical significance ($p = 0.11$).

Table 1. Demographic characteristics of cases and controls

Characteristic	Cases (n = 67)	Controls (n = 50)	p-value
Age (years)	68.00 ± 9.43	65.0 ± 10.2	0.11*
Male, n (%)	31 (46.3)	29 (58.0)	0.21**
Female, n (%)	36 (53.7)	21 (42.0)	–

Notes: * – *p*-value for age is based on an independent samples *t*-test; ** – *p*-value for sex distribution was determined by a chi-square test.

Table 3. Genotype and allele distributions of APP promoter SNP

Genotype	Cases (n = 67)	Controls (n = 50)	OR (95% CI)	p-value
GG	25 (37.3 %)	9 (18 %)		0.041
GC	39 (58.2 %)	35 (70 %)		
CC	3 (4.5 %)	6 (12 %)		
G allele frequency	89 (0.66)	53 (0.53)	1	
C allele frequency	45 (0.34)	47 (0.47)	0.5702 (0.335–0.9704)	0.043
CC vs. GC (ref. GC)			0.45 (0.10–1.93)	0.27
GG vs. GC (ref. GC)			2.49 (1.04–5.93)	0.04

Note: p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

The chi-square statistic suggests that the genotype distribution in cases and controls deviates from Hardy-Weinberg equilibrium (Table 2).

Table 2. Chi-square analysis of genotype distribution in cases and controls

Group	N	χ^2	p-value
Cases	67	6.24	0.012
Controls	50	8.21	0.004

The genotype and allelic distribution were significantly different in patients and control subjects ($p = 0.041$) (Table 3).

Under the codominant model, the OR of 0.45 (CC vs. GC) suggest that individuals with the CC genotype have lower odds of being a case compared to those having the heterozygote (GC), but this difference is not statistically significant ($p = 0.27$). The OR of 2.49 (GG vs. GC) indicates that individuals with the GG genotype have significantly higher odds of being a case compared to those with the heterozygote (GC) ($p = 0.04$). In addition, the OR (C vs. G) indicates that the C allele is less frequent in cases ($p = 0.043$). These results support the hypothesis that the C allele (when present in one copy) has a protective effect (Table 3).

Conclusions

The obtained data is noteworthy. Genetic research into dementia continues to help many people around the world. These data require further research using larger population samples of different age categories.

References

1. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *The Medical Clinics of North America*. 2019;103(2):263–293. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.009.

2. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. doi: 10.3390/molecules25245789.

3. Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;165:5–32. doi: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00002-2.

4. Vashadze SH. About Dementia. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2017;4:75–77. Available from: http://www.jecm.ge/summary2017_4.htm.

5. Vashadze S, Kekenadze M, Brunjadze S, Chikhradze A, Katamadze S, Kajaia M. Characteristics of dementia in patients with diabetes mellitus. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2022;18(1). doi: 10.22141/2224-0586.18.1.2022.1463.

6. Gauthreaux K, Bonnett TA, Besser LM, Brenowitz WD, Teylan M, Mock C, et al. Concordance of Clinical Alzheimer Diagnosis and Neuropathological Features at Autopsy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2020;79(5):465–473. doi: 10.1093/jnen/nlaa014.

7. Kirshner HS. Primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: Brief history, recent evidence. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2012;12:709–714.

8. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):33. doi: 10.1038/s41572-021-00269-y.

9. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropsychopharmacology*. 2020;18(11):1106–1125. doi: 10.2174/1570159x18666200528142429.

10. Liu S, Li C, Shi Z, Wang X, Zhou Y, et al. Caregiver burden and prevalence of depression, anxiety and sleep disturbances in Alzheimer's disease caregivers in China. *Journal of Clinical Nursing*. 2017;26:1291–1300.

11. Lott IT, Head E. Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(3):135–147. doi: 10.1038/s41582-018-0132-6.

12. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 2019;179(2):312–339. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.001.

13. Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2020;91(11):1201–1209. doi: 10.1136/jnnp-2019-321913.

14. Zhu D, Montagne A, Zhao Z. Alzheimer's pathogenic mechanisms and underlying sex difference. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;78(11):4907–4920. doi: 10.1007/s00018-021-03830-w.

15. UCLA Health. Ask the doctors — what is the cause of death in Alzheimer's disease? Available from: <https://www.uclahealth.org/news/ask-the-doctors-what-is-the-cause-of-death-in-alzheimers-disease>.

16. Mayo Clinic. Alzheimer's: Medicines help manage symptoms and slow decline. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers/art-20048103>.

17. NIH National Institute on Aging (NIA). Alzheimer's Disease Fact Sheet. Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-and-dementia/alzheimers-disease-fact-sheet>.

18. NIH National Institute on Aging (NIA). Alzheimer's Disease Fact Sheet. Available from: <https://web.archive.org/web/20210124194838/https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>.

web/20210124194838/https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet. Archived from the original: January 24, 2021.

19. National Health Service (NHS). Alzheimer's disease: Symptoms. Available from: <https://web.archive.org/web/20210130034141/https://www.nhs.uk/conditions/alzheimers-disease/symptoms/>.

Received 04.02.2025

Revised 15.03.2025

Accepted 21.03.2025

Information about authors

Anna Chikhradze, Faculty of Natural Sciences and Health Care, Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia
Mariam Kacharava, Faculty of Natural Sciences and Health Care, Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia
Anna Surmanidze, Faculty of Natural Sciences and Health Care, Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia
Shorena Vashadze, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Medicine, Faculty of Natural Sciences and Health Care, Batumi Shota Rustaveli State University, Georgia;
e-mail: dake58@mail.ru; phone: +995 (57) 741-34-66; <https://orcid.org/0000-0002-1024-7934>

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

Information about funding. The article was prepared with the support of the Batumi Shota Rustaveli State University grant. The group of researchers would like to thank the university directorate as well as Tbilisi State University professor Eka Kvaratskhelia for her mentorship and assistance.

Чихрадзе А., Качарава М., Сурманідзе А., Вашадзе Ш.

Батумський державний університет імені Шота Руставелі, м. Батумі, Грузія

Щодо розподілу генотипів та алелів одонуклеотидних поліморфізмів промотора гена APP

Резюме. Актуальність. Хвороба Альцгеймера спричинена прогресуючою дегенерацією центральної нервової системи та є найпоширенішою формою деменції в літніх людей. Блок-попередник β -амілоїду (β -APP або APP), який продукує нейротоксичний бета-амілоїд, відіграє важливу роль у патогенезі хвороби Альцгеймера. **Мета:** визначити поліморфізм гена APP в осіб із хворобою Альцгеймера та в контрольній групі. **Матеріали та методи.** Дослідження схвалено комітетом з етики клініки «Медцентр» (Батумі, Грузія), де і було проведено. Воно мало дизайн типу «випадок — контроль» та включало 67 пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Контрольну групу ($n = 50$) становили здорові особи відповідного віку. Обидві групи підписали інформовану згоду, клінічні дані були отримані з медичних карт. Середній вік хворих становив $68,00 \pm 9,43$ року, осіб із контрольної групи — $65,0 \pm 10,2$ року. **Результати.** У цьому дослідженні проаналізовано поліморфізм rs463946 гена APP. Вивчені демографічні характеристики в обох групах. Середній вік пацієнтів в основній групі (68

років) був дещо вищим, ніж у контрольній (65 років), хоча ця різниця не досягає статистичної значущості ($p = 0,11$). За кодомінантною моделлю, відношення шансів (ВШ) 0,45 (СС проти GC) свідчить про те, що в осіб із генотипом CC ймовірність захворіти нижча, ніж у носіїв гетерозиготного генотипу GC, але ця різниця не є статистично значущою ($p = 0,27$). ВШ 2,49 (GG проти GC) указує, що особи з генотипом GG мають значно вищі шанси захворіти порівняно з носіями гетерозиготи (GC) ($p = 0,04$). Крім того, ВШ (C проти G) свідчить про те, що алель C зустрічається рідше серед хворих ($p = 0,043$). Ці результати підтверджують гіпотезу, що алель C (за наявності однієї копії) має захисний ефект. **Висновки.** Отримані дані заслуговують на увагу. Генетичні дослідження деменції тривають для допомоги багатьом людям у всьому світі. Ці результати потребують подальшого дослідження за участі більших вибірок різного віку.

Ключові слова: генотип; ген APP; поліморфізми; хвороба Альцгеймера

УДК 616.379-008.64-039.36:616.833-002

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1173>Саєнко Я.А.^{1,2}, Маньковський Б.М.¹¹ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна²ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

Порівняльний аналіз клініко-метаболического профілю пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу залежно від наявності діабетичної полінейропатії

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) — одне з найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань, серйозним ускладненням якого є діабетична полінейропатія (ДПН), що істотно знижує якість життя та сприяє розвитку інвалідності. Незважаючи на поширеність ДПН, чіткі критерії ранньої стратифікації ризику її розвитку залишаються невизначеними. Порівняльне дослідження клініко-метаболического профілю пацієнтів з і без ДПН дозволяє краще зрозуміти патогенетичні механізми та фактори, пов'язані з цим ускладненням. **Мета:** провести порівняльний аналіз клініко-метаболических показників у пацієнтів із ЦД2 залежно від наявності ДПН. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 339 пацієнтів із ЦД2, яких розподілено на дві групи: з ДПН ($n = 200$) та без ДПН ($n = 139$). Оцінювали клінічні дані, лабораторні показники, ознаки нервової та судинної дисфункції, рівень C-пептиду, AGEs, GSH, а також якість життя, сну та вегетативні симптоми. ДПН діагностували за стандартизованими критеріями, психоемоційний стан — за опитувальниками. Статистичний аналіз проводили із використанням t -тесту та χ^2 -критерію. **Результати.** Пацієнти з ДПН мали вірогідно більшу тривалість ЦД2, гірший глікемічний контроль, знижену функцію нирок, вищі рівні AGEs і нижчий показник GSH. Виявлено більшу частоту ІХС, СН, ХХН та перенесеного ІМ у групі з ДПН. Також пацієнти з нейропатією мали нижчу оцінку свого здоров'я, гіршу якість сну та більшу вираженість вегетативних симптомів. **Висновки.** Наявність ДПН у пацієнтів із ЦД2 супроводжується несприятливим клініко-метаболическим профілем, мультисистемними ураженнями та зниженням якості життя. Отримані результати підтверджують доцільність ранньої стратифікації пацієнтів з ЦД2 за наявністю ДПН для розробки персоналізованих стратегій профілактики та лікування ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; діабетична полінейропатія; клініко-метаболический профіль пацієнтів; ускладнення

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) — одне з найпоширеніших неінфекційних захворювань, що асоціюється з високою частотою інвалідизуючих ускладнень, серед яких важливе місце посідає діабетична полінейропатія (ДПН) [1]. За даними різних досліджень, симптоматична чи субклінічна форма ДПН реєструється щонайменше у 50 % хворих із тривалим перебігом ЦД2 [2, 3]. Серед пацієнтів з вперше

діагностованим ЦД2 частота ДПН досягає приблизно 20–30 % [4].

ДПН суттєво знижує якість життя пацієнтів, збільшує ризик падінь, розвитку трофічних уражень нижніх кінцівок, інфекційних ускладнень та ампутацій [5].

Сучасні уявлення про патогенез ДПН включають мультифакторні механізми, серед яких ключову роль відіграють метаболічні порушення, оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція, активація запальних шля-

хів та ураження малих волокон периферичної нервової системи. Дослідження останніх років акцентують увагу на порушенні енергетичного гомеостазу нейронів і глії, що призводить до аксонопатії та хронічного болю. Підкреслюється, що механізми ушкодження включають як метаболічну, так і імунзапальну компоненти, а також взаємодію між нейронами, шваннівськими клітинами та мікросудинною дисфункцією [6, 7].

За сучасними даними систематичного огляду та метааналізу, поширеність больової форми ДПН становить у середньому понад 30 % серед пацієнтів із ЦД2, а її розвиток асоціюється з низкою клінічних, метаболічних та поведінкових факторів ризику. Больова форма нейропатії значно погіршує якість життя пацієнтів та асоціюється з підвищеним ризиком депресії, порушень сну та функціональної обмеженості хворих [8, 9].

Клініко-метаболічний профіль хворих із ЦД2, ускладненим ДПН, може суттєво відрізнитися від профілю пацієнтів без нейропатії. Зокрема, обговорюється роль хронічної гіперглікемії, інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії, системного запалення та ендотеліальної дисфункції у патогенезі ДПН. Розуміння деяких ключових фенотипів та пов'язаних з ними відмінностей у ризику розвитку ДПН є надзвичайно важливим для клініцистів, які лікують людей з діабетом [1, 10].

Фактори, що асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ДПН: вік понад 60 років, проживання в сільській місцевості, тривалість діабету понад 5 років та наявність супутньої артеріальної гіпертензії [11, 12]. Згідно з нещодавніми дослідженнями, значна частина пацієнтів із ЦД2 не проводить самоогляду нижніх кінцівок, що пов'язано з відсутністю інформованості щодо необхідності догляду за стопами, недостатнім сімейним супроводом, а також із супутніми психоемоційними труднощами. Ці фактори можуть виступати опосередкованими механізмами розвитку та прогресування ДПН [13].

Однак досі не існує єдиного підходу до ранньої стратифікації ризику ДПН на основі клінічних та біохімічних характеристик пацієнтів [14].

Виявлення закономірностей між наявністю ДПН та особливостями метаболічного профілю, супутньої патології та функціонального стану нирок, печінки чи судинної системи є необхідною умовою для вдосконалення персоналізованих підходів до лікування та профілактики ускладнень ЦД2.

Мета: провести порівняльний аналіз клініко-метаболічних показників у пацієнтів із ЦД2 залежно від наявності діабетичної полінейропатії.

Матеріали та методи

Дослідження виконано з дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської декларації. Всім учасникам до початку дослідження було надано детальну письмову інформацію про дослідження. Програму обстеження, інформацію для пацієнта та форму інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні розглянуто та затверджено етичною комісією. Кожна людина, включена в дослідження, добровільно підписала форму згоди щодо участі у дослідженні.

Нами обстежено 339 пацієнтів із ЦД2. Усім обстежуваним провели антропометричні вимірювання. Маса тіла та зріст визначали за допомогою повірених електронних ваг та портативного стадіометра. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як відношення маси тіла в кілограмах до квадрату зросту в метрах [15]. Систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск визначали у спокійному стані пацієнта у положенні сидячи [16].

Інформацію про наявність ЦД2, артеріальної гіпертензії, перенесеного інфаркту міокарда та інших супутніх захворювань отримували шляхом аналізу медичної документації пацієнтів, зокрема виписок із історій хвороби, медичних висновків та консультативних висновків фахівців.

Усім обстеженим проводили забір венозної крові на теще після щонайменше восьмигодинного голодування. У сироватці крові визначали рівень загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНШ), високої щільності (ХС-ЛПВШ), креатиніну, аспаратамінотрансферази (АсТ) та аланінамінотрансферази (АлТ). Концентрацію глюкози в плазмі крові вимірювали глюкозооксидазним методом на біохімічному аналізаторі. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) та С-пептиду визначали імунохімічним методом за допомогою автоматизованого аналізатора відповідно до інструкцій виробника.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД-ЕРІ згідно з рекомендаціями KDIGO. У разі зниження ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м² встановлювали діагноз хронічної хвороби нирок (ХХН). Альбумінурію визначали в ранковій порції сечі імунотурбідиметричним методом.

Рівень кінцевих продуктів глікації (AGEs) у сироватці крові визначали методом спектрофлуориметрії. Зразки сироватки розводили у фосфатно-сольовому буфері (PBS, рН 7,4) та флуоресценцію вимірювали при довжині хвилі збудження 370 нм та емісії 440 нм за допомогою мікропланшетного флуориметра (Varioscan Flash, Thermo Scientific) [17].

Концентрацію відновленого глутатіону (GSH) в еритроцитах визначали згідно з описаною методикою [18], що ґрунтується на утворенні жовтого кольорового комплексу в реакції між GSH та 5,5'-дитіобіс-(2-нітробензойною кислотою). Зразки еритроцитів змішували з 4% розчином сульфосаліцилової кислоти, інкубували 30 хв при 4 °С, після чого центрифугували при 1200 g протягом 15 хв при 4 °С. До 0,1 мл отриманого супернатанту додавали фосфатний буфер (0,1 М, рН 7,4), що містив DTNB, розчинений у безводному етанолі. Утворений жовтий кольоровий комплекс реєстрували негайно при 412 нм за допомогою спектрофотометра. Вміст GSH обчислювали за молярним коефіцієнтом поглинання $\epsilon = 13,6 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ та виражали у мкМ GSH на 1 мг гемоглобіну.

Діагностику ДПН здійснювали відповідно до сучасних клінічних рекомендацій із використанням стандартизованих методик, спрямованих на оцінку чутливості, функціонального стану периферичних нервів та наявності клінічної симптоматики. Проводили

детальне опитування щодо нейропатичних симптомів та клінічний огляд. Вібраційну чутливість оцінювали за допомогою камертону з частотою 128 Гц, прикладаючи його до медіальної поверхні великого пальця стопи або до головки першої плеснової кістки. Больову чутливість визначали стерильною голкою, температурну — за допомогою тип-терма, а тактильну — за допомогою 10-грамового монофіламента [4].

У пацієнтів, яким раніше не встановлювали діагноз ішемічної хвороби серця (ІХС), її наявність оцінювали за допомогою навантажувального ЕКГ-тесту (трєдміл-тесту) за протоколом Bruce [19]. У разі позитивного результату дослідження проводили коронароангіографію для визначення локалізації, ступеня стенозу чи іншого ураження коронарних артерій.

Діагностику серцевої недостатності (СН) проводили згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України (2024) із застосуванням комплексного підходу: оцінювали клінічні симптоми (задишка, ортопноє, зниження толерантності до фізичного навантаження, набряки гомілок, підвищена втомлюваність); виконували інструментальні дослідження — електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ЕхоКГ), доплєрографію судин нижніх кінцівок [20].

Для комплексної оцінки впливу ЦД2 та ДПН на суб'єктивне самопочуття пацієнтів використовували стандартизовані опитувальники. Загальне самопочуття оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (від 0 до 100 балів), де 0 — найгірший можливий стан здоров'я, а 100 — найкращий.

Якість сну оцінювали за допомогою модифікованої шкали, яка включала пункти щодо суб'єктивної оцінки якості сну, його тривалості, частоти нічних пробуджень, труднощів при засинанні та рівня відпочинку після сну. Кожен компонент оцінювався у балах, і сумарний показник використовувався для аналізу.

Наявність та вираженість вегетативних симптомів оцінювали шляхом анкетування з використанням шкали суб'єктивних вегетативних порушень, яка включала

такі симптоми, як пітливість, запаморочення, сухість у роті, серцебиття тощо. Окремо оцінювали рівень суб'єктивного дискомфорту, спричиненого цими симптомами.

Усі кількісні показники наведені у вигляді $M \pm SD$, де M — Mean, SD — Standart deviation. Категоріальні змінні подані у відсотках. Для аналізу отриманих даних використані методи варіаційної статистики за допомогою програми MedCalc® Statistical Software version 19.7.2 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) (Trial-version). Порівняння груп здійснювали з використанням t-tests. Для порівняння категоріальних змінних між групами використано критерій χ^2 . Відмінності середніх величин вважалися значущими при $p < 0,05$.

Результати

З метою порівняння клініко-метаболических показників залежно від наявності діабетичної нейропатії досліджуваних нами хворих ми розділили на 2 клінічні групи. До першої групи увійшли 139 пацієнтів з ЦД2 без ДПН, другу групу становили 200 осіб з ЦД2 та ДПН. Клінічна характеристика пацієнтів подана в табл. 1.

У результаті порівняльного аналізу основних демографічних та антропометричних показників пацієнтів з ЦД2 з та без ДПН нами були виявлені статистично значущі відмінності, що можуть свідчити про деякі фенотипові особливості перебігу захворювання в обстежених групах.

Середній вік пацієнтів із ЦД2 та ДПН був дещо вищим, ніж у групі без ДПН, однак різниця не досягла статистичної значущості. Так само вік дебюту діабету не відрізнявся вірогідно між групами.

Тривалість діабету була суттєво статистично значуще довшою у пацієнтів із ЦД2 та ДПН порівняно з тими, хто не мав нейропатії. Цей факт узгоджується з уявленням про те, що тривалість гіперглікемії є важливим чинником ризику розвитку ДПН.

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів із ЦД2 залежно від наявності ДПН

Показник	ЦД2 без ДПН (n = 139), M ± SD	ЦД2 з ДПН (n = 200), M ± SD	t-критерій	p
Вік, років	62,37 ± 12,38	64,41 ± 8,45	-1,80	0,073
Вік дебюту ЦД2, років	54,46 ± 11,74	52,75 ± 9,95	1,44	0,149
Тривалість ЦД2, років	7,79 ± 7,05	11,55 ± 7,22*	-4,75	0,000
Маса тіла, кг	96,61 ± 20,18	95,04 ± 17,51	0,76	0,448
Зріст, см	169,98 ± 10,11	171,68 ± 8,82	-1,64	0,101
Індекс маси тіла, кг/м²	33,35 ± 5,90	32,26 ± 5,57	1,74	0,082
Обвід талії (ОТ), см	108,64 ± 13,59	109,71 ± 13,50	-0,71	0,478
Обвід стегон (ОС), см	110,24 ± 11,95	108,34 ± 11,96	1,43	0,153
ОТ/ОС	0,99 ± 0,09	1,01 ± 0,07*	-3,16	0,002
САТ, мм рт.ст.	139,32 ± 17,92	136,89 ± 17,96	1,22	0,222
ДАТ, мм рт.ст.	86,53 ± 12,33	83,28 ± 11,81*	2,44	0,015

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з групою ЦД2 без ДПН.

Маса тіла, зріст, ІМТ, обвід талії та стегон вірогідно не відрізнялися між групами. Однак співвідношення ОТ/ОС було статистично вищим у групі з ЦД2 та ДПН, що може вказувати на фенотип абдомінального ожиріння, який асоціюється з підвищеним кардіометаболічним ризиком.

САТ не відрізнявся значущо між групами. Натомість ДАТ був вірогідно нижчим у пацієнтів із ДПН, що може свідчити про наявність вегетативної дисфункції — одного з проявів ураження автономної нервової системи при ДПН.

Отже, пацієнти з ДПН характеризуються вірогідно довшою тривалістю ЦД2, вищим співвідношенням ОТ/ОС та нижчим ДАТ. Ці особливості можуть відображати як триваліший метаболічний тягар, так і можливе залучення вегетативної нервової системи у патогенез та прогресування ДПН.

Результати лабораторного обстеження досліджуваних нами пацієнтів подані у табл. 2.

Аналіз лабораторних показників продемонстрував суттєві відмінності між пацієнтами з ЦД2 залежно від наявності ДПН (табл. 2). У групі пацієнтів з ЦД2 та

ДПН виявлено вірогідно вищі значення глюкози натще та глікованого гемоглобіну, що свідчить про гірший глікемічний контроль цієї когорти досліджуваних пацієнтів. Водночас у пацієнтів із ДПН спостерігалось статистично значуще підвищення рівня креатиніну, зниження ШКФ та збільшення рівня альбумінурії, що може свідчити про прогресування діабетичного ураження нирок. Незважаючи на відсутність вірогідних відмінностей у ліпідному профілі між групами, в осіб із ЦД2 та ДПН простежувалась тенденція до гірших показників метаболізму ліпідів.

Важливою відмінністю був статистично значуще нижчий рівень С-пептиду у групі з ЦД2 та ДПН, що може відображати зниження функціонального резерву β-клітин підшлункової залози.

Крім того, у пацієнтів із ДПН спостерігалось підвищення маркерів оксидативного стресу: підвищення рівня кінцевих продуктів глікації (AGEs) та зниження вмісту відновленого глутатіону (GSH). Отримані дані підтверджують роль гіперглікемії, ниркової дисфункції, інсулінодефіциту та оксидативного стресу у розвитку діабетичної нейропатії.

Таблиця 2. Лабораторні показники пацієнтів із ЦД2 залежно від наявності ДПН

Показник	ЦД2 без ДПН (n = 139), M ± SD	ЦД2 з ДПН (n = 200), M ± SD	t-критерій	p
Глюкоза крові натще, ммоль/л	8,95 ± 3,27	10,06 ± 3,60*	-2,88	0,004
Глікований гемоглобін, %	7,37 ± 1,86	8,01 ± 1,91*	-3,06	0,002
Креатинін у плазмі крові, мкмоль/л	98,03 ± 32,75	111,97 ± 66,69*	-2,24	0,026
ШКФ, мл/хв/1,73 см ²	72,32 ± 18,88	66,16 ± 19,70*	2,84	0,005
Альбумінурія, мг/д	26,30 ± 109,95	110,71 ± 320,35*	-2,34	0,020
Холестерин, ммоль/л	5,31 ± 1,51	4,98 ± 1,60	1,87	0,062
ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 ± 0,46	1,20 ± 0,53	1,11	0,269
ЛПНЩ, ммоль/л	3,25 ± 1,11	3,09 ± 1,11	1,22	0,222
Тригліцериди, ммоль/л	1,99 ± 1,30	2,16 ± 1,40	-1,11	0,267
АсТ, Од/л	33,15 ± 33,31	27,83 ± 18,48	1,69	0,092
АлТ, Од/л	31,76 ± 20,20	29,60 ± 18,02	0,94	0,348
С-пептид, нг/мл	5,19 ± 2,63	3,86 ± 2,16*	2,07	0,042
AGEs	83,89 ± 18,59	106,17 ± 24,14*	-3,24	0,002
GSH, мкг/мл	1145,19 ± 99,63	1040,99 ± 116,17*	2,94	0,005

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з групою ЦД2 без ДПН.

Таблиця 3. Оцінка якості життя, сну та вегетативної симптоматики у пацієнтів із ЦД2 залежно від наявності ДПН

Показник	ЦД2 без ДПН (n = 139), M ± SD	ЦД2 з ДПН (n = 200), M ± SD	t-критерій	p
Ваше здоров'я сьогодні, бали	65,06 ± 15,25	61,00 ± 15,80*	2,31	0,021
Якість сну, бали	2,11 ± 0,94	1,88 ± 0,90*	2,23	0,026
Сума балів розладів сну	7,06 ± 4,05	8,27 ± 6,05*	-2,04	0,042
Наявність вегетативних симптомів, бали	2,78 ± 3,07	3,27 ± 2,44	-1,62	0,105
Наскільки вегетативні симптоми вас турбують, бали	5,76 ± 5,68	8,00 ± 6,80*	-3,19	0,002

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з групою ЦД2 без ДПН.

Ми також оцінили психоемоційні та соматовегетативні показники в обстежуваних хворих. Результати проведеної оцінки якості життя, сну та вегетативної симптоматики наведені в табл. 3.

Оцінка психоемоційного стану та якості сну виявила статистично значущі відмінності між пацієнтами з ЦД2 залежно від наявності ДПН. Зокрема, хворі на ЦД2 із ДПН мали вірогідно нижчі показники суб'єктивної оцінки поточного стану здоров'я, що може вказувати на гірше самопочуття та знижену якість життя. У цієї групи пацієнтів також відзначено гіршу якість сну та вищий сумарний бал розладів сну, що свідчить про наявність більш виражених порушень. Хоча загальна кількість вегетативних симптомів не відрізнялася вірогідно між групами, пацієнти з ДПН частіше повідомляли про значну вираженість суб'єктивного дискомфорту, пов'язаного з цими симптомами. Отримані результати підкреслюють важливість урахування психоемоційних аспектів і порушень сну у веденні пацієнтів із ЦД2 та ДПН для покращення якості їхнього життя.

Порівняння частоти ускладнень і супутніх станів у досліджуваних нами пацієнтів з ЦД2 залежно від наявності ДПН наведено в табл. 4.

У результаті порівняльного аналізу частоти ускладнень та супутніх станів між пацієнтами з ЦД2 з і без ДПН виявлено низку вірогідних відмінностей. Хворі з ДПН частіше мали ІХС, СН, перенесений ІМ та мали втручання на коронарних артеріях. Крім того, у цієї групи частіше виявляли ХХН. Водночас між групами не спостерігалось вірогідних відмінностей щодо частоти гіпертонічної хвороби, інсультів, тютюнопаління, вживання алкоголю та атеросклерозу коронарних артерій. Статевий розподіл також виявив статистично значущу різницю: серед пацієнтів з ЦД2 без ДПН

було більше жінок. Отримані результати свідчать про тісний зв'язок між ДПН та кардіо- і нефрологічними ускладненнями, що підкреслює мультисистемний характер уражень при ЦД2.

Обговорення

Результати нашого дослідження підтверджують, що наявність ДПН у пацієнтів із ЦД2 асоціюється зі значно менш сприятливим клініко-метаболічним профілем. Хворі з ДПН мали вірогідно більшу тривалість захворювання, гірший глікемічний контроль, знижену функцію нирок, а також вищі значення маркерів оксидативного стресу (AGEs) і нижчі рівні антиоксидантного захисту (GSH). Ці дані узгоджуються з сучасними уявленнями про роль хронічної гіперглікемії, окисного стресу та дисфункції ендотелію в патогенезі нейропатії [1, 6].

Отримані нами результати узгоджуються з сучасними уявленнями про мультифакторний характер патогенезу ДПН, у якому ключову роль відіграють хронічна гіперглікемія, оксидативний стрес, дисфункція мітохондрій, мікросудинні порушення та запальні механізми [Sloan G, 2021]. Автори відзначають, що найбільш характерною формою є сенсомоторна периферична нейропатія, яка поступово прогресує і часто залишається не діагностованою на ранніх стадіях, особливо у пацієнтів з низьким рівнем освіти або супутніми психоемоційними труднощами. Саме тому в нашому дослідженні було приділено увагу не лише класичним метаболічним показникам, а й соціальним та поведінковим чинникам, що потенційно впливають на ризик розвитку та тяжкість перебігу ДПН.

До того ж пацієнти з ДПН частіше мали ХХН, ІХС, СН, що свідчить про тісний зв'язок між мікро- та макросудинними ускладненнями діабету. Поши-

Таблиця 4. Порівняння частоти ускладнень і супутніх станів у пацієнтів з ЦД2 залежно від наявності ДПН, %

Ускладнення	ЦД2 без ДПН (n = 139)	ЦД2 з ДПН (n = 200)	χ^2	p
ІХС	31,0	48,0	9,7	< 0,05
ГХ	86,0	88,0	0,09	
СН	77,0	87,0	4,81	< 0,05
ІМ	14,0	27,0	7,19	< 0,05
Атеросклероз коронарних артерій	50,0	62,0	0,33	
Втручання на коронарних артеріях (коронароангіографія)	47,0	66,0	6,54	< 0,05
Інсульт	6,0	7,0	0,01	
ХХН	24,0	39,0	7,82	< 0,05
Супутні фактори				
Тютюнопаління	17,0	15,0	0,03	
Вживання алкоголю	9,0	18,0	2,25	
Чоловіча стать	66,0	70,0	7,32	
Жіноча стать	44,0	30,0	6,94	< 0,05

Примітка: порівняння категоріальних змінних між групами проводилось із використанням критерію χ^2 . Відмінності вважались статистично значущими при $p < 0,05$ порівняно з групою ЦД2 без ДПН.

реність ІХС у групі з ДПН становила 48 % проти 31 % у групі без нейропатії ($p < 0,05$), що підтверджує важливість ДПН як предиктора серцево-судинного ризику [5].

Крім того, хворі з нейропатією мали гірші суб'єктивні показники якості життя, зокрема нижчу оцінку поточного стану здоров'я, гіршу якість сну та більшу вираженість вегетативних симптомів. Такі результати узгоджуються з попередніми спостереженнями, які вказують на мультифакторний вплив ДПН на фізичне й емоційне благополуччя пацієнтів [8, 9].

Отримані нами дані свідчать про те, що стратифікація пацієнтів із ЦД2 за наявності ДПН може мати практичну цінність у персоналізації лікування. Виявлені асоціації підкреслюють важливість регулярного скринінгу ДПН та комплексної оцінки стану судин, метаболічного контролю і якості життя для покращення ведення пацієнтів із ЦД2.

Висновки

1. У пацієнтів із ЦД2 наявність ДПН асоціюється з довшою тривалістю захворювання, гіршим глікемічним контролем, зниженими показниками функції нирок та вірогідно вищими рівнями маркерів оксидативного стресу (AGEs) при одночасному зниженні антиоксидантного захисту (GSH).

2. ДПН супроводжується більшою частотою ХХН, ІХС, СН та перенесеного ІМ, що свідчить про взаємозв'язок між мікро- і макросудинними ускладненнями ЦД2.

3. Пацієнти з ЦД2 та ДПН мають гірші показники суб'єктивної якості життя, нижчу оцінку власного здоров'я, порушення сну та вищу вираженість вегетативних симптомів, що підкреслює необхідність мультидисциплінарного підходу до їх ведення.

4. Результати дослідження підтверджують доцільність стратифікації хворих на ЦД2 залежно від наявності ДПН з метою вдосконалення персоналізованих стратегій профілактики та лікування ускладнень.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Внесок авторів. Саєнко Я.А. — збір матеріалу, аналіз та інтерпретація даних, написання рукопису; Маньковський Б.М. — ідея дослідження, редагування рукопису.

Список літератури

1. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, Feldman EL, Marcus RL, Mizokami-Stout K, Singleton JR, Ziegler D. *Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy*. Arlington (VA): American Diabetes Association, 2022 Feb.
2. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control

and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes*. 2020;69:1000-1010.

3. Mather KJ, Bebu I, Baker C, et al.; GRADE Research Group. Prevalence of microvascular and macrovascular disease in the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes — A Comparative Effectiveness (GRADE) study cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;165:108235.

4. Ziegler D, Strom A, Lobmann R, Reinert K, Rett K, Schnell O. High prevalence of diagnosed and undiagnosed polyneuropathy in subjects with and without diabetes participating in a nationwide educational initiative (PROTECT study). *J Diabetes Complications*. 2015;29:998-1002.

5. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, Davies MJ, Scott AR, Walker J, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Dec;7(12):938-948. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30081-6.

6. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017;93(6):1296-1313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.

7. Malik RA. Pathology of human diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:249-259.

8. Tao Y, Zhang HY, MacGilchrist C, Kirwan E, McIntosh C. Prevalence and risk factors of painful diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;222:112099. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112099.

9. Li C, Wang W, Ji Q, Ran X, Kuang H, Yu X, Fang H, Yang J, Liu J, Xue Y, Feng B, Lei M, Zhu D. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy: A nationwide cross-sectional study in mainland China. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;198:110602. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110602.

10. Маньковський Б.М. Діабетична нейропатія: від голови до кінчиків пальців. Київ: Віра Проджект, 2021. 2448 с.

11. Negussie YM, Bekele NT. Diabetic peripheral neuropathy among adult type 2 diabetes patients in Adama, Ethiopia: health facility-based study. *Sci Rep*. 2024;14:3961. doi: 10.1038/s41598-024-53951-y.

12. Wang W, Ji Q, Ran X, Li C, Xue Y, Feng B, Zhu D. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy — a population-based cross-sectional study in China. *Diabetes*. 2023;72 (Suppl 1):203-LB. doi: 10.2337/db23-203-LB.

13. Bekele NT, Habtewold EM, Deybasso HA, Negussie YM. Poor self-care practices and contributing factors among adults with type 2 diabetes in Adama, Ethiopia. *Sci Rep*. 2024;14:13660. doi: 10.1038/s41598-024-49842-z.

14. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, et al. Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3554. doi: 10.3390/ijms24043554.

15. Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Manson JE, Willett WC, Rimm EB. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obes Res Clin Pract*. 2010 Jul-Sep;4(3):e171-e181. doi: 10.1016/j.orcp.2010.01.001.

16. World Health Organization. Guidelines on hypertension diagnosis and management. Geneva: WHO, 2021.

17. Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppas M, Goldberg T, Vlasara H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann NY Acad Sci*. 2005 Jun;1043:461-6. doi: 10.1196/annals.1333.052.

18. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.* 1968 Oct 24;25(1):192-205. doi: 10.1016/0003-2697(68)90092-4.

19. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J.* 1973;85(4):546-562. doi: 10.1016/0002-8703(73)90502-4.

20. Всеукраїнська асоціація кардіологів. Рекомендації з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності. Київ: Всеукраїнська асоціація кардіологів, 2024. 64 с. Доступно: <https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/Рекомендації-ХСН-А6-1.pdf>.

Отримано/Received 04.03.2025

Рецензовано/Revised 10.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 04.05.2025

Information about authors

Yanina Saienko, PhD, Leading Research Fellow, Head of the Department of the Study of Age-Associated Cardiometabolic Diseases, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ig@geront.kiev.ua; Endocrinologist, Department of Cardiometabolic Diseases, State Institution "Center of Cardiology and Cardiosurgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; Scopus: 56299768200; <https://orcid.org/0000-0003-1953-1066>

Boris Mankovsky, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ig@geront.kiev.ua; Scopus: 57204863140; <https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

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

Information about funding. The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Sciences of Ukraine according to the plan of research works of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine".

Authors' contribution. Saienko Y.A. — data collection, analysis and interpretation, manuscript writing; Mankovsky B.M. — research concept, manuscript editing.

Y.A. Saienko^{1,2}, B.M. Mankovsky¹

¹D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine

²State Institution "Center of Cardiology and Cardiosurgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Comparative analysis of the clinical and metabolic profile of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the presence of diabetic polyneuropathy

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most prevalent chronic non-communicable diseases, with diabetic polyneuropathy (DPN) being a serious complication that significantly impairs quality of life and contributes to disability. Despite the high prevalence of DPN, clear criteria for early risk stratification remain undefined. A comparative study of the clinical and metabolic profile of patients with and without DPN allows for a better understanding of the underlying mechanisms and associated factors. The purpose was to conduct a comparative analysis of clinical and metabolic parameters in patients with T2DM depending on the presence of DPN. **Materials and methods.** A total of 339 patients with T2DM were enrolled in the study and divided into two groups: with DPN (n = 200) and without DPN (n = 139). Clinical data, laboratory parameters, markers of renal and vascular dysfunction, C-peptide, AGEs, and GSH levels were assessed, along with quality of life, sleep, and autonomic symptoms. DPN was diagnosed using standardized

criteria; psycho-emotional state was evaluated with validated questionnaires. Statistical analysis was performed using the t-test and χ^2 -test. **Results.** Patients with DPN had significantly longer duration of diabetes, poorer glycemic control, impaired renal function, higher AGEs, and lower GSH levels. The DPN group also showed higher prevalence of coronary heart disease, heart failure, chronic kidney disease, and history of myocardial infarction. Additionally, these patients reported lower subjective health status, poorer sleep quality, and more pronounced autonomic symptoms. **Conclusions.** The presence of DPN in patients with T2DM is associated with an unfavorable clinical and metabolic profile, multisystem involvement, and reduced quality of life. These findings support the importance of early stratification of patients with T2DM by DPN status to develop personalized strategies for prevention and management of complications.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diabetic polyneuropathy; clinical and metabolic profile of patients; complications

УДК 616.833-009.6-031.37/.38-02:616.379-008.64]-078 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1174>

Сушецька Д.А., Товажнянська О.Л.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Роль прозапальних та протизапальних факторів у формуванні полінейропатій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Поширеність периферичної полінейропатії (ПНП) серед пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) за останні 5 років становить від 6 до 51 %. Найбільш частим видом ПНП у хворих з ЦД 2-го типу є дистальна симетрична сенсомоторна полінейропатія (ДСП). ДСП потрібно диференціювати з іншими ПНП, а саме з хронічною запальною демієлінізуючою полінейропатією. При такому виді ураження ключову роль відіграють місцеві та системні запальні процеси, а саме взаємодія про- та протизапальних цитокінів (IL-6 та IL-10). **Мета:** виявлення взаємозв'язку між рівнями IL-6 та IL-10 і клінічними особливостями перебігу периферичних ПНП на тлі ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** Було обстежено 96 пацієнтів з діагнозом ЦД 2-го типу, ускладненого периферичною ПНП. Усім пацієнтам було проведено електронейроміографічне дослідження, за результатами якого сформовано 3 групи: 1 — аксональний тип ураження периферичних нервів ($n = 37$); 2 — демієлінізуючий тип ($n = 29$); 3 — змішаний тип ($n = 30$). Також було проведено кількісне визначення рівнів IL-6 та IL-10 у сироватці крові пацієнтів. Усі пацієнти були протестовані за допомогою опитувальників та шкал: PainDetect, MNSI, TSS, NIS-LL. **Результати.** Рівень IL-6 у всіх досліджуваних групах був вищим, ніж у контрольній групі, усі $p < 0,05$. Найвище значення було зафіксовано у представників 3-ї групи ($16,40 \pm 2,89$ пг/мл), а найнижче — у хворих з аксональним типом ПНП ($7,44 \pm 0,52$ пг/мл). Рівні IL-10 у 1-й групі виявились порівнянними з контрольною групою та значно нижчими за значення у представників 2-ї та 3-ї груп, обидва $p < 0,005$. Було виявлено вищі рівні кореляції між значеннями IL-6 та IL-10 у пацієнтів з аксональною дегенерацією: $r = 0,77$ для 1-ї групи та $r = 0,83$ для 3-ї групи, обидва $p < 0,005$. Інтенсивність симптомів за шкалами MNSI, TSS, NIS-LL була найвищою серед пацієнтів 3-ї групи ($18,76 \pm 1,98$ бала, $12,51 \pm 1,66$ бала, $32,72 \pm 3,47$ бала відповідно), а в 2-й групі зафіксовано найменшу кількість балів за цими шкалами ($10,04 \pm 1,53$ бала, $5,14 \pm 0,95$ бала, $18,38 \pm 1,48$ бала відповідно). **Висновки.** У ході проведеного дослідження було виявлено стійке підвищення рівнів IL-6 та IL-10 у всіх хворих з ЦД 2-го типу та прямі кореляції між цими показниками, що були найбільш виражені у 1-й та 3-й групах. Аналіз клініко-неврологічної симптоматики за валідованими шкалами MNSI, TSS, NIS-LL виявив пряму сильну кореляцію кількості балів за цими шкалами між собою, а також пряму кореляцію середньої сили з рівнем IL-6 в усіх досліджуваних групах та з рівнем IL-10 у 1-й та 3-й групах.

Ключові слова: цукровий діабет; дистальна симетрична сенсомоторна полінейропатія; хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія; інтерлейкін-6; інтерлейкін-10

Вступ

Порушення вуглеводного обміну в останні десятиріччя є одним з найбільш поширених метаболічних розладів. Основне місце в цій групі займають предіабет та цукровий діабет (ЦД). За останні 30 років поширеність

ЦД у всьому світі зросла більш ніж на 300 %, а у 9 із 10 таких хворих діагностують саме ЦД 2-го типу [1, 2].

Патогенетичною основою розвитку дисметаболічних змін у пацієнтів з ЦД 2-го типу є розвиток інсулінорезистентності (ІР) периферичних клітин, яка при-

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

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

Для кореспонденції: Сушецька Дарина Андріївна, аспірант кафедри неврології, Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, м. Харків, 61000, Україна; e-mail: darinasushetskaia@gmail.com; тел.: +380 (50) 631-13-03

For correspondence: Daryna Sushetska, PhD student, Department of Neurology, Kharkiv National Medical University, 4 Nauky Ave., Kharkiv, 61000, Ukraine; e-mail: darinasushetskaia@gmail.com; phone: +380 (50) 631-13-03

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

зводить до формування стану хронічної гіперглікемії, а також порушення регуляції ліпідного та білкового видів обміну. Тривале підвищення рівня глікемії не лише призводить до зміни осмолярності крові та розладу енергетичного обміну, а й провокує продукцію протеїнкінази С (речовини, яка відіграє важливу роль у підтриманні гомеостазу судинної стінки: регулює ступінь її проникності, синтез тканинних факторів росту, активність катаболічних та проліферативних процесів) [3]. Отже, хронічна гіперглікемія викликає порушення проникності та саморегуляції судинної стінки, що призводить до стану хронічної ішемії, погіршення трофіки периферичних тканин. Аналогічні зміни відбуваються в ендоневральних судинах [4].

Таким чином, на тлі розвитку ІР у стані декомпенсації відбувається розвиток низки ускладнень ЦД, серед яких виділяють дві основні групи: ангіопатії (синдром діабетичної стопи, діабетична нефропатія, ретинопатія та мікроангіопатія судин нижніх кінцівок) та нейропатії.

Поширеність периферичної полінейропатії (ПНП) серед пацієнтів з ЦД, за даними епідеміологічних досліджень за останні 5 років, становить від 6 до 51 % залежно від віку, тривалості захворювання, якості контролю рівня глюкози [5]. Найбільш частим видом ПНП у хворих з ЦД 2-го типу є дистальна симетрична сенсомоторна полінейропатія (ДСП). Глобальна поширеність цієї нозології оцінюється приблизно в 30 % [6].

Дебют ДСП часто може бути безсимптомним. Однак іноді пацієнти можуть відмічати оніміння, парестезії та нейропатичний біль. Також потрібно зазначити, що при ДСП на одній кінцівці можуть одночасно спостерігатися як наявність вираженого нейропатичного больового синдрому, так і значна втрата чутливості. У разі прогресування цього ускладнення ЦД 2-го типу хворі можуть скаржитись на печіння, «ураження електричним струмом», гострий, холодний і ниючий біль, гіпералгезію і алодінію [7, 8].

ДСП потрібно диференціювати з іншими ПНП, на окрему увагу серед яких заслуговує хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (ХЗДП), яка є найпоширенішою хронічною імуніопосередкованою демієлінізуючою нейропатією. При цьому виді ураження часто спостерігаються мляві тетрапарези, відмічається рівномірне залучення як проксимальних, так і дистальних відділів, порушення глибокої чутливості [9, 10].

Вищевказані зміни є результатом розвитку як місцевого, так і системного запального процесу, ключову роль у якому відіграє взаємодія про- та протизапальних цитокінів. Було виявлено, що при формуванні ускладнень ЦД 2-го типу основне значення мають ІЛ-6 та ІЛ-10 [11]. Однак їх взаємозв'язок з особливостями різноманітної клінічної симптоматики периферичних ПНП поки що вірогідно оцінений не був. Виявлення впливу біологічно активних сполук на прогресування ДСП та ХЗДП може бути перспективним з точки зору ранньої діагностики і розробки симптоматичної та патогенетичної терапії периферичних ПНП на тлі ЦД 2-го типу.

Мета роботи: виявлення взаємозв'язку між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10 та клінічними особливостями перебігу периферичних ПНП на тлі ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

Для проведення дослідження було відібрано 96 пацієнтів, які знаходились на лікуванні в ендокринологічному відділенні ННМЦ «Університетська клініка» ХНМУ в період з вересня 2021 по вересень 2023 р. з діагнозом: ЦД 2-го типу, ускладнений периферичною ПНП. Усім пацієнтам було проведено електронейроміографічне дослідження, за результатами якого сформовано 3 групи залежно від патофізіологічного механізму ураження периферичних нервів: 1-ша група — аксональний тип ($n = 37$); 2-га група — демієлінізуючий тип ($n = 29$); 3-тя група — змішаний (аксонально-демієлінізуючий) тип ($n = 30$). Контрольну групу (КГ) становили 30 відносно здорових людей відповідного віку. До дослідження були включені пацієнти віком від 40 до 60 років, які страждають на цукровий діабет 2-го типу, ускладнений діабетичною полінейропатією, відповідно до рекомендацій EFNS/PNS 2010, EASD 2019, ADA 2020. Критеріями виключення були вік менше 40 або більше 60 років; наявність супутніх неврологічних патологій; тяжкі соматичні захворювання; психічні розлади; вагітність. Усіма пацієнтами була підписана добровільна письмова згода на участь у дослідженні.

Кількісне визначення рівнів ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів проводилось з використанням імунохемілюмінесцентного методу. Для оцінки наявності нейропатичного компонента болю було використано опитувальник PainDetect. Особливості клінічного перебігу було оцінено за допомогою Мічиганського опитувальника для скринінгу нейропатій (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), діагностичних шкал: загальної шкали симптомів нейропатії (Total symptom score, TSS), шкали невропатичної симптоматики в нижніх кінцівках (Neuropathy Impairment Score Low Limb, NIS-LL). Статистична обробка отриманих результатів обстежень проводилась за допомогою валідних методів математичної обробки даних з використанням пакета програм обробки статистичних даних версії 8.0 Statistica (StatSoft Inc) та прикладної програми Excel 2017.

Результати

Усім пацієнтам була проведена оцінка неврологічного статусу, за результатами якої виявлені наступні порушення: зниження больової, температурної й тактильної чутливості, наявність парестезій, гіперпатій, дизестезій. Усім пацієнтам було проведено ЕНМГ, згідно з результатами якої у кожного було верифіковано периферичну ПНП за одним з трьох патогенетичних механізмів: аксональний, демієлінізуючий, змішаний. Таким чином, всі пацієнти були розподілені на 3 групи. За даними ЕНМГ-обстеження у пацієнтів 1-ї групи спостерігалось зниження амплітуди М-відповіді та сенсорної відповіді, збереження або незначне зни-

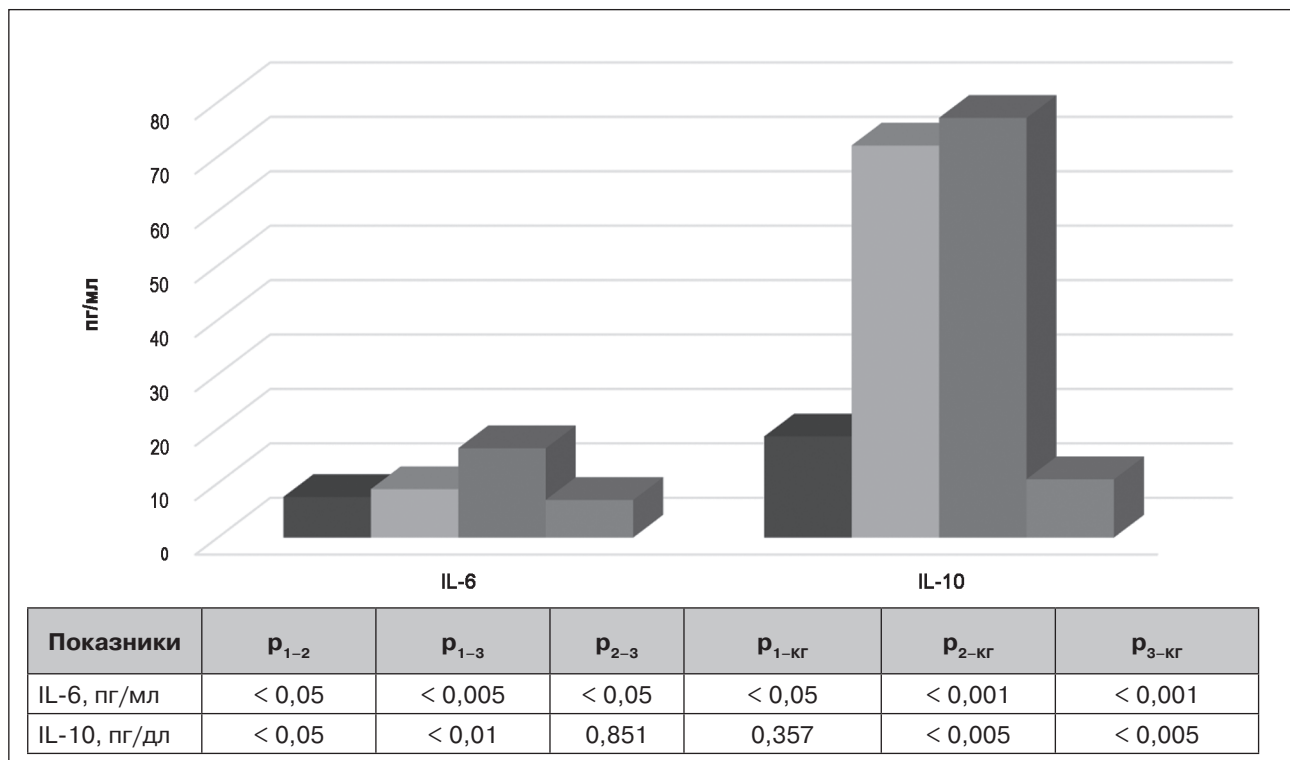


Рисунок 1. Рівні інтерлейкінів у досліджуваних групах

ження швидкості проведення нервового імпульсу, відсутність темпоральної дисперсії, блока проведення та відсутність збільшення латентності дистальної відповіді. У 2-й групі було відмічено зниження швидкості проведення нервового імпульсу, збільшення дистальної латентності, більш виражена темпоральна дисперсія, збереження амплітуди сенсорної та моторної відповіді, блок проведення. У 3-й групі спостерігались ознаки, характерні для двох перших груп, а саме зниження амплітуди моторних та сенсорних потенціалів, зниження швидкості проведення імпульсу, подовження дистальної латентності, наявні блоки проведення та темпоральна дисперсія.

Надалі усім хворим з різним патогенетичним типом ураження периферичних нервів було проведено визначення лабораторних маркерів запального процесу (IL-6 та IL-10). Отримані результати наведені на рис. 1.

Таким чином, було виявлено, що рівень IL-6 у групі з ПНП за змішаним типом ураження був найвищим ($16,40 \pm 2,89$ пг/мл, $p < 0,05$). Значення цього цитокіну у представників 2-ї групи було вище порівняно з пацієнтами 1-ї групи, $8,89 \pm 0,50$ пг/мл та $7,44 \pm 0,52$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$. У КГ було зафіксовано найнижче значення IL-6 — $6,89 \pm 0,37$ пг/мл, $p < 0,05$.

У ході дослідження було визначено, що рівні IL-10 є порівнянними у групах пацієнтів з демієлінізуючим та аксонально-демієлінізуючим типами ПНП ($72,03 \pm 20,14$ пг/мл та $77,10 \pm 19,12$ пг/мл відповідно) та вірогідно вищими, ніж у хворих з аксональним типом ураження периферичних нервів ($18,56 \pm 8,38$ пг/мл) й представників КГ ($10,69 \pm 1,44$ пг/мл), $p < 0,05$ та $p < 0,005$ відповідно.

Надалі було проведено порівняння особливостей клінічного перебігу за низкою обраних опитувальників та шкал: PainDetect, MNSI, TSS, NIS-LL. Отримані результати наведено на рис. 2.

Згідно з отриманими даними було зроблено висновок, що кількість балів за опитувальником PainDetect була порівнянною в усіх досліджуваних групах. Також було виявлено, що інтенсивність симптомів за шкалами MNSI, TSS, NIS-LL була найвищою серед пацієнтів з аксонально-демієлінізуючим типом ураження периферичних нервів ($18,76 \pm 1,98$ бала, $12,51 \pm 1,66$ бала, $32,72 \pm 3,47$ бала відповідно, усі $p < 0,05$), а у представників 2-ї групи зафіксовано найменшу кількість балів за обраними шкалами ($10,04 \pm 1,53$ бала, $5,14 \pm 0,95$ бала, $18,38 \pm 1,48$ бала відповідно, усі $p < 0,05$).

Наступним етапом дослідження було проведення кореляційного аналізу рівнів обраних цитокінів (IL-6, IL-10) та кількості балів за опитувальником PainDetect і шкалами MNSI, TSS, NIS-LL з урахуванням даних табл. 1. Результати 1-ї групи наведені у табл. 2.

Таким чином, було виявлено прямі кореляційні зв'язки між балами за шкалами MNSI, TSS, NIS-LL та рівнями IL-6 ($r = 0,59$, $r = 0,52$, $r = 0,66$ відповідно, усі $p < 0,01$) та IL-10 ($r = 0,37$, $r = 0,41$, $r = 0,45$ відповідно, усі $p < 0,05$). Також було констатовано наявність сильних взаємозв'язків між кількістю балів за обраними шкалами між собою (усі $p < 0,005$) та кореляції середньої сили з результатами за обраним опитувальником (усі $p < 0,05$). Статистично вірогідного зв'язку між рівнями цитокінів та кількістю балів за PainDetect виявлено не було.

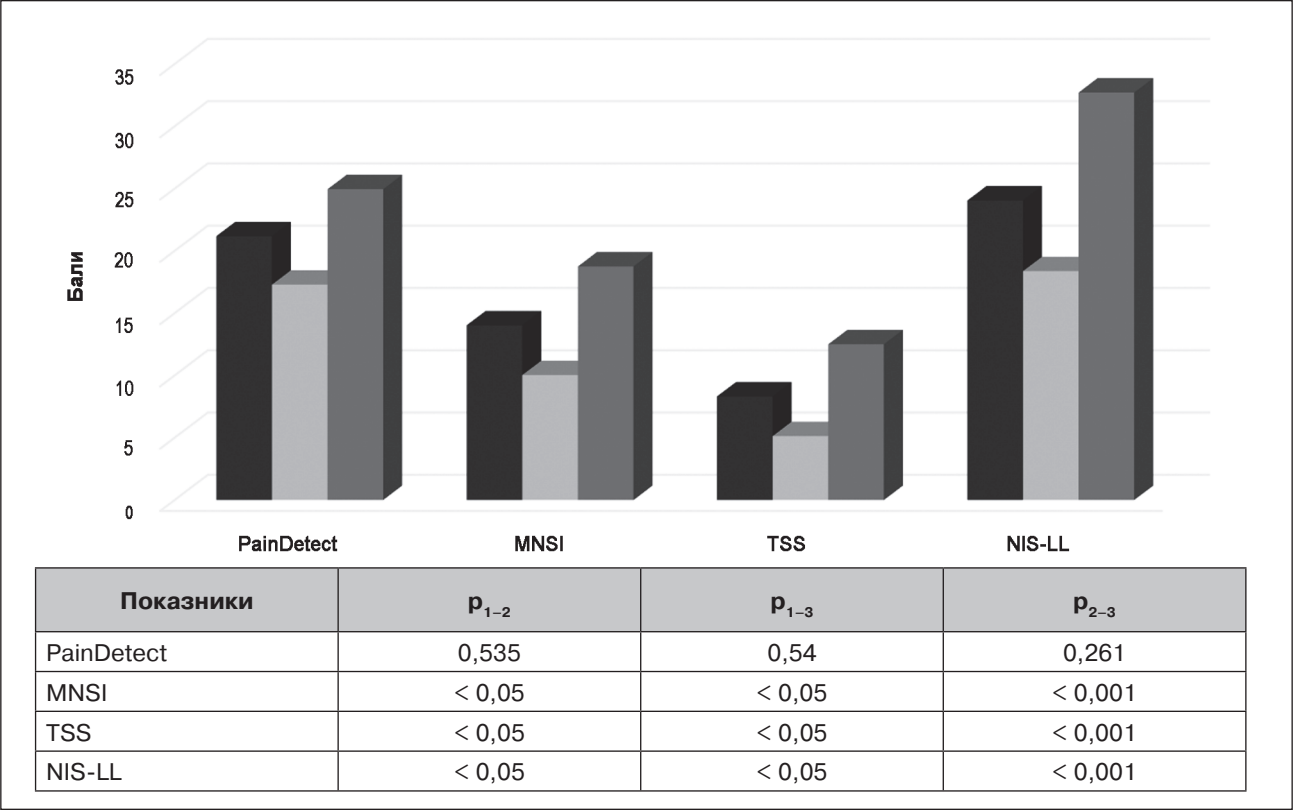


Рисунок 2. Результати анкетування та клініко-неврологічного дослідження за обраними шкалами представників експериментальних груп

Згідно з даними, наведеними у табл. 3, вірогідних зв'язків між рівнями цитокінів та кількістю балів за опитувальником PainDetect для представників 2-ї групи виявлено не було. Також було виявлено пряму кореляцію середньої сили між рівнями IL-6 та результатами за обраними шкалами (усі $p < 0,05$). Для значення IL-10 констатовано прямий вірогідний зв'язок лише з балами за NIS-LL ($r = 0,34$, $p < 0,05$). Результати за шкалами MNSI та TSS характеризувались наявністю кореляції середньої сили між собою ($r = 0,69$, $p < 0,01$) та сильного взаємозв'язку із кількістю балів за шкалою NIS-LL ($r = 0,74$ та $r = 0,77$ відповідно, $p < 0,005$).

Як проілюстровано у табл. 4, для рівнів IL-6, IL-10 та кількості балів за опитувальником PainDetect було виявлено пряму кореляцію середньої сили з показниками трьох обраних шкал (усі $p < 0,05$). Також, на відміну від

інших груп, для пацієнтів зі змішаним типом ураження периферичних нервів виявлено вірогідний зв'язок між значенням IL-6 та результатами за PainDetect. Як і в 1-й групі, для представників 3-ї групи було констатовано сильну пряму кореляцію між балами за обраними шкалами (усі $p < 0,005$).

Окремо було проаналізовано показники кореляції між рівнями IL-6 та IL-10 в усіх досліджених групах та КГ. Отримані результати наведено на рис. 3.

Отже, у ході дослідження між значеннями IL-6 та IL-10 було виявлено пряму сильну кореляцію в групах пацієнтів з аксональним та змішаним типами периферичної ПНП ($r = 0,77$ та $r = 0,83$ відповідно, обидва $p < 0,005$), а також прямий взаємозв'язок середньої сили у 2-й групі та КГ ($r = 0,42$ та $r = 0,37$ відповідно, обидва $p < 0,05$).

Таблиця 1. Рівні IL-6, IL-10, кількість балів за опитувальником PainDetect та обраними шкалами у представників експериментальних груп

Показники	1-ша група (n = 41)	2-га група (n = 29)	3-тя група (n = 30)	КГ (n = 30)
IL-6, пг/мл	7,44 ± 0,52	8,89 ± 0,5	16,40 ± 2,89	6,89 ± 0,37
IL-10, пг/мл	18,56 ± 8,38	72,03 ± 20,14	77,10 ± 19,12	10,69 ± 1,44
PainDetect, балів	21,18 ± 3,94	17,30 ± 4,8	24,96 ± 4,77	–
MNSI, балів	14,03 ± 1,17	10,04 ± 1,53	18,76 ± 1,98	–
TSS, балів	8,32 ± 1,27	5,14 ± 0,95	12,51 ± 1,66	–
NIS-LL, балів	24,05 ± 2,38	18,38 ± 1,48	32,72 ± 3,47	–

Обговорення

У ході дослідження було проілюстровано, що рівень IL-6 у всіх досліджуваних групах був вищим, ніж у КГ, усі $< 0,05$. Також зазначимо, що найвище значення серед хворих із периферичною ПНП на тлі ЦД 2-го типу було зафіксовано у представників 3-ї групи ($16,4 \pm 2,89$ пг/мл), а найнижче — у хворих з аксональним типом ПНП ($7,44 \pm 0,52$ пг/мл). Рівні IL-10 у 1-й групі виявились порівнянними з КГ та значно нижчими за значення у представників 2-ї та 3-ї груп, обидва $p < 0,005$. Отримані дані співвідносяться з результатами глобального систематизованого огляду 34 метааналізів за даною темою, у якому було також про-

ілюстровано, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу спостерігається підвищення рівнів інтерлейкінів, а в першу чергу з активністю діабетичної ПНП корелюють саме рівні IL-6 [12].

У ході дослідження, опублікованого у 2025 році, було проілюстровано наявність прямої кореляції між значеннями низки цитокінів, зокрема IL-6 та IL-10, на тлі інших запальних захворювань нервової системи [13]. Однак наше дослідження доповнює розуміння молекулярних особливостей запального процесу на тлі ПНП за різними патогенетичними механізмами. Було виявлено вищі рівні кореляції між значеннями IL-6 та IL-10 саме у пацієнтів з

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між рівнями IL-6, IL-10 та кількістю балів за опитувальником PainDetect і обраними шкалами у 1-й групі

Показники		IL-6, пг/мл	IL-10, пг/мл	Pain Detect, балів	MNSI, балів	TSS, балів	NIS-LL, балів
IL-6, пг/мл	r	1,0	0,77	0,12	0,59	0,52	0,66
	p	–	$< 0,005$	0,562	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$
IL-10, пг/мл	r	0,77	1,0	0,17	0,37	0,41	0,45
	p	$< 0,005$	–	0,518	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
PainDetect, балів	r	0,12	0,17	1,0	0,62	0,57	0,49
	p	0,562	0,518	–	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$
MNSI, балів	r	0,59	0,37	0,62	1,0	0,75	0,82
	p	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,01$	–	$< 0,005$	$< 0,005$
TSS, балів	r	0,52	0,41	0,57	0,75	1,0	0,72
	p	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,005$	–	$< 0,005$
NIS-LL, балів	r	0,66	0,45	0,49	0,82	0,72	1,0
	p	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,005$	$< 0,005$	–

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між рівнями IL-6, IL-10 та кількістю балів за опитувальником PainDetect і обраними шкалами у 2-й групі

Показники		IL-6, пг/мл	IL-10, пг/мл	Pain Detect, балів	MNSI, балів	TSS, балів	NIS-LL, балів
IL-6, пг/мл	r	1,0	0,42	0,23	0,38	0,43	0,51
	p	–	$< 0,05$	0,365	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$
IL-10, пг/мл	r	0,42	1,0	0,11	0,28	0,25	0,34
	p	$< 0,05$	–	0,713	0,09	0,124	$< 0,05$
PainDetect, балів	r	0,23	0,11	1,0	0,56	0,61	0,53
	p	0,365	0,713	–	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$
MNSI, балів	r	0,38	0,28	0,56	1,0	0,69	0,74
	p	$< 0,05$	0,09	$< 0,01$	–	$< 0,01$	$< 0,005$
TSS, балів	r	0,43	0,25	0,61	0,69	1,0	0,77
	p	$< 0,05$	0,12	$< 0,01$	$< 0,01$	–	$< 0,005$
NIS-LL, балів	r	0,51	0,34	0,53	0,74	0,77	1,0
	p	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,005$	$< 0,005$	–

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між рівнями IL-6, IL-10 та кількістю балів за опитувальником PainDetect і обраними шкалами у 3-й групі

Показники		IL-6, пг/мл	IL-10, пг/мл	Pain Detect, балів	MNSI, балів	TSS, балів	NIS-LL, балів
IL-6, пг/мл	r	1,0	0,83	0,33	0,32	0,54	0,45
	p	–	< 0,005	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05
IL-10, пг/мл	r	0,83	1,0	0,26	0,46	0,55	0,4
	p	< 0,005	–	0,112	< 0,05	< 0,01	< 0,05
PainDetect, балів	r	0,33	0,26	1,0	0,43	0,34	0,39
	p	< 0,05	0,112	–	< 0,05	< 0,05	< 0,05
MNSI, балів	r	0,32	0,46	0,43	1,0	0,79	0,71
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	–	< 0,005	< 0,005
TSS, балів	r	0,54	0,55	0,34	0,79	1,0	0,78
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,005	–	< 0,005
NIS-LL, балів	r	0,45	0,4	0,39	0,71	0,78	1,0
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,005	< 0,005	–

ознаками аксональної дегенерації за даними ЕНМГ: $r = 0,77$ для 1-ї групи та $r = 0,83$ для 3-ї групи, обидва $p < 0,005$.

Також згідно з результатами кореляційного аналізу зв'язків між рівнями прозапальних маркерів (IL-6 та IL-10) та інтенсивністю проявів неврологічної симптоматики, об'єктивованих за валідованими діагностичними шкалами (MNSI, TSS, NIS-LL), було проілюстровано наявність прямої кореляції середньої сили у всіх досліджуваних групах (окрім IL-10 у хворих з периферичною ПНП за демієлінізуючим типом). Також потрібно зазначити, що аналогічної кореляції з результатами анкетування за опитувальником PainDetect встановлено не було. У ході іншого дослідження 2025 року також було проілюстровано пряму кореляцію між рівнем IL-6 та клінічною активністю неврологічної патології, однак для рівнів IL-10 такого зв'язку виявлено не було [14]. Інше крос-секційне дослідження зв'язків між рівнями інтерлейкінів та клінічною активністю периферичної ПНП на тлі порушення вуглеводного обміну також не виявило вірогідних кореляцій [15].

Отримані дані говорять про важливість повноцінного дослідження стану пацієнтів з периферичною ПНП на тлі порушення вуглеводного обміну, що включає як аналіз клініко-неврологічної симптоматики за допомогою валідованих шкал та опитувальників, так і визначення рівнів прозапальних цитокінів у крові таких пацієнтів.

Висновки

У ході проведеного дослідження було виявлено, що серед пацієнтів з периферичною ПНП за спільним патогенетичним механізмом на тлі ЦД 2-го типу рівень IL-6 був найвищим у групі з ПНП за аксонально-дем'єлінізуючим типом ($16,4 \pm 2,89$ пг/мл), а у КГ було зафіксовано найнижче значення цього цитокіну — $6,89 \pm 0,37$ пг/мл. Було проілюстровано, що показни-

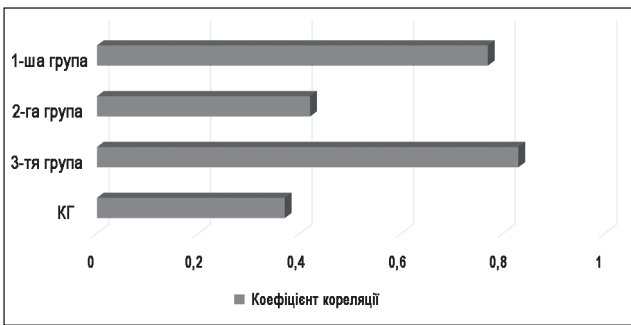


Рисунок 3. Кореляційні зв'язки між рівнями IL-6 та IL-10 в усіх групах

ки IL-10 у 2-й та 3-й групах були порівнянні між собою та вірогідно вищі, ніж в учасників 1-ї групи та КГ, усі $p < 0,05$.

Результати опитувальника PainDetect були порівнянні в усіх експериментальних групах, усі $p > 0,05$. Кількість балів за шкалами MNSI, TSS, NIS-LL була найвищою у групі хворих зі змішаним типом периферичної ПНП та найнижчою — у представників 2-ї групи, усі $p < 0,05$.

У ході дослідження констатовано наявність прямих кореляцій середньої сили між рівнями IL-6 та кількістю балів за усіма обраними шкалами в усіх групах, усі $p < 0,05$. Для IL-10 виявлено прямі взаємозв'язки середньої сили з результатами клініко-неврологічного обстеження за трьома обраними шкалами у 1-й та 3-й групах, а також з кількістю балів за шкалою NIS-LL у 2-й групі, усі $p < 0,05$.

У всіх групах виявлено пряму сильну кореляцію між балами за шкалами MNSI, TSS, NIS-LL між собою (усі $p < 0,05$), окрім пацієнтів з дем'єлінізуючим типом периферичної ПНП, для яких між результатами шкал MNSI та TSS відзначено прямий взаємозв'язок середньої сили, $r = 0,69$, $p < 0,01$.

Також було констатовано пряму сильну кореляцію між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10 в групах пацієнтів з аксональним та змішаним типами периферичної ПНП, $r = 0,77$ та $r = 0,83$ відповідно, обидва $p < 0,005$, і прямий взаємозв'язок середньої сили між значеннями цитокінів у 2-й групі та КГ, $r = 0,42$ та $r = 0,37$ відповідно, обидва $p < 0,05$.

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

Інформація про фінансування. Дослідження було виконане за відсутності зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Сушецька Д.А. — концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті; Товажнянська О.Л. — аналіз та інтерпретація даних, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Список літератури

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151.
2. Ikegami H, Hiromine Y, Noso S. Insulin-dependent diabetes mellitus in older adults: Current status and future prospects. *Geriatr Gerontol Int*. 2022 Aug;22(8):549-553. DOI: 10.1111/ggi.14414.
3. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. *Molecules*. 2022 Jan 30;27(3):950. DOI: 10.3390/molecules27030950.
4. Poitras TM, Munchrath E, Zochodne DW. Neurobiological Opportunities in Diabetic Polyneuropathy. *Neurotherapeutics*. 2021 Oct;18(4):2303-2323. DOI: 10.1007/s13311-021-01138-y.
5. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019 Aug 27;19(10):86. DOI: 10.1007/s11892-019-1212-8.
6. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018 Jun;40(6):828-849. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.04.001.
7. Wu B, Niu Z, Hu F. Study on Risk Factors of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus and Establishment of Prediction Model. *Diabetes Metab J*. 2021 Jul;45(4):526-538. DOI: 10.4093/dmj.2020.0100.
8. Ziegler D, Herder C, Papanas N. Neuropathy in prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 Nov;39(8):e3693. DOI: 10.1002/dmrr.3693.
9. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:981-7. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320314.
10. Bozovic I, Perovic V, Basta I, Peric S, Stevic Z, Popadic D, et al. Cytokine Gene Polymorphisms in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Cells*. 2023 Aug 10;12(16):2033. DOI: 10.3390/cells12162033.
11. Jin HY, Park TS. Role of inflammatory biomarkers in diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Investig*. 2018 Sep;9(5):1016-1018. DOI: 10.1111/jdi.12794.
12. Jin Z, Zhang Q, Liu K, Wang S, Yan Y, Zhang B, Zhao L. The association between interleukin family and diabetes mellitus and its complications: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024 Apr;210:111615. DOI: 10.1016/j.diabres.2024.111615.
13. Papadopoulos D, Magliozzi R, Bandiera S, Cimignolo I, Barusolo E, Probert L, et al. Accelerated Cellular Senescence in Progressive Multiple Sclerosis: A Histopathological Study. *Ann Neurol*. 2025 Feb 1. DOI: 10.1002/ana.27195.
14. Daneshvar S, Moradi F, Rahmani M, Golshaniniya P, Frounchi N, Seifmansour S, et al. Association of serum levels of inflammation and oxidative stress markers with cognitive outcomes in multiple sclerosis: a systematic review. *J Clin Neurosci*. 2025 Feb;132:110990. DOI: 10.1016/j.jocn.2024.110990.
15. Rasmussen VF, Hirschberg Jensen V, Thrysoe M, Vestergaard ET, Størling J, Kristensen K. Cross-sectional study investigating the association between inflammatory biomarkers and neuropathy in adolescents with type 1 diabetes. *BMJ Open*. 2023 Oct 6;13(10):e074992. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-074992.

Отримано/Received 03.02.2025

Рецензовано/Revised 09.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 21.03.2025

Information about authors

Daryna Sushetska, PhD student, Department of Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: darinasushetskaia@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-7041-799X>
Olena L. Tovazhnyanska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ol.tovazhnyanska@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7551-3818>

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 study was conducted in the absence of external funding.

Authors' contribution. D.A. Sushetska — research concept and design, collection and/or assembly of data, writing the article; O.L. Tovazhnyanska — data analysis and interpretation, critical revision of the article, final approval of the article.

D.A. Sushetska, O.L. Tovazhnyanska
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The role of pro-inflammatory and anti-inflammatory factors in the formation of polyneuropathies in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Over the past 5 years, researchers have reported the prevalence of peripheral polyneuropathy (PPN) to range from 6 to 51 % among patients with diabetes mellitus (DM). Among

patients with type 2 DM, distal symmetric polyneuropathy represents the most common type of PPN. Clinicians need to differentiate it from other forms of PPN, particularly chronic inflammatory

demyelinating polyneuropathy. In this type of lesion, local and systemic inflammatory processes, especially the interaction between pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-6 and IL-10), play a key role. This study aimed to identify the relationship between IL-6 and IL-10 levels and the clinical features of PPN in type 2 DM. **Materials and methods.** We examined 96 patients diagnosed with type 2 DM complicated by PPN. All of them underwent electroneuromyographic study and, based on its results, formed three groups: 1 — axonal type of peripheral nerve damage ($n = 37$); 2 — demyelinating type ($n = 29$); 3 — mixed type ($n = 30$). We also measured the blood serum levels of IL-6 and IL-10. In addition, all patients completed standardized questionnaires and scales: PainDetect, MNSI, TSS, and NIS-LL. **Results.** The level of IL-6 in all studied groups was higher than in the control one, with all p -values < 0.05 . Group 3 had the highest value (16.40 ± 2.89 pg/ml), while patients with the axonal type of PPN showed the lowest (7.44 ± 0.52 pg/ml). The IL-10 levels in group 1 closely resembled those in controls and were

significantly lower than in groups 2 and 3 (both $p < 0.005$). Patients with axonal degeneration showed stronger correlations between IL-6 and IL-10: $r = 0.77$ in group 1 and $r = 0.83$ in group 3 (both $p < 0.005$). Patients in group 3 reported the most intense symptoms on the MNSI, TSS, and NIS-LL scales (18.76 ± 1.98 , 12.51 ± 1.66 , and 32.72 ± 3.47 points, respectively), whereas group 2 showed the lowest scores (10.04 ± 1.53 , 5.14 ± 0.95 , and 18.38 ± 1.48 points, respectively). **Conclusions.** The study found persistently elevated IL-6 and IL-10 levels in all patients with type 2 DM and identified strong direct correlations between these cytokines, particularly in groups 1 and 3. The analysis of clinical and neurological symptoms using MNSI, TSS, and NIS-LL scales revealed strong correlations between the scores and moderate to strong direct correlations with IL-6 levels across all groups and with IL-10 levels in groups 1 and 3. **Keywords:** diabetes mellitus; distal symmetric polyneuropathy; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; interleukin-6; interleukin-10

УДК 616.831-005.4-036.21-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1175>Черенько Т.М.¹, Гелетюк Ю.Л.¹, Турчина Н.С.¹, Ярощук І.Б.²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1», м. Київ, Україна

Комплексна характеристика больового синдрому та інших клінічних чинників у формуванні несприятливих наслідків у пацієнтів з інсультом і супутнім COVID-19

Резюме. Актуальність. Внесок традиційних і менш типових чинників, зокрема больового синдрому, у перебіг ішемічного інсульту на тлі COVID-19 залишається недостатньо вивченим, особливо в контексті летальних наслідків. **Мета:** оцінити роль больового синдрому серед чинників ризику несприятливих наслідків ішемічного інсульту, асоційованого з COVID-19. **Матеріали та методи.** Ретроспективно проаналізовано 85 випадків ішемічного інсульту з підтвердженням COVID-19 (2020–2021 рр.). Середній вік — $69,8 \pm 12,4$ року, NIHSS — $11,2 \pm 4,9$ бала. Оцінювали біль м'язово-скелетного типу, головний біль, біль у плечі. Статистичний аналіз проведено в IBM SPSS Statistics 22. **Результати.** Больовий синдром виявлено у 71,8 % пацієнтів. Частота болю була значно вищою серед померлих — 85,4 % проти 54,1 % серед тих, хто вижив ($p = 0,002$). Комбінація кількох типів болю спостерігалась у 64,5 % померлих проти 21,6 % у групі виживання ($p = 0,001$). М'язово-скелетний біль був більш характерним для летальних випадків (68,8 проти 24,3 %, $p = 0,001$). Поєднання інсульту, тяжчого за 7 балів за шкалою NIHSS, із середньотяжким або тяжким перебігом COVID-19 супроводжувалося підвищенням ризику летальних наслідків. Водночас за умови легкого інсульту тяжкість інфекції не мала статистично значущого впливу на прогноз ($p = 0,061$). Легкий перебіг COVID-19 не асоціювався з підвищенням летальності незалежно від тяжкості інсульту. Артеріальна гіпертензія та фібриляція передсердь не мали вірогідного впливу, тоді як цукровий діабет 2-го типу асоціювався з вищою летальністю. **Висновки.** COVID-19 є потужним чинником несприятливих наслідків інсульту в найгострішому періоді; абсолютний ризик смерті збільшують старіший вік, цукровий діабет 2-го типу, куріння, больовий синдром, особливо комбінований, причому важливе місце посідає м'язово-скелетний біль. Показано негативний модулюючий вплив помірно-тяжкого та тяжкого COVID-19 на результати лікування навіть нетяжких інсультів.

Ключові слова: COVID-19; ішемічний інсульт; артеріальна гіпертензія; фібриляція передсердь; цукровий діабет 2-го типу; куріння; м'язово-скелетний біль; головний біль; біль у плечі; летальні наслідки

Вступ

Проблема мозкового інсульту (МІ) та його наслідків загострилась через пандемію COVID-19, який став новим чинником ризику гострих порушень мозкового кровообігу. Ризик МІ збільшився приблизно на 5 %. Серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 ішемічний інсульт виникає у 1,1–4,7 % [1].

Дослідження, присвячені вивченню особливостей перебігу інсульту на фоні COVID-19 порівняно з інсультом у доковідні часи, вказують на майже вчетверо більшу смертність, вдвічі менші шанси на сприятливий функціональний результат (mRS 0–2) і на третину меншу ймовірність виписки на реабілітацію хворих, інфікованих SARS-CoV-2 [2]. Пандемія COVID-19 стала

новим викликом для медицини в цілому і для ангіоневрології зокрема, вплинувши на організацію допомоги хворим, зупинивши як своєчасну госпіталізацію, так і надання реабілітаційних послуг. Це, у свою чергу, вплинуло на збільшення як рівня смертності, так і ступеня інвалідизації хворих [3]. Зазначають також молодший вік, наявність діабету, ожиріння [4, 5], більшу частоту невстановленого патогенетичного підтипу у разі поєднання МІ та COVID-19 [6].

На результат інсульту (зокрема тих, хто не отримував реперфузійну терапію), на функціональне відновлення хворих впливає складний комплекс чинників, серед яких вік, розмір та локалізація вогнища, компенсаторні можливості колатерального кровообігу, коморбідні стани. Визнана суттєва негативна роль у процесі регресування неврологічного дефіциту больового синдрому, депресії, когнітивних порушень [7].

Хронічний біль спостерігається у 45–65 % пацієнтів після інсульту, причому близько 70 % з них відчувають больові симптоми щодня [8]. Найпоширеніші варіанти болю у хворих в післяінсультному періоді — м'язово-скелетний біль (МСБ) та біль у плечі (БП), який асоціюється з геміплегією у 16–70 % пацієнтів [8, 9]. Головний біль (ГБ) — також досить поширений синдром: якщо він з'являється в гострій фазі захворювання, це вважається провісником його існування через 6 місяців після інсульту [10]. Зазначають, що 79 % хворих з інсультом у вертебробазиллярному басейні мають супутній ГБ. У 12 % біль кваліфікують як центральний нейропатичний; у разі медулярного або таламічного інсультів його поширеність становить понад 50 %. На початку інсульту центральний біль визначається в 26 %, протягом місяця на нього вказує 31 % респондентів, між першим місяцем і першим роком — 41 % [11, 12].

Питання щодо внеску больового синдрому у наслідки інсульту в контексті COVID-19 досить слушне. Показано, що біль при самому лише COVID-19 є надодкуливим та стійким симптомом і визначається у 34,2 % хворих (це вище, ніж будь-які інші симптоми, і вище, ніж після грипу (24,0 %)) [13].

Звертають увагу на біль після COVID-19 з боку опорно-рухового апарату. Пацієнти, госпіталізовані з COVID-19, порівняно зі звичайною популяцією мали вищий ризик виникнення різних варіантів м'язово-скелетного болю, як-от біль у суглобах (гомілки), біль у спині, головний біль, біль у колінах, біль у шиї або плечах, біль у всьому тілі [1].

Одним із п'яти найпоширеніших специфічних гострих симптомів на ранніх стадіях COVID-19 є головний біль, що спостерігається поряд з лихоманкою, втомою, міалгіями, артралгіями [2, 3]. У цьому випадку не знаходять в анамнезі вказівок на мігренозні атаки. ГБ не зменшується після введення звичайних анагетиків і протизапальних препаратів, має високу частоту рецидивів після досягнення позитивного ефекту. COVID-19 спричиняє також нейропатичний тип болю як периферичного генезу (біль у м'язах, пов'язаний із контрактурами суглобів/атрофією м'язів, біль через міопатію, біль через полінейропатію критичного стану,

через ускладнення внаслідок інтубації або трахеотомії), так і з залученням центральних механізмів — шляхом центрального розгальмування, сенситизації й таламічних розладів. За даними нещодавнього метааналізу, частота пост-COVID-19 нейропатичного болю коливається від 0,4 до 25 %, в інших джерелах повідомляється про його поширеність *de novo* після COVID-19 у майже 25 % госпіталізованих хворих [14, 15].

Дослідження ролі больового чинника в наслідках гострого періоду МІ на фоні ковідної хвороби, зокрема несприятливих, мало вивчена. Значною мірою публікації висвітлюють питання хронізації больового синдрому після COVID-19, розвитку нейропатичного болю центрального та периферичного походження та не акцентують увагу на найгострішому періоді інсульту [2, 4]. Залишається дискусійним вплив ГБ на результат МІ при COVID-19, не досліджено, чи має значення поєднання декількох типів болю.

Мета дослідження: вивчити роль больового синдрому в комплексі найвпливовіших чинників ризику несприятливих наслідків МІ різної тяжкості на фоні COVID-19.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне дослідження 85 хворих з МІ та COVID-19 (підтвердженням лабораторно ПЛР-тестом), що перебували на стаціонарному лікуванні в КМКЛ № 1 та КМКЛ № 3 у період 2020–2021 років. Оцінку клінічної тяжкості COVID-19 здійснювали на основі симптомів, фізикального огляду, показників лабораторних досліджень та результатів інструментальних методів діагностики [16, 17].

Діагноз ішемічного інсульту базувався на даних клінічного неврологічного обстеження та нейровізуалізації: спіральної комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії. Шкалу The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) використовували для оцінки тяжкості МІ [18].

Визначали наявність больового синдрому після інсульту протягом перебування в стаціонарі. Зосереджували увагу на оцінці таких варіантів болю, як ГБ, МСБ та БП на боці парезу. Інтенсивність болю оцінювали за візуально-аналоговою шкалою. Статистичний аналіз проводився за допомогою статистичної програми IBM SPSS Statistics 22.

Результати

Серед 85 обстежених з ішемічним інсультом та COVID-19 чоловіків було 52 (61,2 %), жінок — 33 (38,8 %), $p = 0,51$. Середній вік хворих становив $69,8 \pm 12,4$ року, від 39 до 94 років. Середній бал тяжкості інсульту за шкалою NIHSS становив $11,2 \pm 4,9$ (від 2 до 27 балів). Середній час від початку симптомів COVID-19 до розвитку гострого порушення мозкового кровообігу становив $13,7 \pm 6,4$ доби (від 4 до 29 діб).

Інфекція SARS-CoV-2 була симптомною, поширеними проявами були гарячка, кашель, болі в горлі, втрата нюху, задишка, міалгії; хворі скаржились також на біль з боку опорно-рухового апарату (у гомілкових,

колінних суглобах, біль у шиї, плечах, біль у спині), головний біль, описували біль у плечі на боці парезу, що є одним з притаманних МІ больових проявів, який асоціюється з глибоким спастичним парезом або паретією. Больові прояви зареєстровані у 71,8 % хворих з поєднанням МІ + COVID-19.

З огляду на мету дослідження для аналізу були сформовані 2 групи хворих: основна група (група О) — 37 (43,5 %) хворих, серед яких не було летальних наслідків у період стаціонарного лікування, та група порівняння (група П) — 48 (56,5 %) хворих, що померли протягом перебування в стаціонарі в гострому періоді інсульту (табл. 1).

За співвідношенням чоловіків та жінок групи з летальними наслідками гострого періоду та без таких вірогідно не відрізнялись, водночас середній вік пацієнтів, що померли, був вірогідно старший ($p = 0,005$). Хоча за тяжкістю інсульту не було визначено відмінностей між основною та групою порівняння, водночас за структурою ступенів тяжкості виявлено вірогідні відмінності за рахунок зменшення легких ступенів МІ та зростання кількості середньотяжких та тяжких його градацій в групі з летальними наслідками. Чітко простежується асоціація більш тяжкого COVID-19 з несприятливими наслідками МІ ($p = 0,001$). Артеріальна гіпертензія як

традиційний чинник ризику вірогідно не впливала на збільшення рівня летальності у пацієнтів з комбінацією МІ та COVID-19. Це стосується також і наявності фібриляції передсердь ($p = 0,196$). Водночас у пацієнтів групи з летальними наслідками МІ більше ніж удвічі частіше визначався ЦД 2-го типу. Серед чинників ризикової поведінки тільки куріння (враховувалась будь-яка кількість викурених цигарок на добу) вірогідно позначалось на збільшенні випадків смерті в гострому періоді МІ. Дослідження больового синдрому в групах свідчило про значно більшу його частоту у групі летальних наслідків МІ та COVID-19 порівняно з основною групою: 41 (85,4 %) та 20 (54,1 %) відповідно, $p = 0,002$.

Досліджуючи частоту больового синдрому та акцентуючи увагу на трьох типах — ГБ, МСБ та БП, ми визначили у 31 випадку (36,5 %) комбінацію декількох типів болю. Поєднання різних больових проявів вірогідно частіше реєструвалось у групі П порівняно з групою О: 31 (64,5 %) проти 8 (21,6 %) відповідно, $p = 0,001$.

Поєднання трьох типів болю було у двох хворих (2,4 %), двох типів — у 29 (34,1 %). При цьому комбінація ГБ та БП була у 3 (3,5 %); поєднання ГБ з МСБ — у 28 (32,9 %), БП з МСБ — у 6 (7,1 %) хворих (табл. 2).

Групи відрізнялися варіантами комбінацій різних типів болю за рахунок відсутності скарг на три типи

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих залежно від наявності летальних наслідків

Показник	Група О n = 37	Група П n = 48	Разом n = 85	P
Стать, Ч/Ж, n (%)	22 (59,5)/15 (40,5)	30 (57,7)/18 (37,5)	52 (61,2)/33 (38,8)	0,776
Вік, роки, M ± SD	65,6 ± 13,7	73,0 ± 10,6	69,8 ± 12,4	0,005
IMT, кг/м², M ± SD	28,2 ± 4,0	28,6 ± 4,3	28,5 ± 4,2	0,658
Тяжкість інсульту				
Легкий, n (%)	14 (37,8)	6 (12,5)	20 (23,5)	0,018
Середній, n (%)	18 (48,6)	29 (60,4)	47 (55,3)	
Тяжкий, n (%)	5 (13,5)	13 (27,1)	18 (21,2)	
NIHSS, бал, M ± SD	10,4 ± 5,5	11,7 ± 4,4	11,2 ± 4,9	0,239
Басейн інсульту				
Каротидний, n (%)	17 (45,9)	27(58,3)	44 (51,8)	0,400
ВББ, n (%)	16 (43,2)	14 (29,2)	30 (35,3)	
Обидва, n (%)	4 (10,8)	7 (14,6)	11 (12,9)	
COVID-19				
Легкий, n (%)	27 (73,0)	5 (10,4)	32 (37,6)	0,001
Середній , n (%)	8 (21,6)	15 (31,3)	23 (27,1)	
Тяжкий, n (%)	2 (5,4)	28 (58,3)	30 (35,3)	
Артеріальна гіпертензія, n (%)	31 (83,8)	32 (66,7)	63 (74,1)	0,074
Фібриляція передсердь, n (%)	9 (24,3)	18 (37,5)	27 (31,8)	0,196
ЦД 2-го типу, n (%)	7 (18,9)	19 (39,6)	26 (30,6)	0,048
Куріння, n (%)	6 (16,2)	17 (35,4)	23 (27,1)	0,048
Зловживання алкоголем, n (%)	8 (16,7)	5 (13,5)	13 (15,3)	0,689
Больовий синдром, n (%)	41 (85,4)	24 (64,9)	65 (76,5)	0,027

болю одночасно у групі О та майже втричі меншого відсотка хворих з комбінацією таких типів болю, як ГБ та МСБ, проте розбіжності не досягали вірогідних відмінностей.

При аналізі окремих типів болю серед усіх 85 хворих наявність ГБ зафіксовано на рівні 38 % (33 хворі). Порівняння частоти ГБ у групах хворих залежно від наслідків МІ не визначило вірогідних відмінностей, хоча в групі з летальними наслідками на цей больовий синдром скаржились 20 хворих (41,7 %), а в групі, що виписалась додому, — 13 (35,1 %). Не відрізнялись між собою групи також за частотою БП ($p = 0,431$). Натомість пацієнти з МСБ, що мали сприятливий перебіг інсульту на фоні COVID-19, вірогідно рідше, у 24,3 % порівняно з 68,8 % в групі померлих, скаржились на цей тип болю (табл. 3).

Питання внеску ступеня тяжкості МІ та клінічної тяжкості COVID-19 у несприятливий результат стаціонарного лікування цієї загрозливої комбінації залишається складним для розуміння та дискусійним.

Нами проаналізовано частоту смертельних наслідків поєднаної патології МІ + COVID-19 залежно від тяжкості інсульту. Клінічно значущого впливу тяжкого перебігу COVID-19 на наслідки легкого інсульту не встановлено ($p = 0,061$). Натомість, якщо COVID-19 поєднувався з МІ помірного ступеня

тяжкості, це призводило до зростання абсолютного ризику летальних наслідків при середній клінічній тяжкості COVID-19 до 75 %, а при тяжкому його перебігу у всіх 17 пацієнтів були фатальні наслідки інсульту, $p = 0,001$ (табл. 4).

Розвиток тяжкого інсульту на фоні інфекції SARS-CoV-2 вірогідно ($p = 0,007$) збільшував абсолютний ризик смерті в найгострішому періоді, який у разі помірно-тяжкого за клінічним перебігом COVID-19 становив 83,3 % та не залишав шансу вижити при комбінації з тяжким перебігом інфекції.

Погляд на проблему поєднання інсульту з COVID-19 під кутом зору визначальної ролі тяжкості інфекційного процесу виявив деякі особливості перебігу комбінованої патології. Зокрема, легкий перебіг COVID-19 не посилював частоту летальних наслідків МІ незалежно від його тяжкості, $p = 0,893$ (табл. 5).

Помірна тяжкість COVID-19 збільшувала (хоча і не вірогідно) абсолютний ризик смерті при легкому інсульті до 20 %, а при середньому та тяжкому — до 75 і 83,3 % відповідно, $p = 0,053$ (табл. 6).

При тяжкій інфекції SARS-CoV-2 (28 хворих) навіть у разі легкого інсульту в 66,7 % та у 100 % (24) пацієнтів з помірно-тяжким та тяжким інсультом хвороба закінчилась летально, тобто тяжкість COVID-19 визначала наслідки гострої судинної патології ($p = 0,014$).

Таблиця 2. Комбінація типів больових синдромів в групах дослідження

Комбінація больових синдромів	Група О n = 37		Група П n = 48		Усього n = 85	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ГБ + БП + МСБ	0	0,0	2	4,2	2	2,4
ГБ + БП	1	2,7	2	4,2	3	3,5
ГБ + МСБ	4	10,8	14	29,2	28	32,9
БП + МСБ	3	8,1	3	6,3	6	7,1
Усього	8	21,6	21	43,9	29	34,1

Таблиця 3. Частота окремих больових синдромів у групах дослідження

Больовий синдром	Група О n = 37		Група П n = 48		Усього n = 85		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Немає	17	45,9	7	14,6	24	28,2	0,001
ГБ	13	35,1	20	41,7	33	38,8	0,540
БП	8	21,6	14	29,2	22	25,9	0,431
МСБ	9	24,3	33	68,8	42	49,4	

Таблиця 4. Частота летальних наслідків при МІ середньої тяжкості залежно від тяжкості COVID-19

Летальні наслідки	Тяжкість COVID-19						Усього	
	Легкий		Середній		Тяжкий			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Є	3	16,7	9	75,0	17	100,0	29	61,7
Немає	15	83,3	3	25,0	0	0,0	18	38,3
Усього	18	100,0	12	100,0	17	100,0	47	100,0

Таблиця 5. Частота летальних наслідків у разі легкого клінічного перебігу COVID-19 залежно від тяжкості інсульту

Летальні наслідки	Тяжкість COVID-19						Усього	
	Легкий		Середній		Тяжкий			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Є	1	11,1	3	16,7	1	20,0	5	15,6
Немає	8	88,9	15	83,3	4	80,0	27	84,4
Усього	9	100,0	18	100,0	5	100,0	32	100,0

Таблиця 6. Частота смертельних випадків при COVID-19 середньої клінічної тяжкості залежно від ступеня тяжкості інсульту

Летальні наслідки	Тяжкість COVID-19						Усього	
	Легкий		Середній		Тяжкий			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Є	1	20,0	9	75,0	5	83,3	15	65,2
Немає	4	80,0	3	25,0	1	16,7	8	34,8
Усього	5	100,0	12	100,0	6	100,0	23	100,0

Обговорення

Аналіз наслідків пандемії COVID-19, що супроводжувалась інфікуванням понад 676 мільйонів людей у світі та смертю понад 6,8 мільйона [19], свідчить, зокрема, про серйозні неврологічні прояви, включно з інсультом [4]. Масштаби його впливу на результати інсульту серед пацієнтів із ковідною хворобою залишаються недостатньо з'ясованими, зокрема це стосується чинників ризику несприятливих наслідків МІ. Із 20 досліджень, включених до метааналізу, 64,3 % досліджень повідомили про значно вищі частки діабету та ожиріння, а також значно нижчі частки гіпертензії, гіперліпідемії/дисліпідемії, фібриляції передсердь і застійної серцевої недостатності у хворих на МІ при COVID-19 [20].

У нашому дослідженні при порівнянні груп зі сприятливими та несприятливими (летальними) наслідками не було вірогідних відмінностей між групами за такими чинниками ризику, як АГ та фібриляція передсердь, ІМТ > 25 кг/м², зловживання алкоголем. Це збігається з даними Р.К. Srivastava et al. [20], які не виявили різниці у внутрішньолікарняній смертності у пацієнтів з МІ та COVID-19 з гіпертензією, фібриляцією передсердь та без них. Проте в нашому дослідженні на відміну від даних, отриманих іншими авторами, ЦД 2-го типу та куріння з тривалим анамнезом посилювали абсолютний ризик смерті [20]. Щодо підтримки наших результатів можна навести дані Т. Umemura та Т. Kawamura [21], які вказують на в 1,23 раза вищі шанси на смерть у хворих з МІ та діабетом (навіть без коронавірусної хвороби) порівняно з пацієнтами з інсультом без діабету.

Роль больового чинника в несприятливих наслідках гострого періоду інсульту на фоні COVID-19, зокрема летальних, мало вивчена. За нашими даними, серед чинників летального наслідку поєднаної патології больовий синдром виявився суттєво значимим, причому

комбінація декількох типів болю була вірогідно частіша серед померлих порівняно з успішно лікованими. Нами не отримані вірогідні відмінності щодо частоти ГБ у групах з різними наслідками поєднаної патології. Ми не підтвердили дані, що ГБ негативно пов'язаний з госпіталізацією, зокрема у ВРІТ, та зі смертю, як про це свідчать деякі автори [22, 23].

У цілому гірші клінічні результати у пацієнтів з МІ та COVID-19 пояснюють більш тяжкими інсультами за NIHSS під час госпіталізації [24, 25] порівняно з такими без цієї інфекції. Порівняння фатальних та нефатальних інсультів за тяжкістю бала за NIHSS у нашому дослідженні не виявило різниці, водночас у групі померлих було вірогідно більше середньотяжких та тяжких інсультів та менша частка легких, ніж при сприятливому завершенні лікування.

Нам, як і попереднім дослідникам [26], не вдалося відокремити смертність від інсульту від незалежної летальності від COVID-19. Водночас, за нашими результатами, поєднання МІ > 7 балів за NIHSS з COVID-19 середньотяжкого та тяжкого клінічного перебігу призводило до зростання абсолютного ризику летальних наслідків. Водночас на наслідки легкого інсульту посилення тяжкості інфекції вірогідно не впливало, $p = 0,061$. Легкий перебіг COVID-19 не збільшував частоту летальних наслідків МІ незалежно від його тяжкості. Гірші результати лікування значною мірою пов'язані як з наявністю великовогнищевих інфарктів мозку тромботичного та тромбоемболічного походження, синергетичними протромботичними наслідками МІ + COVID-19, так і з ускладненнями мультисистемного ураження інфекцією SARS-CoV-2.

Обмеження дослідження включають невелику кількість пацієнтів, його ретроспективний дизайн, спостереження лише в лікарні, неможливість проаналізувати наявність центрального нейропатичного болю за корот-

кий час перебування та зрозумілу проблематичність застосування опитувальників нейропатичного болю через тяжкість стану значної частини пацієнтів.

Водночас перевагами роботи є концентрація уваги не тільки на підтвердженні тези, що COVID-19 є потужним чинником несприятливих наслідків перебігу МІ в найгострішому періоді, але й на аналізі чинників ризику смертельних випадків, додаткового внеску в їх спектр больового синдрому, особливо комбінованого, та визначенні важливого місця МСБ. Також показаний негативний модулюючий вплив помірно-тяжкого та тяжкого перебігу COVID-19 на результати лікування навіть нетяжких інсультів.

Отримані дані можуть мати важливе значення для модифікації тактики ведення пацієнтів з інсультом, зокрема щодо раннього застосування анальгезуючої, протизапальної та антитромботичної терапії, а також для перегляду критеріїв доцільності ендоваскулярної тромбектомії. Це набуває особливої актуальності з огляду на можливі загрози майбутніх вірусних пандемій та необхідність бути до них підготовленими.

Висновки

Хворі з поєднанням МІ та COVID-19 і летальними наслідками мали вірогідно старший середній вік порівняно з тими, що вижили, характеризувались меншою питомою вагою легких ступенів МІ та більшою часткою середньотяжких і тяжких його градацій, ніж у разі сприятливого результату МІ. ЦД 2-го типу, як і тривале куріння, збільшував абсолютний ризик смерті.

Легкий перебіг COVID-19 не посилював частоту летальних наслідків МІ незалежно від його тяжкості, водночас при тяжкій інфекції SARS-CoV-2 навіть у разі легкого інсульту в 2/3 випадків спостерігаються летальні наслідки. МІ з тяжкістю > 7 балів, що відбувався на фоні середньотяжкого та тяжкого за клінічним перебігом COVID-19, мав вірогідний високий абсолютний ризик летальних наслідків.

Ризик летального наслідку був вірогідно (в 1,6 раза) вищим у хворих з МІ та COVID-19 у разі виникнення больового синдрому, ніж без такого, причому поєднання декількох типів збільшувало частоту розвитку несприятливих наслідків. Пацієнти, що мали сприятливий перебіг інсульту на фоні COVID-19, вірогідно рідше (майже в 2,5 раза), ніж в групі померлих, скаржились на МСБ.

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

Список літератури

1. Luo W, et al. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022 Apr;269(4):1731-1740.
2. Ferrone SR, et al. Acute ischemic stroke outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2024 Mar 14;16(4):333-341. doi: 10.1136/jnis-2023-020489.
3. Belau MH, Misselwitz B, Meyding-Lamadé U, Bassa B. Trends in stroke severity at hospital admission and rehabilitation discharge before and during the COVID-19 pandemic in Hesse, Germany: a register-based study. *Neurol Res Pract*. 2024 Mar 7;6(1):18. doi: 10.1186/s42466-024-00308-5.
4. Nannoni S, de Groot R, Bell S. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5:279-84. doi: 10.1136/svn-2020-000431.
5. Sawicka KM, Catanese L, Williams J, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Stroke Subtype Presentation in Patients Without COVID-19 Infection. *Can J Neurol Sci*. 2024;51(1):78-86. doi: 10.1017/cjn.2023.19.
6. Clinical management of COVID-19: Living guideline, August 2023, Available: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>.
7. Cherenko TM. Post-stroke pain syndrome. *Ukrainian Neurological Journal*. 2014;1(30):11-18. (In Ukrainian)
8. Delpont B, Blanc C, Osseby GV, Hervieu-Bègue M, Giroud M, Béjot Y. Pain after stroke: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Dec;174(10):671-674. doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.011.
9. Anwer S, Alghadir A. Incidence, Prevalence, and Risk Factors of Hemiplegic Shoulder Pain: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 9;17(14):4962.
10. Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020 Jan 7;94(1):e75-e86. doi: 10.1212/WNL.0000000000008591.
11. Vukojevic Z, et al. Frequency and features of the central post-stroke pain. *J Neurol Sci*. 2018;391:100-103.
12. Liampas A., et al. Prevalence and management challenges in central Post-Stroke neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Adv. Therapy*. 2020;37:3278-3291. doi: 10.1007/s12325-020-01388-w.
13. Jonsson AC, Lindgren I, Hallstrom B, et al. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:590-595.
14. Di Stefano G, Falco P, Galosi E, Di Pietro G, Leone C, Truini A. A systematic review and meta-analysis of neuropathic pain associated with coronavirus disease 2019. *Eur J Pain*. 2023 Jan;27(1):44-53. doi: 10.1002/ejp.2055. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36367322; PMCID: PMC9877974.
15. Hruschak V, Flowers KM, Azizoddin DR, Jamison RN, Edwards RR, Schreiber KL. Cross-sectional study of psychosocial and pain-related variables among patients with chronic pain during a time of social distancing imposed by the coronavirus disease 2019 pandemic. *Pain*. 2021 Feb 1;162(2):619-629. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002128. PMID: 33230007; PMCID: PMC7808279.
16. Meseguer-Henarejos AB, Sánchez-Meca J, López-Pina JA, et al. Inter- and intra-rater reliability of the Modified Ashworth Scale: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54(4):576-590. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04796-7.
17. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2012;310(20):2191-2194.
18. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction — a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70. doi: 10.1161/01.str.20.7.864.
19. Johns Hopkins University and Medicine Coronavirus Resource Center. Available: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [Accessed 27 Mar 2023].

20. Srivastava PK, Zhang S, Xian Y, et al. Treatment and outcomes of patients with ischemic stroke during COVID-19: an analysis from get with the guidelines-stroke. *Stroke*. 2021;52:1826-29. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034301.
21. Umemura T, Kawamura T. Effect of diabetes on stroke symptoms and mortality: lessons from a recent large population-based cohort study. *J Diabetes Investig*. 2014;5:14-6. doi: 10.1111/jdi.12105.
22. Shanthanna H, Nelson AM, Kissoon N, Narouze S. The COVID-19 pandemic and its consequences for chronic pain: a narrative review. *Anaesthesia*. 2022 Sep;77(9):1039-1050. doi: 10.1111/anae.15801.
23. Brauer T, Paika S, Kotwani R, Khanna D. Neurological Complications of COVID-19 Infection: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024 Jul 23;16(7):e65192. doi: 10.7759/cureus.65192.
24. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-Cov-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke*. 2020;51:2002-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
25. Martí-Fàbregas J, Guisado-Alonso D, Delgado-Mederos R, et al. Impact of COVID-19 infection on the outcome of patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2021;52:3908-17. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034883.
26. Dmytriw AA, Phan K, Schirmer C, et al. Ischaemic stroke associated with COVID-19 and racial outcome disparity in North America. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:1362-4. doi: 10.1136/jnnp-2020-324653.

Отримано/Received 10.02.2025

Рецензовано/Revised 15.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 03.04.2025

Information about authors

T.M. Cherenko, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tcherenko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0867-5929>
 Y.L. Heletiuk, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7260-6496>
 N.S. Turchyna, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9992-4929>
 I.B. Yaroshchuk, Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital № 1", 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.

T.M. Cherenko¹, Yu.L. Heletiuk¹, N.S. Turchyna¹, I.B. Yaroshchuk²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital 1", Kyiv, Ukraine

Comprehensive assessment of pain syndrome and other clinical factors in the development of adverse outcomes in patients with stroke and concomitant COVID-19

Abstract. Background. The contribution of both traditional and less typical factors, particularly pain syndrome, to the course of ischemic stroke on the background of coronavirus disease 2019 (COVID-19) remains insufficiently studied, especially in the context of fatal outcomes. Purpose: to evaluate the role of pain syndrome among risk factors for adverse outcomes in ischemic stroke associated with COVID-19. **Materials and methods.** A retrospective analysis of 85 cases of ischemic stroke with confirmed COVID-19 (2020–2021) was conducted. The mean age of patients was 69.8 ± 12.4 years; the mean National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was 11.2 ± 4.9 points. Musculoskeletal pain, headache, and shoulder pain were assessed. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 22. **Results.** Pain symptoms were identified in 71.8 % of patients. Pain frequency was significantly higher among those who died: 85.4 vs. 54.1 % in survivors ($p = 0.002$). A combination of several types of pain was observed in 64.5 % of deceased patients compared to 21.6 % of survivors

($p = 0.001$). Musculoskeletal pain was more common in lethal cases (68.8 vs. 24.3 %, $p = 0.001$). A combination of severe stroke (NIHSS > 7) and moderate-to-severe or severe COVID-19 was associated with a higher risk of death. In contrast, infection severity did not significantly influence outcomes in mild stroke cases ($p = 0.061$). Mild COVID-19 was not associated with increased mortality regardless of stroke severity. Hypertension and atrial fibrillation had no significant effect, whereas type 2 diabetes mellitus increased mortality. **Conclusions.** COVID-19 is a strong modifier of poor stroke outcomes in the acute phase. The absolute risk of death is associated with older age, type 2 diabetes, smoking, pain syndrome, particularly combined one, and musculoskeletal pain playing a prominent role. Moderate-to-severe or severe COVID-19 negatively influences treatment outcomes even in patients with mild stroke.

Keywords: COVID-19; ischemic stroke; hypertension; atrial fibrillation; type 2 diabetes mellitus; smoking; musculoskeletal pain; headache; shoulder pain; mortality

УДК 615.214.21

Міщенко Т.С.¹, Забродіна Л.П.², Міщенко В.М.², Бовт Ю.В.²¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна²ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Препарат Гідазепам ІС® у практиці невролога, психіатра та нарколога: сучасні уявлення про механізми дії, клінічне застосування та перспективи

Резюме. В умовах повномасштабної війни в Україні значно зросла потреба у засобах для лікування тривожних, стресових і посттравматичних розладів. Гідазепам ІС® — український препарат із групи бензодіазепінів, створений у 1980-х роках, посідає важливе місце серед сучасних анксиолітиків завдяки поєднанню швидкої дії, помірної седативності, сприятливого профілю безпеки та низького ризику розвитку залежності. Його дія реалізується через три основні механізми: ГАМКергічний (зв'язування з бензодіазепіновим сайтом рецепторів ГАМК_A із пріоритетною активацією $\alpha 2$ -субодиниць), TSPO-залежний (нейростероїдогенез, нейропротекція, протизапальна дія) та вегетостабілізуючий (нормалізація серцевого ритму, тиску, чутливості). Як проліки, Гідазепам ІС® активується в печінці, має триваліший ефект і не викликає ейфорії, що знижує ризик зловживання. Ефективний при генералізованій тривозі, посттравматичному стресовому розладі (ПТСР), панічних атаках, інсомнії, соматоформних і легких когнітивних розладах. Експериментальні дослідження свідчать про його нейропротекторні властивості: підвищення BDNF, зниження IL-1 β та TNF- α , позитивний вплив на серотонін, дофамін і норадреналін. У тварин показано збереження та навіть поліпшення когнітивних функцій на відміну від класичних бензодіазепінів. У клініці препарат демонструє швидкий ефект (30–60 хв), добру переносимість, відсутність когнітивного пригнічення. Це особливо важливо в умовах хронічного стресу, бойових дій та психоемоційного перевантаження. Геріатричний і обмежено — педіатричний досвід також підтверджує його безпечність. У наркології застосовується при абстинентному синдромі, зменшує тривогу, тремор, порушення сну, стабілізує психоемоційний стан і поліпшує комплаєнс. Незважаючи на обмеження ВООЗ, Гідазепам ІС® ефективно застосовується як симптоматичний засіб при ПТСР — особливо у поєднанні з психотерапією. Широке використання препарату військовими лікарями, у добровольчих батальйонах та при реабілітації ветеранів підтверджує його клінічну ефективність. Завдяки своїм властивостям Гідазепам ІС® є надійним засобом для невідкладної терапії тривоги, зокрема у надзвичайних умовах. Його нейропротекторна, емоційно стабілізуюча та вегетостабілізуюча дія робить препарат універсальним інструментом у військовій, неврологічній, психіатричній та наркологічній практиці.

Ключові слова: Гідазепам ІС®; проліки; бензодіазепіни; ГАМКергічна система; тривожні розлади; комплексне лікування

У сучасній клінічній практиці тривожні і стресові розлади залишаються одними з найпоширеніших причин звернення пацієнтів до лікарів загальної практики, неврологів та психіатрів [1–3]. Їх актуальність значно зросла у зв'язку з повномасштабною війною в Україні, що спричинила різке зростання частоти психоемоційних порушень серед населення [4]. Постійна загроза життю, втрата близьких, вимушене переміщення та бойові дії створюють потужне психотравмувальне середовище. Це сприяє формуванню широкого спектра розладів — від гострих стресових реакцій до хронічної тривоги, посттравматичного стресового розладу (ПТСР) і депресії [5, 6]. Особливе місце серед фармакологічних засобів для їх лікування займають препарати групи бензодіазепінів, які характеризуються швидкодією та високою ефективністю при тривожних станах. Одним із таких засобів є препарат Гідазепам ІС® — анксиолітик із помірною седативною активністю, що відрізняється сприятливим профілем переносимості та менш вираженим впливом на когнітивні функції порівняно з класичними бензодіазепінами [7–11]. Застосування цього препарату є особливо актуальним у нашій країні в умовах тривалої воєнної загрози, хронічного стресу та підвищеного психоемоційного навантаження серед як цивільного населення, так і військовослужбовців [12].

Діюча речовина препарату Гідазепам ІС®, похідне бензодіазепіну, була розроблена у 1980-х роках в Інституті фармакології та токсикології Академії медичних наук УРСР у співпраці з хіміко-фармацевтичними підприємствами України з метою створення анксиолітика із мінімальними седативними властивостями. У 1990-х роках препарат почали виробляти на фармацевтичному підприємстві ТОВ «ІнтерХім» (Одеса). Препарат Гідазепам ІС® застосовується в клінічній практиці вже понад 30 років і досі залишається унікальним прикладом вітчизняної психофармакології. Підприємство «ІнтерХім», сертифіковане за стандартами GMP, брало активну участь у розробці протоколів контролю якості та забезпечило стабільність промислового виробництва, що дозволило препарату набути широкого клінічного застосування в Україні [13, 14].

Крім того, науковці Інституту фармакології та токсикології у співпраці з Інститутом фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України вивчали фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості препарату на експериментальних моделях стресу, тривожних станів, епілепсії та ін. Перші публікації результатів цих досліджень з'явилися ще у 1986 році, і з того часу накопичено значний масив експериментальних та клінічних даних [15, 16].

Відмінною рисою молекули препарату Гідазепам ІС® є те, що в положенні 1 бензодіазепінового кільця замість атома водню знаходиться N,N-діетиламіноетилова група, яка надає їй властивості проліків з основним активним метаболітом десметилгідазепамом. Така структура молекули дозволяє забезпечувати більш тривалий клінічний ефект, зменшувати флуктуації концентрації препарату у крові й знижувати ризик побічних реакцій [17, 18].

Препарат Гідазепам ІС®, як представник похідних бензодіазепіну з анксиолітичною спрямованістю, відрізняється комбінованим впливом на центральну нервову систему. Його фармакологічна дія реалізується на трьох ключових рівнях нейрогуморальної регуляції, що робить препарат особливо ефективним при тривожно-вегетативних та психосоматичних порушеннях [19]. Перший — ГАМК_A-залежний механізм. Діюча речовина (переважно у вигляді активного метаболіту — дезалкілгідазепаму) препарату Гідазепам ІС® зв'язується з бензодіазепіновим сайтом ГАМК_A-рецепторів, підсилюючи дію ендогенної ГАМК, що веде до відкриття хлоридних каналів, гіперполяризації нейронів і зниження їх збудливості. Клінічно це проявляється швидким анксиолітичним, міорелаксантичним та протисудомним ефектом та відповідає за гостру фазу терапії тривоги [20]. Активний метаболіт виявляє нижчу афінність до $\alpha 1$ -субодиниці ГАМК_A-рецепторів (відповідальної за седативну дію), але більш виражену дію на $\alpha 2$ -субодиниці, які асоційовані із анксиолітичним ефектом, що пояснює його мінімальну седативну дію та низький ризик когнітивного пригнічення [21, 22]. Препарат також має переважну дію на структури лімбічної системи, а саме на мигдалеподібне тіло та гіпокамп, що забезпечує цільову анксиолітичну дію без сильного впливу на моторну кору [23–26].

Другий механізм дії — TSPO-залежна модуляція через нейростероїди. Унікальною властивістю цієї молекули є здатність активувати транслокаторний білок (TSPO) на мітохондріях гліальних клітин. Це стимулює синтез нейростероїдів (зокрема, алопрегнанолону), які додатково модулюють ГАМК_A-рецептори, але через інший, «стероїдний» сайт. У результаті формується триваліший, більш м'який анксиолітичний і нейропротекторний ефект, з мінімальною седативністю. Клінічно цей механізм важливий для підтримуючої терапії, профілактики рецидивів та нормалізації емоційного фону [27–30]. Дослідження на тваринах показують, що взаємодія молекули з TSPO має значення для регуляції нейростероїдогенезу та протизапальної відповіді в мозку, а також пов'язана з нейропротективними властивостями препарату, які наразі активно досліджуються [31]. Опосередковано через TSPO-активованій нейростероїдогенез препарат Гідазепам ІС® здатний модулювати експресію генів, пов'язаних з нейропластичністю, апоптозом та протизапальною відповіддю. Зокрема, відзначено підвищення експресії BDNF (нейротрофічного фактора мозку) та зниження експресії прозапальних цитокінів, як-от IL-1 β та TNF- α [32, 33]. У сучасній психофармакології TSPO-ліганди розглядаються як перспективні анксиолітики, що забезпечують ефективне зменшення тривожності без характерних для бензодіазепінів побічних ефектів, як-от седация, когнітивне пригнічення та розвиток залежності [34–37].

У контексті нейропротекції та адаптації до стресу досліджується участь сигнальних каскадів MAPK та PI3K/Akt, які відіграють ключову роль у виживанні нейронів, довготривалій потенціації, а також регуляції експресії генів, пов'язаних зі стрес-реакцією. Хоча прямі

дані щодо препарату Гідазепам ІС® наразі обмежені, деякі бензодіазепіноподібні речовини демонструють здатність опосередковано впливати на ці шляхи, що відкриває перспективи подальших досліджень [38].

Третій механізм фармакодинаміки препарату — вплив на вегетативну нервову систему. ГАМКергічне гальмування симпатичних центрів довгастого мозку, посилене дією нейростероїдів, дозволяє йому знижувати симпатичний тонус, що проявляється нормалізацією серцевого ритму, артеріального тиску, терморегуляції та вісцеральної чутливості. Така вегетостабілізуюча властивість, зокрема кардіотонічна та антиаритмічна дії, а також ослаблення гіперактивності симпатоадреналової системи, висвітлює ефекти препарату не тільки як анксиолітика, але і як центрального адаптогена [39]. У клініці такий вегетостабілізуючий вплив препарату Гідазепам ІС® особливо актуальний при тривожно-соматоформних розладах, нейроциркуляторній дистонії та панічних атаках [40].

Обговорюючи фармакокінетичні механізми, слід підкреслити різницю в силі та швидкості дії між «аб'юзними» бензодіазепінами, як-от діазепам, алпразолам, клоназепам, та Гідазепам™. Ця різниця зумовлена особливостями їх фармакокінетики та механізмів дії на рівні ГАМКергічної системи. «Аб'юзні» бензодіазепіни мають високу ліпофільність, що дозволяє їм швидко проникати через гематоенцефалічний бар'єр і швидко діяти на мозок. Вони мають високу афінність до ГАМК_A-рецепторів, особливо до $\alpha 1$ -субодиниць, які відповідають за седативний і ейфоризуючий ефекти. Саме швидкий початок дії та відчуття ейфорії спричиняють високий ризик зловживання цими препаратами.

Препарат Гідазепам ІС®, хоч і належить до бензодіазепінів, діє інакше. Це проліки, тобто в організмі він активується лише після метаболізму в печінці, тому ефект настає повільніше. Крім того, він має вищу спорідненість до $\alpha 2$ - та $\alpha 3$ -субодиниць ГАМК_A-рецепторів, які забезпечують анксиолітичний ефект без седативного чи ейфоризуючого компонентів. Така вибіркова дія робить його більш «м'яким» транквілізатором з дуже низьким аб'юзним потенціалом. У клініці препарат Гідазепам ІС® часто називають «денним транквілізатором», адже він не спричиняє вираженої сонливості чи залежності, що робить його придатним для тривалого лікування тривожних розладів. Також важливу роль відіграють індивідуальні особливості організму: наприклад, генетичні варіанти ферментів печінки (CYP3A4, CYP2C19) можуть змінювати швидкість метаболізму препаратів бензодіазепінового ряду, впливаючи як на силу дії, так і на ймовірність розвитку залежності [19–40].

За останні десятиліття цей лікарський засіб пройшов численні дослідження, що охоплюють як лабораторні моделі, так і клінічну практику в неврології, психіатрії та наркології, які дозволяють глибше оцінити його терапевтичний потенціал. На експериментальній моделі хронічного стресу показано нейропротекторні ефекти препарату — підвищення BDNF, зменшення прозапальних цитокінів у гіпокампі, що вказує на по-

тенційну роль препарату у модуляції нейропластичності, важливу при тривалих тривожних і депресивних станах. Експериментальне дослідження його впливу на рівень моноамінів у мозку щурів показало підвищення рівня серотоніну в гіпоталамусі, зниження дофаміну в стріатумі, підвищення норадреналіну в корі мозку, що свідчить про глибоке залучення препарату в нейрохімічну модуляцію, яка може пояснювати його анксиолітичні властивості [41–44]. У дослідженнях на щурах його тривале застосування призводило до розвитку толерантності до його міорелаксанта ефекту на тлі збереження анксиолітичної дії [45]. Оцінка протисудомної активності препарату у щурів із модельованою епілепсією дозволила виявити дозозалежне зменшення частоти судом, подовження латентного періоду нападів, що вказує на потенціальну можливість застосування препарату Гідазепам ІС® як допоміжного засобу при судомних розладах завдяки модуляції ГАМКергічної активності [46]. При дослідженні когнітивних функцій в експерименті на щурах, які отримували препарат у дозі 1–2 мг/кг, не виявлено негативного впливу на просторову пам'ять у тесті Морріса. Навпаки, при хронічному стресі спостерігалось поліпшення виконання завдань на увагу та короткочасну пам'ять [47].

У неврологічній практиці препарат Гідазепам ІС® застосовується переважно при вегетативних дисфункціях, головному болі напруження, неврастенії, легких когнітивних розладах, асоційованих із тривожністю. Одним із частих симптомів, що супроводжують тривожні, депресивні стани та посттравматичний стресовий розлад, є порушення сну (інсомнія), що додатково знижує якість життя пацієнтів. Згідно з рекомендаціями, викладеними у Європейській настанові з інсомнії 2023 року [48], на першому місці серед усіх лікарських засобів стоять похідні бензодіазепінів, до яких належить цей препарат. Більшість метааналізів показують, що бензодіазепіни та агоністи бензодіазепінових рецепторів позитивно впливають на сон. Їх снодійний ефект реалізується через $\alpha 1$ -субодиницю рецепторного комплексу ГАМК. Вони збільшують спорідненість β -аміномасляної кислоти до рецептора, підвищують гальмівний постсинаптичний потенціал, знижують збудливість нейрона [49]. Препарат Гідазепам ІС®, як і інші бензодіазепіни, має анксиолітичний, міорелаксуючий ефекти, що є клінічно значущим у лікуванні інсомнії. Але при тривалому застосуванні бензодіазепіни можуть спричинити звикання, яке формується через зниження чутливості ГАМК-рецепторного комплексу [50]. Тому щоб запобігти цьому, препарат Гідазепам ІС® слід застосовувати не більше ніж 4 тижні. Але у деяких випадках може бути більш тривалий період лікування. Дослідження в цьому плані продовжуються.

Проаналізовано дані Національного реєстру медичного страхування Люксембургу за період 1995–2007 років з метою виявлення предикторів високодозового використання бензодіазепінів. Автори виокремили три типи користувачів: короткострокових, проміжних та безперервних. Високодозовими вважалися пацієнти, які перевищували щорічну максимальну терапевтичну

дозу. Було встановлено, що близько 16 % дорослого населення щороку отримували принаймні один бензодіазепін, а 5,4 % — застосовували їх у високих дозах. Найвищий ризик надмірного застосування спостерігався при призначенні гіпнотиків, зокрема триазолобензодіазепінів (наприклад, альпрозолам, триазололам), особливо серед жінок і осіб похилого віку [51].

Також серед поширених побічних ефектів бензодіазепінів відзначають погіршення когнітивних функцій, зокрема зниження пам'яті, нічну сплутаність свідомості та підвищений ризик падінь, особливо у літніх пацієнтів. Проте препарат Гідазепам ІС[®], завдяки вибіркому впливу на лімбічні структури, виявляє менш виражений негативний вплив на когнітивну сферу, що робить його більш безпечним при тривалому застосуванні [52, 53].

На сьогоднішні результати досліджень впливу препарату Гідазепам ІС[®] на когнітивні функції у людей у відкритому доступі майже відсутні. Це свідчить про актуальність і перспективність подальших наукових пошуків у цьому напрямі. Водночас експериментальні дослідження на тваринних моделях дають підстави припускати наявність у гідазепаму потенційного когнітивно-підтримуючого ефекту. Зокрема, порівнювали ефекти препаратів Гідазепам[™] та Феназепам[®], а також інших ГАМКергічних препаратів на поведінку шурів. Результати показали, що Гідазепам[™] має менш виражені седативні властивості порівняно з препаратом Феназепам[®], що дозволяє зберігати активність і когнітивні функції тварин на вищому рівні. На відміну від інших транквілізаторів Гідазепам ІС[®] демонструє вибірково анксиолітичну дію без суттєвого порушення навчання та пам'яті, що свідчить про його потенційну безпеку для когнітивної сфери [54]. В іншому дослідженні порівнювали ефекти транквілізаторів та ноотропів (наприклад, пірацетаму) на формування й порушення умовної реакції уникнення у шурів. Результати показали, що Гідазепам ІС[®], на відміну від більшості транквілізаторів, не лише не пригнічував навчання, а й сприяв ефективнішому засвоєнню реакції уникнення, подібно до дії пірацетаму. Це свідчить про потенційний позитивний вплив препарату Гідазепам ІС[®] на когнітивні процеси, зокрема навчання та адаптивну поведінку [55, 56].

Відомі дослідження впливу препарату Гідазепам[™] на функціональний стан серцево-судинної системи у пацієнтів з невротичними реакціями та у здорових осіб в умовах стресу. Прийом 0,05 г препарату один або два рази на день протягом 7 днів приводив до збільшення ударного об'єму серця та об'єму циркулюючої крові, а також до зниження загального периферичного опору судин. У здорових осіб препарат стабілізував серцево-судинні показники під час стресових ситуацій, як-от перегрівання або робота в умовах підвищеного вмісту CO₂. Ці результати свідчать про потенціал препарату як засобу для корекції емоційно зумовлених порушень у роботі серцево-судинної системи [57]. Дослідження впливу цього препарату у пацієнтів з хронічною ішемією мозку показало, що його застосування в дозі 20–50 мг/добу протягом 2–4 тижнів сприяло поліпшенню

емоційного стану, зменшенню тривожності та нормалізації сну. Препарат також позитивно впливав на рівень суб'єктивної когнітивної продуктивності пацієнтів, що важливо при реабілітації після судинних катастроф. Доведено збільшення ефективності лікування цієї категорії пацієнтів при поєднанні препарату Гідазепам[™] з судинною терапією [58–60].

Незважаючи на обмеженість офіційних рекомендацій щодо застосування препарату у педіатричній практиці, існують окремі клінічні спостереження щодо його ефективності у дітей віком 7–12 років із генералізованими тривожними розладами, синдромом вегетативної дисфункції та тикозними станами [61]. У дітей бензодіазепінові препарати, і зокрема Гідазепам[™], застосовують у низьких дозах під суворим контролем, із дотриманням принципу «старт з мінімальних доз», що дозволяє досягати стабілізації емоційного стану без суттєвих когнітивних або поведінкових побічних ефектів [62, 63]. У пацієнтів літнього віку препарат Гідазепам ІС[®] також має потенціал до безпечного використання за умови корекції дози з урахуванням вікових змін фармакокінетики (сповільнення метаболізму, підвищення чутливості до седативної дії). Наведено дані про застосування препарату в осіб старше 65 років із тривожно-депресивним синдромом у межах легких когнітивних порушень. За результатами клінічних досліджень, препарат Гідазепам ІС[®] сприяв зниженню рівня тривожності без посилення симптомів когнітивного дефіциту, що дозволяє вважати його прийнятним варіантом короткотривалої терапії в гериатричній практиці [64, 65].

У практиці лікаря-психіатра препарат Гідазепам ІС[®] призначається при генералізованих тривожних розладах, панічних атаках, адаптаційних реакціях, ПТСР. Необхідно підкреслити, що, незважаючи на тривалий період напіввиведення, препарат Гідазепам ІС[®] є одним з найбільш безпечних анксиолітиків, а побічні ефекти при його застосуванні (млявість, міорелаксація, слабкість) відзначаються досить рідко і, як правило, мимоволі зникають у перші 3–4 дні прийому [15]. При цьому препарат Гідазепам ІС[®] порівняно з іншими бензодіазепінами (насамперед «короткоживучими») має суттєво нижчий ризик розвитку синдрому відміни та залежності. Це підтверджено низкою клінічних досліджень [7, 66], у яких було показано, що у пацієнтів із ПТСР Гідазепам ІС[®] сприяв зниженню тривожності вже протягом першого тижня терапії, без вираженого седативного ефекту.

У дослідженні, опублікованому в «Українському журналі військової медицини», було проаналізовано обізнаність військових лікарів щодо діагностики та лікування тривожних, депресивних синдромів і ПТСР. Зокрема, було зазначено, що 39,1 % лікарів призначають препарат Гідазепам ІС[®] при тривозі, 30,4 % — при порушеннях сну, 17,4 % — при нервозності, а 4,3 % — при депресії. Це свідчить про широке використання препарату Гідазепам ІС[®] для корекції психоемоційних розладів у військовослужбовців [67, 68]. За даними медиків добровольчого медичного батальйону «Госпітальєри», бензодіазепіни, зокрема Гідазепам ІС[®], вико-

ристовуються для зменшення тривожності та нормалізації сну у військовослужбовців. Однак підкреслюється необхідність призначення цих препаратів виключно лікарем через ризик розвитку залежності та інших побічних ефектів [69, 70].

Крім того, у дослідженнях за участю ветеранів бойових дій в Україні препарат демонстрував позитивну динаміку в симптоматиці ПТСР, особливо в комбінації з психотерапевтичними підходами [67, 71]. Але згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), бензодіазепіни не рекомендуються для лікування ПТСР, оскільки вони можуть спричинити залежність, толерантність та погіршити симптоматику. ВООЗ зазначає, що ці препарати можуть бути корисними лише у виняткових випадках короткочасного застосування для полегшення гострих симптомів тривоги або безсоння, але не як основний метод лікування [72]. Основний акцент у лікуванні ПТСР має робитися на психотерапевтичних методах та сучасних антидепресантах [73].

Найбільшу ефективність препарат Гідазепам ІС® виявив при тривожних розладах, що супроводжуються підвищеною психічною збудливістю, тривожно-депресивними проявами без вираженої психомоторної загальмованості. Слід зазначити, що найбільша ефективність препарату Гідазепам ІС® виявляється при легкому або помірно вираженому синдромі тривоги і зменшується по мірі обтяження тривожної симптоматики [13, 15]. Ефект препарату Гідазепам ІС® при прийомі всередину настає швидко, протягом 30–60 хвилин, що корелює з фармакокінетичними властивостями препарату. Анксиолітична активність препарату Гідазепам ІС® має дозозалежний характер: чим вища доза, тим більш виражений ефект. Ці властивості дозволяють застосовувати препарат і як засіб «швидкої допомоги», і курсом при тривожних розладах різного генезу [74, 75]. У нижньому діапазоні терапевтичних доз (20–50 мг на добу) Гідазепам ІС® має антиастенічні та прокогнітивні властивості без подальшого виснаження, ефекти верхнього діапазону доз (від 100–150 мг на добу) ближче до дії класичних бензодіазепінових транквілізаторів [10]. У пацієнтів з генералізованим тривожним розладом (ГТР) бензодіазепіни забезпечують швидке зменшення тривожності, зазвичай вже протягом перших кількох днів після початку лікування. Це особливо важливо на початковому етапі терапії, коли ще не розвинулася клінічна дія антидепресантів, як-от селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). У науковій літературі підкреслюється, що бензодіазепіни слід застосовувати лише короткочасно (як правило, протягом 2–4 тижнів), оскільки при тривалому прийомі підвищується ризик розвитку фізичної та психологічної залежності, а також когнітивних порушень [76–79]. У контексті лікування ГТР Гідазепам ІС®, як представник групи бензодіазепінів, може бути ефективним для початкової стабілізації стану пацієнта. Його застосування доцільне в низьких дозах протягом обмеженого часу з поступовим зниженням дози та відміною після досягнення ефекту від базової терапії [80].

Застосування препарату Гідазепам ІС® як додатку до когнітивно-поведінкової терапії у пацієнтів з панічними розладами після 2 тижнів терапії сприяло редукції нападів паніки, зменшенню страху очікування у 76 % випадків [4, 5, 40]. Проведено метааналіз короткострокових рандомізованих клінічних досліджень (тривалістю від 4 до 12 тижнів), у яких порівнювали ефективність та побічні ефекти селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і бензодіазепінів при лікуванні панічного розладу. Загалом результати показали, що СІЗЗС спричиняють більше побічних ефектів, ніж бензодіазепіни. Зокрема, СІЗЗС були пов'язані з підвищеним ризиком гіпергідрозу, підвищеної втомлюваності, нудоти, діареї та безсоння, тоді як бензодіазепіни асоціювалися з проблемами пам'яті, запорами та сухістю в роті. Обидва класи препаратів викликали сонливість; СІЗЗС — порушення еякуляції, а бензодіазепіни — зниження лібідо. Крім того, бензодіазепіни виявилися захисними проти тахікардії, гіпергідрозу, втоми та безсоння. Ці результати ставлять під сумнів перевагу СІЗЗС над бензодіазепінами у короткостроковому лікуванні панічного розладу, яка часто обґрунтовується припущенням про більшу безпечність СІЗЗС. Дослідження вказує на необхідність перегляду клінічних настанов з огляду на нові докази [81].

У пацієнтів із синдромом тривожної дезадаптації короткочасне застосування препарату Гідазепам ІС® забезпечило стабілізацію емоційного фону, зниження психовегетативного навантаження, що дозволило зменшити рівень дезадаптивної поведінки [82–85].

У наркології Гідазепам ІС® зарекомендував себе як ефективний засіб у комплексному лікуванні пацієнтів з алкогольною залежністю, абстинентним синдромом, постабстинентними розладами та хронічними формами тривожності, що супроводжують адиктивну поведінку. Його застосовують переважно як засіб для зменшення тривожності, вегетативних порушень і стабілізації психоемоційного стану пацієнтів у період абстиненції [8, 10].

Абстинентний синдром виникає внаслідок дисбалансу між інгібіторними та збуджувальними нейромедіаторними системами. Хронічне вживання психоактивних речовин, як-от алкоголь, опіоїди чи бензодіазепіни, призводить до адаптаційних змін у мозку. При тривалому вживанні речовин, що підсилюють дію ГАМК (наприклад, алкоголь або бензодіазепіни), організм знижує чутливість або кількість ГАМК-рецепторів, а після припинення вживання це призводить до зниження інгібіторної активності, що проявляється тривогою, тремором і судомами. Також після відміни спостерігається збільшення активності глутаматних рецепторів, особливо NMDA, що сприяє збудженню нейронів, нейротоксичності та виникненню судом. Підвищення вивільнення норадреналіну з locus coeruleus сприяє розвитку симптомів, як-от тахікардія, гіпертензія, пітливість та тривожність. Раптова втрата стимуляції дофамінових шляхів після припинення вживання речовини може призвести до дисфорії, ангедонії та депресивних симптомів. Зниження рівня серотоніну може бути пов'язане

з порушеннями сну, настрою та тривожністю [86, 87]. Гідазепам ІС®, як похідне бензодіазепіну, демонструє високу ефективність при лікуванні абстинентного синдрому завдяки впливу на нейромедіаторні системи головного мозку, передусім через модуляцію ГАМКергічної передачі. Він посилює інгібіторну дію ГАМК на рецептори типу ГАМК_A, що сприяє зменшенню збудження в центральній нервовій системі — одного з ключових механізмів розвитку абстиненції. Окрім того, препарат Гідазепам ІС® впливає на дофамінергічну систему, знижуючи надмірну активність дофамінових шляхів, що часто спостерігається при синдромі відміни алкоголю або інших психоактивних речовин. Ця нейромедіаторна модуляція дозволяє зменшити симптоми тривоги, тремору, судом та порушення сну, стабілізуючи загальний психоемоційний стан пацієнта [15, 88, 89].

Застосування препарату Гідазепам ІС® у наркологічних клініках України показало зниження рівня тривоги, агресивності, порушень сну та соматовегетативних симптомів вже на 3–5-й день терапії. Повідомляється також про добру переносимість і відсутність вираженого синдрому залежності при короткочасному застосуванні препарату Гідазепам ІС®. У пацієнтів із поєднаними тривожно-депресивними розладами на фоні залежності (зокрема, при алкогольному абстинентному синдромі) відмічали поліпшення когнітивних функцій та стабілізацію емоційного стану [90, 91].

Препарат Гідазепам ІС® показав ефективне зменшення тривожності, дратівливості, порушення сну, тремору, а також вірогідно значуще зниження показників за шкалами тривоги та депресії протягом перших 5 днів лікування пацієнтів з алкогольною абстиненцією [7, 8]. При додаванні препарату Гідазепам ІС® до стандартного детоксикаційного протоколу відзначено зменшення частоти судомних нападів, нормалізацію сну, зменшення інтенсивності психо вегетативного синдрому [86]. Проводили дослідження клінічної ефективності препарату Гідазепам ІС® у пацієнтів з комбінованою залежністю. Показано, що у пацієнтів із поліспоживанням (алкоголь, канабіноїди) призначення препарату Гідазепам ІС® короткими курсами по 10–14 днів сприяло зниженню рівня тривоги, поліпшенню сну та підвищенню комплаєнсу до реабілітаційної програми [85].

У військовій наркології Гідазепам ІС® показав свою ефективність при застосовуванні під час програм психологічної реабілітації військовослужбовців із симптомами тривожних розладів та поведінкової дезорганізації, пов'язаними з адиктивними проявами, зокрема внаслідок зловживання психоактивними речовинами [67–69, 92–95].

Препарат Гідазепам ІС® загалом характеризується сприятливим профілем безпеки, особливо порівняно з класичними бензодіазепінами. Його фармакокінетичні особливості та низька афінність до рецепторів, що відповідають за седацию та залежність, дозволяють уникати глибокої седативної дії, когнітивного пригнічення та вираженого синдрому відміни при дотриманні рекомендованих доз і термінів лікування [86]. При застосуванні препарату Гідазепам ІС® доведена кар-

діоваскулярна безпека, що характеризується відсутністю вираженої гіпотензивної або аритмогенної дії; при терапії до 28 днів не виявлено клінічно значущих ознак фармакологічної толерантності; численні дослідження [7, 57, 58] свідчать про відсутність негативного впливу на когнітивні функції у контрольованих умовах; зберігається психоемоційна стабільність, коли навіть при застосуванні препарату у пацієнтів з високим рівнем тривожності не спостерігалось емоційного притуплення чи агравованих депресивних симптомів; а також ймовірність формування залежності при короткочасному застосуванні (до 4 тижнів) вважається низькою, особливо у пацієнтів без зловживання психоактивними речовинами в анамнезі.

Підбиваючи підсумок, слід зазначити, що Гідазепам ІС® залишається актуальним препаратом у практиці невролога, психіатра та нарколога завдяки унікальному поєднанню анксиолітичної дії з високим профілем безпеки та мінімальним ризиком когнітивного пригнічення. Його здатність впливати не лише на ГАМКергічну систему, а й на TSPO-рецептори відкриває додаткові можливості в нейропротекції, зменшенні запалення та поліпшенні адаптаційних механізмів. Дослідження останніх років підтверджують ефективність препарату в умовах тривоги, адаптаційних розладів, порушень сну, соматоформної симптоматики, а також при супровідному лікуванні абстинентних синдромів. Цей оригінальний лікарський засіб демонструє позитивні ефекти в експериментальних моделях, зокрема у сфері уваги, пам'яті, нейроімунної відповіді, що підкреслює його потенціал для застосування у пацієнтів із когнітивною вразливістю. Особливо важливим є його збалансований профіль дії в умовах хронічного стресу, коли він не тільки знижує тривогу, а й поліпшує психоемоційний гомеостаз. Перспективним є застосування препарату у геріатричних хворих, пацієнтів із постстресовими станами, депресією, алкогольними розладами, а також у мультидисциплінарних підходах до лікування.

Препарат Гідазепам ІС® має низку властивостей, які роблять його придатним для застосування в екстремальних умовах воєнного часу. Сюди слід віднести швидкий анксиолітичний ефект без глибокої седації, який забезпечує збереження працездатності та функціональної активності; низький ризик когнітивного пригнічення, який дозволяє застосовувати препарат у військових, рятувальників та осіб критичних професій; відсутність значного синдрому відміни, що при короткотерміновому застосовуванні дозволяє безпечно припинити терапію без додаткового медикаментозного супроводу, а також можливе поєднання з іншими препаратами для лікування ПТСР, депресії, безсоння та соматичних наслідків стресу. У військовій та післявоєнній медицині Гідазепам ІС® може відігравати роль як профілактичного засобу для персоналу високого ризику (медики, волонтери, військовослужбовці), так і компонента комплексної терапії посттравматичних розладів. Його помірна дія також є доцільною для використання у дітей та осіб похилого віку, евакуйованих з гарячих точок.

Список літератури

1. Чабан О.С., Хаустова О.О. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги. 2022. URL: <http://surf.li/ihprof>.
2. Кокуш В., Мовчан С. Вплив військових дій на території України на поширеність захворювань серцево-судинної системи. Актуальні питання права та соціально-економічних відносин: зб. наук. статей. 2024. Вип. 1 (6). С. 459.
3. Martsenkovskiy D., Shevlin M., Ben-Ezra M., Bondjers K., Fox R., Karatzias T., et al. Mental health in Ukraine in 2023. *Eur Psychiatry*. 2024 Mar 27. Vol. 67(1). P. e27. doi: 10.1192/j.eur-psy.2024.12. PMID: 38533632; PMCID: PMC10988158.
4. Овчаренко М. Через війну психічні розлади мають 90 % населення країни: інтерв'ю з професором Центру психічного здоров'я [Електронний ресурс]. Суспільне Новини. 2023, 20 квітня. Режим доступу: <https://suspihne.media/443628-cerez-vijni-psihichni-rozlad-i-maut-90-naseleenna-kraini-intervu-z-profesorom-centru-psihicnogo-zdorova/>.
5. Кожина Г.М. Тривожність під час війни: шляхи терапії [Електронний ресурс]. *Health-ua.com*. 2023, 24 травня. Режим доступу: <https://health-ua.com/psychiatry/trivozhni-rozlad-i-74775-trivozhnst-pd-chas-vjni-shlyahi-terap>, вільний. Дата звернення: 07.05.2025.
6. Петренко Г. Тривожно-депресивні розлади в умовах дистресу війни в Україні [Електронний ресурс]. *Неврологія, психіатрія та психосоматика*. 2022. № 4. С. 22-26. Режим доступу: https://ir.library.nmu.com/bitstream/123456789/15195/1/Nevro_4_2022_st22.pdf, вільний. Дата звернення: 07.05.2025.
7. Burchinsky S.G., Raichenko E.V., Gushcha V.V., Pokrovenko I.V., Shulkevich A.A. Анксиолітики в практиці сімейного врача: возможности и критерии выбора. *Ліки України*. 2020. № 1 (237). С. 23-27.
8. Burchinskii S.G. Бензодіазепіни в фармакотерапії тривожних состояний. *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2018. Т. 6(1). С. 46-54.
9. Кожина А.М., Гайчук Л.М. Новые возможности в терапии тревожных расстройств. *Теоретична і експериментальна медицина*. 2011.
10. Азимова Ю.Э., Петелин Д.С. Гидазепам — дневной транквилизатор в лечении тревожных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024. Т. 16(5). С. 91-98.
11. Згривець А. Аналіз застосування седативних лікарських засобів у хворих терапевтичного стаціонару (Doctoral dissertation, Тернопіль). 202). URL: [https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/18046/Квал%20робота%20Згривець%20Артем%20\(1\).pdf](https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/18046/Квал%20робота%20Згривець%20Артем%20(1).pdf) (дата звернення: 07.05.2025). ТДМУ. Репозиторій.
12. Ільїн О.І., Чернюк В.М., Лебедєва В.М. Застосування психотропних препаратів у військовій медицині: сучасні тенденції. *Медицина невідкладних станів*. 2021. № 1(104). С. 72-76. <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4YaKwK34/>.
13. Гідазепам: Монографія. Андронаті С.А., Вороніна Т.А., Головенко Н.Я., Яворський А.С., Жиліна З.І. Київ: Наукова думка, 1992. 200 с.
14. Павловський В.І., Птяшко А.В. Селективний анксиолітик Гідазепам ІС. *Наука та інновації*. 2007.
15. Битенский К.В., Орбатова Е.Р. Гидазепам — дневной анксиолитик. *Вісн. психіатр. психофармакотер.* 2009. № 2. С. 28-31.
16. Коробов Н.В. Историческое значение бензодиазепинов и некоторые аспекты их применения в настоящее время. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015. Т. 17(1). С. 38-43.
17. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 121919, Gidazepam. Retrieved May 17, 2025. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gidazepam>.
18. Kudrin V.S., Kovalev G.I. Pharmacological characterization of gidazepam. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1999. Vol. 127(2). P. 166-168. DOI: 10.1007/BF02445939.
19. Баскаков Е.В., Григорьев А.В., Глобенко А.А., Шмелев А.Г., Колмыкова Е.А., Ястребова А.В. и др. Изучение фармакокинетического профиля лекарственного препарата Гидазепам®, таблетки, 50 мг, в исследовании биоэквивалентности. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023. № 3. С. 94-103.
20. Gunn B.G., Cunningham L., Mitchell S.G., Swinny J.D., Lambert J.J., Belelli D. GABAA receptor-acting neurosteroids: a role in the development and regulation of the stress response. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2015. Vol. 36. P. 28-48.
21. Costa E., Guidotti A., Mao C.C., Suria A. New concepts on the mechanism of action of benzodiazepines. *Life Sciences*. 1975.
22. Maguire J. Neuroactive steroids and GABAergic involvement in the neuroendocrine dysfunction associated with major depressive disorder and postpartum depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 83.
23. Фармакологія. С.М. Дрогозов, С.Ю. Штриголь, Е.Г. Щекіна. Харків, 2013. 898 с.
24. Thomas S.R., Lewis M.E., Iversen S.D. Localization of benzodiazepine receptors in the rat amygdala by microinjection of chlor-diazepoxide. *Brain Research*. 1985. Vol. 342. P. 85-90.
25. Yadin E., Thomas E., Strickland C.E., Grishkat H.L. Anxiolytic effects of benzodiazepines in amygdala-lesioned rats. *Psychopharmacology*. 1991. Vol. 103. P. 473-479.
26. Vila-Merkle H., Pacheco-López G., Lobos R.A., Rocha L.A., Bermúdez-Rattoni F. Amygdalo-hippocampal interactions in anxiety: A review of recent findings and implications for deep brain stimulation. *Biomedicines*. 2021. Vol. 9. No. 7. Article 783. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070783>.
27. Rupprecht R., Papadopoulos V., Rammes G., Baghai T.C., Fan J., Akula N., Schumacher M. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010. Vol. 9(12). P. 971-988. <https://doi.org/10.1038/nrd3295>.
28. Eser D., Romeo E., Baghai T.C., Schüle C., Zwanzger P., Rupprecht R. Neuroactive steroids as modulators of depression and anxiety. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2006. Vol. 1(4). P. 517-526.
29. Papadopoulos V., Lecanu L. Translocator protein (18 kDa) TSPO: an emerging therapeutic target in neurotrauma. *Experimental Neurology*. 2009. Vol. 219(1). P. 53-57.
30. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту. С.М. Дрогозов. Харків, 2009. 479 с.
31. Wąsik A., Krupiński P., Kieć-Kononowicz K. Гідазепам та його аналоги: спорідненість до мітохондріальних бензодіазепінових рецепторів (TSPO). *Фармакологічні звіти*. 2003. Вип. 55. С. 53-59. DOI: 10.1016/S1734-1140(03)70003-3.
32. Mandrik K., Stepanyuk V. Acute and chronic effects of gidazepam on locomotor and anxiolytic behavior in mice. *Ukrainian Neuroscience Journal*. 2015. No. 3. P. 45-52.

33. Korkhov V.M., Tkachuk N.A., Makan S.Y., et al. Affinities of gidazepam and its analogs for mitochondrial benzodiazepine receptors. *J Recept Signal Transduct Res.* 2002 Feb-Nov. Vol. 22(1-4). P. 411-20. doi: 10.1081/rrs-120014610.
34. Taliani S., Da Settimo F., Da Pozzo E., Martini C. Translocator protein ligands as promising therapeutic tools for anxiety disorders. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2009. Vol. 9. No. 5. P. 455-469. DOI: 10.2174/156802609788185153.
35. Rupprecht R., Rupprecht C., Di Benedetto B., Rammes G. Neuroinflammation and psychiatric disorders: Relevance of C1q, translocator protein (18 kDa) (TSPO), and neurosteroids. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2022. Vol. 23(4). P. 257-263.
36. Zorumski C.F., Paul S.M., Covey D.F., Mennerick S. Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA-A receptors and beyond. *Neurobiology of Stress.* 2019. Vol. 11. P. 100196. DOI: 10.1016/j.ynstr.2019.100196.
37. Lingford-Hughes A.R., Wilson S.J., Feeney A., Nutt D.J. Pharmacological treatments for alcohol dependence: a review of the evidence. *British Journal of Psychiatry.* 2012. Vol. 200. No. 6. P. 491-497. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.096743.
38. Guo X., Zhang Y., Liu Y., Wang C., Yang Q., Li J., Zhang S. Модуляція сигнальних шляхів PI3K/Akt/mTOR та MAPK агоністом рецептора S1PR5 A-971432 в умовах ішемії/респерфузії мозку. *Brain Research Bulletin.* 2025. Vol. 205. P. 38-48. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.12.005.
39. Litvin A., Kolyvanov G., Zherdev V., Arzamastsev A. Relationship between physicochemical characteristics and pharmacokinetic parameters of 1, 4-benzodiazepine derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2004. Vol. 38(11).
40. Бурчинский С.Г. Коррекция расстройств адаптации при психосоматической патологии: проблема и пути ее решения. *Международный неврологический журнал.* 2019. Т. 3(103). С. 58-64.
41. Kolyvanov G.B., Zherdev V.P., Chirkov A.M., Otabekova S.G., Litvin A.A. Biotransformatsiia i farmakokinetika gidazepama u zhivotnykh raznykh vidov i cheloveka [Gidazepam biotransformation and pharmacokinetics in different species of animals and man]. *Eksp Klin Farmakol.* 1993 May-Jun. Vol. 56(3). P. 48-50. Russian. PMID: 8106054.
42. Сичов Л.В., Савченко М.А., Чубенко А.В. Окиснення гідразидного фрагменту гідазепаму — стадія, що лімітує його елімінацію. *Одеський медичний журнал.* 2022. Т. 3(181). С. 13-16.
43. Maskell P.D., Wilson G., Manchester K.R. Designer benzodiazepines gidazepam and desalkygidazepam (bromonordiazepam): what do we know? *Journal of Analytical Toxicology.* 2023. Vol. 47(4). P. 324-331.
44. Lapitskaia A.S., Kudrin V.S., Blednov Iu.A. The effect of gidazepam on the level of monoamines in the brain of BALB/c mice. *Eksp Klin Farmakol.* 1998. Vol. 61(4). P. 12-13.
45. Garibova T.L., Zherdev V.P., Voronina T.A., Kolyvanov G.B., Otabekova S.G. An experimental study of the pharmacokinetic mechanisms for the development of gidazepam tolerance. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaia Farmakologiya.* 1993. Vol. 56(6). P. 48-50.
46. Dudek F.E. The Epileptic GABAA Receptor: A Target for Epileptogenesis and for New AEDs? *Epilepsy Currents.* 2004. Vol. 4(5). P. 182-183.
47. Shtrygol S.Y., et al. Effects of Gidazepam on Spatial Learning and Memory in Rats Assessed by the Morris Water Maze Test. *Neurophysiology.* 2011. Vol. 43(3). P. 200-206.
48. Riemann D., Espie C.A., Altena E., Arnardottir E.S., Bagnioni C., Bassetti C.L., et al. The European Insomnia Guideline: an update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *Journal of Sleep Research.* 2023. Vol. 32(6). P. e14035.
49. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A., Cheng C., King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Cmaj.* 2000. Vol. 162(2). P. 225-233.
50. Vinkers C.H., Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABAA receptor modulators? *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences.* 2012. Vol. 2012(1). P. 416864.
51. Cloos J.M., Bocquet V., Rolland-Portal I., Koch P., Chouinard G. Hypnotics and triazolobenzodiazepines—best predictors of high-dose benzodiazepine use: results from the Luxembourg National Health Insurance Registry. *Psychotherapy and Psychosomatics.* 2015. Vol. 84(5). P. 273-283.
52. Gray S.L., Dublin S., Yu O., Walker R., Anderson M., Hubbard R.A., et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ.* 2016. Vol. 352. P. i90. URL: <https://www.bmj.com/content/352/bmj.i90> (дата звернення: 07.05.2025).
53. Barker M.J., Greenwood K.M., Jackson M., Crowe S.F. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS drugs.* 2004. Vol. 18. P. 37-48.
54. Kalinina T.S., Garibova T.L., Voronina T.A. Discriminative effects of phenazepam and gidazepam in rats: comparison with other GABA-related drugs. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 1999. Vol. 64(2). P. 397-401.
55. Inozemtsev A.N., Bakieva S.B., Voronina T.A., et al. Comparative effects of tranquilizers and nootropes on the elaboration and functional impairment of the avoidance response. *Bull Exp Biol Med.* 1996. Vol. 122. P. 786-789. <https://doi.org/10.1007/BF02445147/>.
56. Makan S.Yu., Tkachuk N.A., Korkhov V.M., Kostenko S.V., Boiko I.A., Smul'skii S.P., et al. Molecular targets of new 1,4-benzodiazepin-2-one derivatives influencing the appetite of experimental animals. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2003. Vol. 37. No. 3. P. 136-138.
57. Morozov I.S., Barchukov V.G., Neznamov G.G. The effect of gidazepam on the cardiovascular system function in patients with neurotic reactions and in healthy subjects under aggravated conditions. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaia Farmakologiya.* 1998. Vol. 61(1). P. 30-32.
58. Ковальчук Л.І. Анксиолітична терапія при хронічній ішемії мозку: клінічні аспекти застосування гідазепаму. *Журнал неврології та психіатрії.* 2018. № 2. С. 35-38.
59. Mavrodii V.M. Навіщо дбати про душевну рівновагу кардіологічних пацієнтів? *Гипертензия.* 2023. Vol. 16(1-2). P. 27-35.
60. Жусупова А.С., Таутанова Р.С., Калиниченко З.К., Смагул Н.Б. Опыт применения дневных анксиолитиков в терапевтической практике тревожных состояний у пациентов с неврологическими расстройствами. *Медицина (Алматы).* 2019. № 5. С. 32-39.
61. Шевченко Л.Г. Особливості застосування анксиолітиків у дитячій неврології. *Педіатрія, неврологія та психіатрія.* 2017. Т. 3(65). С. 17-21.
62. Гризодуб А.І., Остапчук А.М. Застосування гідазепаму в комплексному лікуванні тривожних розладів у дітей. *Актуальні проблеми дитячої психоневрології.* 2012. № 3. С. 22-25.
63. Семенова И.А., Шевелева В.И. Фармакотерапия пограничных психических расстройств у детей. *Український неврологічний журнал.* 2013. № 4. С. 103-107.

64. Дубровіна Н.А. Ефективність гідазепаму у лікуванні тривожних розладів у пацієнтів літнього віку. *Геронтологія і геріатрія*. 2018. Т. 2(9). С. 45-48.
65. Психогеронтологія: навчальний посібник. О.О. Костюк. К.: МАУП, 2007.
66. Burchinsky S.G. Роль та місце бензодіазепінів у фармакотерапії посттравматичного стресового розладу. *International Neurological Journal*. 2018. Vol. 4 (98). P. 68-74.
67. Tkalenko O.M. Comprehensive analysis of military physicians' knowledge of comorbid anxiety and depressive syndromes diagnostic and treatment. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2023. Vol. 4(2). P. 72-77.
68. Титаренко С.В. Оцінка ефективності гідазепаму у ветеранів бойових дій з ПТСР. Збірник наукових праць НМАПО ім. П.Л. Шулика. 2019. № 4. С. 27-31.
69. Shvets A.V., Marushchenko K.Y., Poliukhovych V.I., Pudailo M.P. Features of the information factor influence on mental health characteristics of servicemen after participation in combat actions. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2024. Vol. 5(1). P. 24-31.
70. Loganovsky K.N., Zdanevich N.A., Gresko M.V., Marazziti D., Loganovskaja T.K. Neuropsychiatric Characteristics of Antiterrorist Operation Combatants in the Donbass (Ukraine). In: *Evil, Terrorism and Psychiatry*. Cambridge University Press, 2019. P. 195-210.
71. Безносюк Ю. Чи такий страшний чорт, як його малюють? Історія одного препарату. *Аптека.ua*. 2022, 20 грудня. Режим доступу: <https://www.apтека.ua/article/655087>.
72. World Health Organization. WHO releases guidance on mental health care after trauma. *Saudi Medical Journal*. 2013. Vol. 34(9). P. 975.
73. Vasterling J.J., Brailey K. Neuropsychological findings in PTSD. *Clinical Psychology Review*. 2005. Vol. 25. No. 3. P. 463-482.
74. Коростий В.И., Кожина А.М. Анксиолитические препараты в комплексной терапии тревожных расстройств при психосоматических заболеваниях. *НейроNews*. 2012. Т. 8(43).
75. Yuryeva L.N. Anxiety: diagnostics, therapy and prevention. *NeuroNEWS. Psychoneurology and Neuropsychiatry*. 2010. Vol. 2-4(3).
76. Martin J.L.R., Sainz-Pardo M., Furukawa T.A., Martín-Sánchez E., Seoane T., Galán C. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Psychopharmacol*. 2007. Vol. 21. No. 7. P. 774-782. DOI: 10.1177/0269881107077355.
77. Baldwin D.S., Ajel K., Masdrakis V.G., Nowak M., Rafiq R. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adults and children. *Am Fam Physician*. 2015. Vol. 91. No. 9. P. 617-624.
78. Baldwin D.S., Stein D.J., Dolberg O.T., Gergel I., Li D. Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options. *Front Psychiatry*. 2020. Vol. 11. Article 595584. DOI: 10.3389/fpsy.2020.595584.
79. Ткаченко В.М. Сучасні підходи до лікування генералізованого тривожного розладу. *Архів психіатрії*. 2020.
80. Григоренко Н.Ю. Клінічне застосування гідазепаму у пацієнтів з тривожними розладами. *Український журнал психіатрії*. 2016. № 3. С. 33-38.
81. Quagliato L.A., Cosci F., Shader R.I., Silberman E.K., Starcevic V., Balon R., et al.; International Task Force on Benzodiazepines. Selective serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines in panic disorder: a meta-analysis of common side effects in acute treatment. *Journal of Psychopharmacology*. 2019. Vol. 33(11). P. 1340-1351.
82. Герасименко Л.О., Скрипніков А.М., Ісаков Р.І. Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. *Посттравматичний стресовий розлад: навч. посіб. К.: ВСВ «Медицина», 2023.*
83. Жук О.В., Карпинчик В.А. Гидазепам — новый отечественный дневной транквилизатор. *Провізор*. 2000. № 17. <https://www.provisor.com.ua/archive/2000/N17/gidazepam.php>.
84. Власюк О. Тривожні розлади: погляд клінічного фармаколога. *Health-ua.com: медичний портал*. 2023, 27 червня. Режим доступу: <https://health-ua.com/psychiatry/trivozni-rozlad/76391-trivozhn-rozlad-poglyad-klchnogo-farmakologa>.
85. Якутко Н. Оцінка споживання препаратів заспокійливої дії під час військової агресії в Україні: кваліфікаційна робота. Харків: Нац. фармац. ун-т, 2023. 42 с.
86. Психіатрія і наркологія. За ред. В.Л. Гавенка, В.С. Бітенського. Київ: Медицина, 2015. 511 с.
87. Животовська Л.В. Сучасний погляд на патогенетичні механізми формування та розвитку алкогольної залежності. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2008. Т. 8(4-1(24)). С. 201-204.
88. Mérette S.A., Kim S., Davis M.D., Shapiro A.M. Desalkylgizepam blood concentrations in 63 forensic investigation cases. *Journal of Analytical Toxicology*. 2023. Vol. 47(9). P. 858-866.
89. Сичова О.В. Використання гідазепаму у пацієнтів із залежністю від алкоголю на тлі тривожних розладів. *Журнал неврології і психіатрії*. 2019. № 5. С. 28-33.
90. Моргул О.І. Гідазепам у лікуванні постабстинентного синдрому. *Сучасна наркологія*. 2019.
91. Chuev Y. Detoxification effect of innovative treatment complex in pharmacotherapy syndrome cancellation of alcohol. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2020. Vol. 1(1-2).
92. Yanushkevich I., et al. Use of anxiolytics in military populations: A systematic review. *Military Medicine*. 2022. Vol. 187(3-4). P. e460-e467.
93. Білаш С.П. Гідазепам у лікуванні посттравматичного стресового розладу: клінічні аспекти. *Військова медицина України*. 2020. № 4. С. 31-35.
94. Карачевцев А.О. Роль транквілізаторів у психореабілітації ветеранів АТО. *Медичний вісник Півдня України*. 2021.
95. Герасименко Л.О. Розлади адаптації та реакції на стрес. *НейроNEWS*. 2022. № 9—10(137). С. 18-20. [https://neuronews.com.ua/ua/archive/2022/9-10\(137\)/pages-18-20/rozladi-adaptaciyi-ta-reakciyi-na-stres](https://neuronews.com.ua/ua/archive/2022/9-10(137)/pages-18-20/rozladi-adaptaciyi-ta-reakciyi-na-stres).

Отримано/Received 28.04.2025

Рецензовано/Revised 20.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 29.04.2025

Information about authors

T.S. Mishchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mishchenko11@ukr.net

L.P. Zabrodina, SI "P.V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMSU", Kharkiv, Ukraine

V.N. Mishchenko, MD, DSc, PhD, Head of Department of brain vascular pathology and rehabilitation, SI "P.V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMSU", Kharkiv, Ukraine; e-mail: 1976mv@ukr.net

Yu.V. Bovt, SI "P.V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMSU", Kharkiv, Ukraine

T.S. Mishchenko¹, L.P. Zabrodina², V.N. Mishchenko², Yu.V. Bovt²

¹V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

²SI "P.V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Gidazepam® IC in the practice of neurologists, psychiatrists and narcologists: current insights about mechanisms of action, clinical application and prospects

Abstract. In the conditions of a full-scale war in Ukraine, the need for drugs for the treatment of anxiety, stress and post-traumatic disorders has significantly increased. Gidazepam® IC, a Ukrainian drug from the benzodiazepine group created in the 1980s, occupies an important place among modern anxiolytics due to the combination of rapid action, moderate sedation, favorable safety profile and low risk of addiction. Its action is realized through three main mechanisms: GABAergic (binding to the benzodiazepine site with preferential activation of $\alpha 2$ subunits), TSPO-dependent (neurosteroidogenesis, neuroprotection, anti-inflammatory effect) and vegetostabilizing (normalization of heart rate, pressure, sensitivity). As a prodrug, Gidazepam® IC is activated in the liver, has a longer effect and does not cause euphoria, which reduces the risk of abuse. It is effective in generalized anxiety, post-traumatic stress disorder, panic attacks, insomnia, somatoform and mild cognitive disorders. Experimental studies indicate its neuroprotective properties: increased BDNF, decreased IL-1 β and TNF- α , positive effects on serotonin, dopamine and noradrenaline. In animals, preservation and even improvement of cognitive functions have been shown, un-

like classical benzodiazepines. In the clinic, the drug demonstrates a rapid effect (30–60 min), good tolerability, and no cognitive suppression. This is particularly important in conditions of chronic stress, combat operations and psycho-emotional overload. Geriatric and, limitedly, pediatric experience also confirms its safety. In narcology, it is used for withdrawal syndrome, reduces anxiety, tremor, sleep disorders, stabilizes psycho-emotional state and improves compliance. Despite the WHO restrictions, Gidazepam® IC is effectively used as a symptomatic agent for post-traumatic stress disorder, especially in combination with psychotherapy. The widespread use of the drug by military doctors, in volunteer battalions and in the rehabilitation of veterans confirms its clinical effectiveness. Due to its properties, Gidazepam® IC is a reliable agent for emergency anxiety therapy, particularly in emergency conditions. Its neuroprotective, mood-stabilizing and vegetostabilizing action makes the drug a universal tool in military, neurological, psychiatric and narcological practice.

Keywords: Gidazepam® IC; prodrugs; benzodiazepines; GABAergic system; anxiety disorders; comprehensive treatment

УДК 616.831-005.1-053.81]-02-092

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1176>

Шкробот С.І., Бударна О.Ю., Дуве Х.В., Ткачук Н.І.

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

Інсульт у молодих: етіопатогенетичні механізми (бібліосемантичний аналіз). Клінічний випадок із власної практики

Резюме. В огляді літератури показано, що ішемічний інсульт в осіб молодого віку становить 10–15 % серед усіх вікових груп. Серед етіологічних факторів ризику найбільш важливе місце займають артеріальна гіпертензія, аномалії розвитку судин, генетично зумовлені фактори — при патології серця (порушення ритму і провідності, відкрите овальне вікно), нирок. Наприклад, щорічний приріст ішемічного інсульту в осіб молодого віку відмічається за рахунок дисекції екстракраніальних артерій (на 2,4 в розрахунку на 100 тис. населення). Важливу роль відіграють антифосфоліпідний синдром, кардіальна емболія в результаті тромботичних уражень клапанів серця, гострого інфаркту міокарда, вади міжшлуночкової або міжпередсердної перегородки, васкуліти, зумовлені різними інфекційними та системними захворюваннями, хвороба мойя-мойя, мітохондріальні енцефалопатії, гіпергомоцистемія, вроджена патологія магістральних артерій голови і шиї (подовження, перегин, петлеутворення). Виокремлено фактори ризику, зокрема, наявність мігрені з ауру, вживання естрогенвмісних оральних контрацептивів, тютюнокуріння, вживання алкоголю у великих кількостях та наркотиків. Описані основні протромботичні стани, що асоціюються з розвитком ішемічного інсульту в осіб молодого віку, — вагітність та післяпологовий період, перенесений COVID-19, онкопатологія. Таким чином, визначено багатофакторність розвитку інсульту в осіб молодого віку. Висвітлено питання діагностики з використанням інструментальних і лабораторних досліджень. Описаний клінічний випадок атеротромботичного ішемічного інсульту у пацієнта молодого віку з власної практики.

Ключові слова: ішемічний інсульт; пацієнти молодого віку; ангіопатія; коагулопатія; дисекція церебральних судин; гіпергомоцистемія

Вступ

Інсульт є однією з найпоширеніших причин захворюваності та смертності у світі [3, 11, 24]. За оцінкою ВООЗ, щорічно діагностується понад 11 мільйонів випадків ішемічного інсульту (ІІ) [4, 10, 21]. Поширеність інсульту залежить від географічного регіону, статі, віку та раси. Раніше вважалося, що інсульт здебільшого вражає людей літнього віку, проте дослідження останніх років свідчать, що від 10 до 15 % усіх випадків інсульту припадає на молодих пацієнтів [1, 11, 18]. Таким чином, щороку приблизно

2 мільйони підлітків і молодих дорослих у всьому світі переносять ІІ [7, 23].

Крім того, згідно з останніми епідеміологічними дослідженнями, з 1980-х років захворюваність на ІІ серед молодих людей зросла, тоді як серед літніх — знизилася [14, 21]. За даними деяких авторів, відзначається щорічний приріст частоти інсультів у молодому віці за рахунок дисекції екстракраніальних артерій у середньому на 2,4 з розрахунку на 100 тис. населення [30]. Усе це викликає занепокоєння щодо соціально-економічних наслідків, оскільки інсульт вражає категорію молодих

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

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

Для кореспонденції: Шкробот Світлана Іванівна, докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри неврології, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: shkrobotsi@gmail.com

For correspondence: Svitlana Shkrobot, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli sq., 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: shkrobotsi@gmail.com

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

працездатних людей у найпродуктивніші роки їхнього життя, призводить до глибокої тривалої інвалідизації та значних витрат на охорону здоров'я [7, 10].

Важливе питання полягає в тому, як визначається група молодих пацієнтів з інсультом і які її вікові межі. Більшість дослідників використовують вікову межу в 45 років, хоча деякі автори встановлюють її на рівні 49 років. Ця вікова межа визначена умовно, зважаючи на суттєві відмінності у причинах та факторах ризику II між молодшими та старшими пацієнтами [5, 11, 22].

Встановлено, що частота інсульту збільшується з віком, досягаючи піку у віковій групі 45–49 років, найнижчі її показники — у пацієнтів молодше за 35 років [3, 14]. Частота випадків інсульту також відрізняється залежно від географії. У країнах, що розвиваються, вона вища, ніж у промислово розвинених країнах [8]. Щодо гендерних відмінностей, загальна частота інсульту є вищою у чоловіків, хоча деякі дослідження показують, що до 30 років II частіше зустрічається у жінок. Водночас чоловіки мають вищий рівень смертності та підвищений ризик повторних судинних подій [12, 13, 15].

Актуальність і складність проблеми II у молодих людей зумовлені недостатнім вивченням питання, складністю медичних і діагностичних аспектів, відмінністю інсультів від таких у старших вікових групах [17].

Фактори ризику

Традиційні серцево-судинні фактори ризику, як-от артеріальна гіпертензія, діабет і дисліпідемія, вважаються важливими для пацієнтів всіх вікових груп. Проте їх поширеність серед молоді значно зросла за останні 10 років [4, 20]. Дослідження вказують, що найбільш поширеними факторами ризику серед молодих пацієнтів з інсультом є: куріння (56 %), недостатня фізична активність (48 %), гіпертонія (47 %) і дисліпідемія (35 %). Для порівняння, у літніх людей найбільш поширеними факторами ризику залишаються гіпертонія, цукровий діабет і серцеві захворювання, як-от фібриляція передсердь [4, 5, 31, 32, 34].

Тривожною є тенденція до ожиріння, зниження рівня фізичної активності, зростання кількості курців і поширеність епізодичного вживання великих доз алкоголю серед підлітків і молодих дорослих, оскільки всі ці фактори пов'язані з підвищеним ризиком II [6, 18].

Вживання наркотиків — ще один важливий фактор ризику інсульту. Приблизно 5 % населення віком 15–64 роки вживає нелегальні або рекреаційні наркотики мінімум раз на рік [5, 19]. До речовин, що можуть спровокувати розвиток II, належать кокаїн, амфетамін, канабіс та опіоїди [12]. Їх негативний вплив зумовлений як прямою дією на серцево-судинну систему, так і ускладненнями, пов'язаними зі шляхом введення (емболія або ендокардит при парентеральному застосуванні) [14]. Серед основних наслідків прямої дії наркотичних середників на серцево-судинну систему виокремлюють кардіоміопатії, аритмії, ортостатичну гіпотензію, вазоконстрикцію, агрегацію тромбоцитів, прискорений ате-

росклероз і васкуліт [16, 22, 25]. Існують дані про те, що вживання канабісу, можливо, має зв'язок із синдромом зворотної церебральної вазоконстрикції та гіперплазією інтими судин [8].

У молодих пацієнтів з II жіночої статі окремі фактори ризику є унікальними [19, 20, 24]. До них належать: вагітність, мігрень з аурою, вживання гормональних контрацептивів, що містять естроген.

Вагітність і післяпологовий період, як протромботичні стани, також пов'язані з підвищеним ризиком ішемічних подій [23, 25]. Інсульт під час вагітності зустрічається рідко, за даними різних досліджень, від 10 до 65 на 100 000 вагітностей [5, 19]. Найвищий ризик II спостерігається в третьому триместрі та протягом 6 тижнів після пологів [20]. До причин ішемічного інсульту у вагітних належать перипартальна кардіоміопатія, гіперкоагуляція, що супроводжує вагітність, післяпологова церебральна ангіопатія (синдром зворотної церебральної вазоконстрикції), емболія навколоплідними водами або трофобластична емболія через хоріокарциному [3, 21]. Артеріальна гіпертензія вагітних (пreeклампсія, eklampсія) значно підвищує ризик II, внутрішньомозкового крововиливу та церебрального венозного тромбозу [24].

Мігрень з аурою більш поширена серед молодих жінок, ніж чоловіків. Ризик інсульту значно зростає, якщо мігрень поєднується з курінням та прийомом комбінованих оральних контрацептивів (КОК) [15, 18, 19].

Наукові факти

— Мігрень з аурою збільшує ризик ішемічного інсульту приблизно в 2 рази [4, 18].

— Поєднання мігрені з аурою, вживання КОК та куріння збільшує ризик інсульту приблизно в 9 разів порівняно з жінками, які не мають жодного з цих факторів [19, 23, 34].

— II у жінок з мігренню з аурою частіше пов'язаний з кардіоемболічними подіями, відкритим овальним вікном та тромбофіліями [7, 23, 31].

Використання естрогенвмісних КОК підвищує ризик II, особливо якщо поєднується з курінням або мігренню з аурою [23, 24]. Ризик залежить від вмісту естрогену в препараті. Контрацептиви на основі прогестерону не становлять загрози.

Злоякісні новоутворення, хіміо- та радіотерапія можуть збільшувати ризик II через різні механізми, зокрема: через безпосередню компресію судин пухлиною, пухлинну емболію, небактеріальний тромботичний ендокардит, гіперкоагуляцію та прискорений атеросклероз [8, 13]. На сьогодні немає офіційних рекомендацій щодо онкологічного скринінгу у молодих пацієнтів із першим II.

Причини II в осіб молодого віку

1. Кардіальна патологія

Кардіоемболія є причиною майже 30 % II у пацієнтів молодого віку [5, 16]. Найпоширеніші причини кардіоемболії наведені в табл. 1 [3].

Таблиця 1. Причини кардіоемболічного інсульту в осіб молодого віку

Причини емболії кардіального походження	
Рідко	Часто
Фібриляція передсердь	Вроджені кардіальні аномалії: — відкрите овальне вікно — аневризми міжпередсердної перегородки
Неревматичні ураження клапанів	Кардіоміопатії
Гострий інфаркт міокарда	Ревматичні ураження клапанів
Серцеві пухлини	Ендокардит

Хоча *фібриляція передсердь* є частою причиною інсульту у літніх людей, серед молоді вона зустрічається значно рідше [7, 31]. Через пароксизмальний характер аритмії діагностика є складною, оскільки вона потребує тривалого моніторингу, який не завжди виправданий у молодих пацієнтів без серцевої патології [4, 11, 12]. Деякі інші електрокардіографічні аномалії, пов'язані із зубцем Р, також асоціюються з підвищеним ризиком ішемічного інсульту.

Ревматична мітральна вада серця повинна розглядатися як потенційна причина ІІ у молодих пацієнтів [9]. Її поширеність вища у менш індустріалізованих регіонах. Кардіоміопатія є відносно рідкісною патологією, проте її також варто враховувати [18]. Дилатаційна кардіоміопатія може розвиватися внаслідок надмірного вживання алкоголю і часто зустрічається у молодих людей. ВІЛ-асоційована кардіоміопатія теж є одним з етіологічних факторів ІІ [32]. У таких випадках ехокардіографія допомагає визначити джерело емболії. Ехокардіографія також допомагає виявити пухлину серця, що може стати джерелом емболів, наприклад:

— *міксому передсердя* — найпоширеніша доброякісна пухлина серця, яка зазвичай є асимптомною та виявляється лише після ІІ [6];

— *папілярна фіброеластома* — інша рідкісна пухлина, яка може спричинити емболізацію [3, 17].

ІІ також може бути ускладненням інфекційного або тромботичного небактерійного ендокардиту [13]. Інфекційний ендокардит слід підозрювати у пацієнтів, які вживають наркотики внутрішньовенно.

Тромбоз, спричинений гострим інфарктом міокарда або застійною серцевою недостатністю, рідко є причиною ішемічного інсульту у молодих людей [14, 19].

Відкрите овальне вікно (ВОВ) — це поширена вроджена аномалія, яка зустрічається у понад 20 % населення. У пацієнтів віком до 50 років із інсультом його поширеність ще вища — до 50 % [5, 11]. Проте роль ВОВ як причини інсульту залишається предметом дискусій.

ВОВ саме по собі не є єдиною причиною інсульту — потрібні додаткові фактори, які сприяють парадоксальній емболії, зокрема: аневризма міжпередсердної перегородки, шунтування справа наліво в стані спокою, великий розмір шунта [12, 17].

Крім того, мають бути наявні додаткові фактори ризику венозного тромбозу: тривала іммобілізація, довготривалі перельоти або подорожі, варикозне розширення вен, травми, протромботичні стани [10, 18].

Щоб визначити, чи було ВОВ основним механізмом інсульту у конкретного пацієнта, використовується оцінка RoPE (Risk of Paradoxical Embolism) [5]. Шкала RoPE має діапазон від 0 до 10 балів:

— високий бал свідчить про високу ймовірність того, що ВОВ є основною причиною інсульту;

— низький бал вказує на те, що ВОВ, ймовірно, є лише випадковою знахідкою (малоймовірно, що воно спричинило інсульт) [4, 11, 26].

Крім того, оцінка за RoPE може передбачити ризик повторного інсульту. Пацієнт із високим балом за RoPE — це молодий пацієнт без значних серцево-судинних факторів ризику, а отже, ризик повторного інсульту в короткостроковій перспективі є дуже низьким (табл. 2) [5].

Таблиця 2. Шкала RoPE

Відомості про пацієнта	Бал
Кіркова локалізація ішемії	1
Відсутність гіпертензії	1
Відсутність діабету	1
Відсутність попереднього інсульту або TIA	1
Відсутність шкідливих звичок (куріння)	1
<i>Вік</i>	
18–29	5
30–39	4
40–49	3
50–59	2
60–69	1
70	0

2. Неатеросклеротичні, незапальні ангіопатії

Дисекція шийних і церебральних артерій є причиною ІІ у молодих пацієнтів у 20 % випадків, частіше розвивається у чоловіків (52–69 %) [11, 16].

Дисекція являє собою спонтанне розшарування артеріальної стінки в результаті проникнення в неї крові з артеріального русла через розрив інтими екстра- або інтракраніальних артерій (інтрамуральний крововилив) [3, 30]. Цей крововилив пролабує в просвіт артерії і призводить до її стенозу, а інколи й оклюзії. Останнє зумовлює погіршення мозкового кровообігу. Розшарування в бік зовнішньої оболонки судинної стінки (адвентиції) викликає аневризматичне розширення артерії, яке може спричинити субарахноїдальний крововилив [5, 15].

Дисекція може розвиватися як у каротидній, так і у вертебробазиллярній системі і залучати як інтракраніальні, так і екстракраніальні відділи. Ізольована інтракраніальна дисекція найчастіше локалізується в середній мозковій артерії, рідше — у задній. Інколи

відмічають поєднання дисекції в каротидній і вертебро-базиллярній системах [7, 30].

Основна причина дисекції — дисплазія артеріальної стінки. Схильність до дисекції підвищують такі фактори, як артеріальна гіпертензія, перенесена інфекція, мігрень [7, 11, 19]. Дисекція може виникати спонтанно (60 % випадків) або після травматичних подій. Провокуючими факторами можуть бути різкі рухи голови, травма голови або шиї (мінно-вибухові поранення під час війни, автомобільні аварії, спортивні травми, мануальна терапія). До провокуючих факторів також відносять вживання алкоголю, наркотиків, застосування контрацептивів, розвиток інфекцій [12, 34]. Патологічно внаслідок надризу інтими судини виникає внутрішньостінковий крововилив, який поширюється вздовж поздовжньої осі артерії [7, 20].

Гематома може розташовуватися в різних шарах судинної стінки:

1. Субінтимальна дисекція — між інтимою та медією — викликає звуження просвіту артерії, що може призвести до стенозу або повної оклюзії.

2. Субадвентиціальна дисекція — між медією та адвентицією — створює псевдоаневризму, що може стиснути прилеглі структури (наприклад, симпатичні нерви чи під'язиковий нерв).

У місці дисекції часто формується тромб, який нерідко прикріплений до інтими, що робить його схильним до дистальної емболізації [9].

У діагностиці дисекцій провідну роль відіграють церебральна ангіографія, комп'ютерно-томографічна ангіографія [14]. Результати ангіографії залежать від строків проведення дослідження, оскільки дисекція має динамічний перебіг, включаючи формування гематоми, а потім її організацію з частковим або повним відновленням кровопостачання. Типовою ангіографічною ознакою дисекції в гострий період є протяжний нерівномірний стеноз артерії [7, 30]. Інколи реєструється подвійний просвіт судин. Магнітно-резонансна томографія діагностує гематому в стінці артерії, збільшення діаметра артерії [16].

Нерідко причиною II у молодому віці може бути хвороба мойя-мойя — хронічна незапальна оклюзивна інтракраніальна васкулопатія нез'ясованої етіології [2, 5, 18]. Вона характеризується поступовим збільшенням вираженості двобічної оклюзії внутрішньої сонної артерії (BCA). У результаті цього розвивається багато колатеральних судин на основі головного мозку, а також на його конвексальній поверхні [28, 33]. Стінки цих судин тонкі, що може стати причиною крововиливів. У 7 % випадків захворювання має генетичний характер [7]. Хвороба мойя-мойя може бути причиною як ішемічного, так і геморагічного інсульту, II часто рецидивують [11, 13]. Інфаркти головного мозку найчастіше локалізуються в місцях суміжного кровопостачання. Інколи II розвиваються на фоні системного зниження артеріального тиску в умовах стенозування або тромбозу BCA [7, 22].

У діагностиці хвороби мойя-мойя провідну роль відіграє церебральна ангіографія. Критерій — стеноз BCA

в ділянці біфуркації з поширенням на передню і середню мозкову артерію [16].

Фібромускулярна дисплазія (ФМД) — ідіопатичне, сегментарне захворювання судинної стінки неатеросклеротичного і незапального генезу, яке призводить до стенозу артерій малого і середнього калібру [5, 28]. На основі картини стенозу розрізняють дисплазію мульти- та монофокальну. У пацієнтів з ФМД уражаються ниркові артерії з розвитком артеріальної гіпертензії, а також сонні, хребтові та внутрішньочерепні артерії, що призводить до виникнення повторних II [5, 33]. Типовою нейровізуалізаційною ознакою захворювання при проведенні КТ- або МРТ-ангіографії є симптом «нитки з намистинами», рідше — симптом «перев'язування ниткою» [4].

Синдром задньої зворотної енцефалопатії (англ. PRES) — це нейротоксичний стан, що виникає у відповідь на нездатність системи заднього циркуляторного басейну реагувати на різкі зміни артеріального тиску [5, 16]. Гіперперфузія призводить до порушення проникності гематоенцефалічного бар'єра, що спричиняє розвиток вазогенного набряку, найчастіше в тім'яно-потиличних ділянках обабіч [8].

Синдром найчастіше зустрічається у віці близько 42 років, переважно у жінок [15, 21]. Серед можливих тригерів — різке підвищення артеріального тиску, прийом вазоконстрикторних препаратів, мігрень та післяпологовий період [19, 21]. Нейроваскулярна візуалізація виявляє типові зміни вазоконстрикції з множинними сегментарними звуженнями. Захворювання може спричинити розвиток як II, так і внутрішньомозкового крововиливу, причому нерідко пацієнти мають поєднання обох типів інсульту [23].

3. Запальні ангіопатії

Термін «васкуліт» об'єднує групу захворювань, що характеризуються запаленням стінок кровоносних судин. Це запалення може супроводжуватися некрозом різного ступеня вираженості, що призводить до стенозу, оклюзії або аневризматичного розширення [9, 12, 27]. Васкуліт може уражати як артерії, так і вени незалежно від їх розміру [17]. Васкуліти поділяють:

- 1) на первинні;

- 2) вторинні, спричинені: а) системними захворюваннями; б) інфекційними хворобами.

Первинний ангіїт центральної нервової системи (PACNS) зазвичай уражає дрібні судини (прекапілярні артеріоли) [4, 7]. Етіологія PACNS невідома, проте встановлено, що він часто асоційований з лімфомою Ходжкіна, лейкомією, первинною внутрішньомозковою лімфомою, ВІЛ-інфекцією, інфекцією вірусу *varicella zoster* [4, 15, 32]. Діагностику первинного ангіїту ускладнює багатовогнищевість ураження ЦНС (як головного, так і спинного мозку), відсутність патологічних змін з боку інших органів і систем, рецидивуючий перебіг захворювання, відсутність системних проявів (гарячка, слабкість, втрата апетиту, схуднення) та маркерів запалення при лабораторному обстеженні (СРБ, ШОЕ) [13].

Вторинні (системні) васкуліти. Центральна нервова система може вражатись при багатьох системних васкулітах. Найбільш поширені з них наведені в табл. 3 [27].

Таким чином, якщо у пацієнта молодого віку з П спостерігаються ознаки системного захворювання (гарячка, втрата ваги, дерматологічні прояви (висип, *livedo reticularis*), ураження суглобів, порушення функції нирок) на фоні лабораторно підтверджених ознак запального процесу (підвищення рівня СРБ та ШОЕ, анемія, тромбоцитопенія, знижений рівень комплементу, підвищений вміст білка та лімфоцитарний плеоцитоз у лікворі), слід запідозрити системний васкуліт [5, 12, 26]. У таких випадках важливими лабораторними тестами для виявлення автоімунного або системного захворювання, яке могло стати основною причиною ішемічного інсульту, є визначення:

- антитіл до цитоплазми нейтрофілів (ANCA);
- антитіл до двоспиральної ДНК (dsDNA) [10, 12, 33].

Причиною П у молодих людей можуть бути вторинні васкуліти, зумовлені різними інфекційними захворюваннями: сифіліс, туберкульоз, герпетична інфекція, вітряна віспа, нейробореліоз, коронавірус. У діагностиці найбільше значення мають серологічні дослідження, зокрема ДНК вірусного збудника за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, та ангіографія [9].

У контексті пандемії COVID-19 важливо враховувати зв'язок інфекції з підвищеним тромботичним ризиком. Тромбози є поширеним ускладненням у пацієнтів із COVID-19, тому ризик П у таких осіб має братися до уваги [16, 33].

4. Гематологічні захворювання

Чимала частка гематологічної патології підвищує ризик П через збільшену в'язкість крові, що погіршує реологію та мікроциркуляцію, або через гіперкоагу-

ляцію, що сприяє тромбоутворенню [5, 13, 26, 28]. Окремо ці фактори не є причиною інсульту, проте їх поєднання може призвести до тромбоемболічних ускладнень [7].

До захворювань, що збільшують в'язкість крові, належать: *лейкемія, внутрішньосудинна лімфома, серпоподібно-клітинна анемія, еритроцитоз, справжня поліцитемія, макроглобулінемія Вальденстрема, паранпротеїнемія, сфероцитоз.*

У групу тромбофілій (захворювань, що характеризуються порушенням згортання крові з тенденцією до гіперкоагуляції та тромбоутворення), які підвищують ризик ішемічного інсульту, включені: *антифосфоліпідний синдром (АФС), мутація гена протромбіну G20210A, мутація фактора V Лейдена, дефіцит протеїнів C і S, дефіцит антитромбіну III.*

Антифосфоліпідний синдром — автоімунне гематологічне захворювання, основними клінічними проявами якого є артеріальні і венозні тромбози різної локалізації, імунологічним маркером патології є антифосфоліпідні антитіла. Найчастіше діагностується у віці 30–40 років, молоді жінки хворіють в 5 разів частіше за чоловіків. 10–20 % пацієнтів молодого віку, які перенесли інсульт, мають АФС [7, 11, 26].

Виділяють первинний АФС, який не поєднується з будь-якими автоімунними захворюваннями, і вторинний — розвивається при СЧВ [13].

Ішемічні порушення мозкового кровообігу є визначним ускладненням АФС, проявляються інсультами і транзиторними ішемічними атаками [7, 13]. Вони мають низку особливостей: частіше виникають у жінок, переважно уражаються інтрацеребральні артерії; відмічають порівняно задовільне неврологічне регресування симптомів, можливість рецидивів за відсутності вторинної профілактики антикоагулянтами й ацетил-

Таблиця 3. Системні васкуліти, що супроводжуються ураженням ЦНС

Васкуліт з ураженням судин великого калібру	<i>Хвороба Такаюсу</i> — хронічний гранулематозний васкуліт, що вражає артерії великого калібру, особливо аорту та її основні гілки. <i>Хвороба Хортон</i> (<i>гігантоклітинний артеріт</i>) — гранулематозний васкуліт артерій великого та середнього калібру автоімунної природи, що вражає аорту та/або її основні гілки, особливо відгалуження сонної та хребтової артерій
Васкуліт з ураженням судин середнього калібру	<i>Вузликовий періартеріт</i> — некротизуючий васкуліт артерій середнього калібру, що може спричиняти ішемію органів. <i>Хвороба Кавасаки</i> — васкуліт, що найчастіше вражає дітей і може призводити до анеризму коронарних артерій
Васкуліт з ураженням судин малого калібру ANCA-позитивний	<i>Еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (синдром Черджа — Стросса)</i> — рідкісний еозинофільний васкуліт, що супроводжується астмою та ураженням легень і інших органів. <i>Гранулематоз з поліангіїтом (гранулематоз Вегенера)</i> — некротизуючий гранулематозний васкуліт, що уражає дихальні шляхи та нирки. <i>Мікроскопічний поліангіїт</i> — негранулематозний васкуліт судин дрібного калібру, що часто призводить до ураження нирок і легень
Васкуліт, асоційований із захворюваннями сполучної тканини	<i>Системний червоний вовчак (СЧВ)</i> може спричиняти васкуліт у межах системного запального процесу. <i>Ревматоїдний артрит</i> у тяжких випадках може призводити до васкуліту з ураженням багатьох органів. <i>Хвороба Бехчета</i> — мультисистемний васкуліт, що характеризується рецидивними виразками ротової порожнини та статевих органів, увеїтом і неврологічними порушеннями

саліциловою кислотою [11, 14, 21]. Кардіогенні емболії виникають значно рідше.

Іншими проявами АФС є повторні інсульти, деменція, ураження клапанів серця і нирок [18]. Профілактика порушень мозкового кровообігу при АФС включає постійне застосування антикоагулянтів та антиагрегантів [12].

Мутація фактора V Лейдена — найпоширеніша спадкова венозна тромбофілія, особливо серед людей європейського походження, 3–6 % осіб європейської раси мають хоча б одну копію цієї мутації [1, 3, 4]. В основі патології лежить точкова мутація, що робить фактор V стійким до дії протеїну С, внаслідок чого зростає рівень тромбіну та ризик тромбоемболій [3, 19]. Захворювання підвищує ризик венозного тромбозу і може бути фактором ризику II у молодих людей.

Мутація гена протромбіну G20210A призводить до підвищеного рівня протромбіну, що сприяє утворенню тромбів [33]. Цей стан пов'язаний із церебральним венозним тромбозом, особливо за наявності додаткових факторів ризику, як-от вживання оральних контрацептивів [23, 26]. Асоціюється з ішемічним інсультом у віковій групі 15–42 років, проте не у пацієнтів старше 42 років.

Дефіцити протеїну С, протеїну S та антитромбіну III сприяють надмірному згортанню крові, оскільки обидва протеїни відповідають за інактивацію факторів згортання крові, а антитромбін III є природним антикоагулянтом, який запобігає утворенню тромбів [6, 14]. Патологія може бути як вродженою, так і набутою (через вагітність, інфекції, хвороби печінки, ДВЗ-синдром, прийом метотрексату або циклофосфаміду).

5. Генетичні захворювання

Родинна історія інсультів у молодому віці має викликати підозру щодо генетичної причини захворювання [6, 12].

CADASIL (церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами та лейкоенцефалопатією) — рідкісне, проте недооцінене захворювання, спричинене мутаціями в гені NOTCH3, який кодує рецептор Notch3, критично важливий для функціонування гладком'язових клітин судин [4, 15, 23]. Мутації в цьому гені призводять до накопичення аномального білка в стінках дрібних артерій, особливо в головному мозку, розвивається дисфункція гладком'язових клітин, порушення їхньої життєздатності та поступова дегенерація [5].

У пацієнтів з CADASIL утворюється виражений фіброз та потовщення стінок дрібних церебральних артерій, а також стійкий спазм уражених судин [10]. Сукупна дія цих факторів призводить до хронічної ішемії паренхіми мозку з переважним ураженням підкіркових ядер та білої речовини півкуль головного мозку (лейкоенцефалопатії, субкортикальні інфаркти) [14, 18].

Захворювання частіше проявляється у віці 40–50 років, у віці 20–30 років у таких пацієнтів може розвиватися мігрень з аурою. При нейровізуалізації діагностують лейкоареоз і субкортикальні інфаркти [31, 33].

Відмінністю від хвороби Бінсвангера є відсутність артеріальної гіпертензії, що викликає активацію в нервовій та імунній системі, призводить до їх функціонального виснаження [3].

CARASIL (церебральна автосомно-рецесивна артеріопатія) — рідкісне захворювання, майже виключно в японців. Викликається мутацією гена HTRA1 [7].

Синдром MELAS (*мітохондріальна енцефалопатія, лактатацидоз та інсультподібні епізоди*) може бути причиною II в осіб молодого віку. Патологія належить до мітохондріальних захворювань, причиною є різноманітні мутації мітохондріальної ДНК, у результаті чого порушуються процеси окисного фосфорилювання в головному мозку, що призводить до вазогенного набряку, ішемії мозку, мітохондріальної ангіопатії в артеріях середнього та малого калібру [12, 14, 25]. Основною рисою інсультподібних епізодів є «задня» локалізація зон ураження головного мозку — тім'яно-скронево-потиличні ділянки, частіше ліворуч [18]. Клінічно відмічають геміанопсію, сенсорну афазію, акалькулію, аграфію, атаксію, зорово-просторову агнозію, порушення свідомості.

Гіпергомоцистемія — переважно спадкове автосомно-рецесивне захворювання, при якому підвищується рівень гомоцистеїну в крові [7, 12, 16]. Іншими причинами патологічного стану можуть бути ниркова недостатність, недостатність вітамінів, дієта з надлишком метіоніну. Схильність до гіпергомоцистемії мають курці, особи, які вживають надмірну кількість кави, алкоголю [34]. Підвищений рівень гомоцистеїну у крові спричиняє порушення синтезу й обміну оксиду азоту, розвиток системної ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу [2]. Відбувається активація агрегації тромбоцитів, внаслідок зниження активності гепарину, тромбомодуліну та підвищення активності тромбоксану A2 розвивається гіперкоагуляція зі схильністю до тромбозів [4, 19]. Патологія є одним із вагомих факторів ризику серцево-судинних, цереброваскулярних і нейродегенеративних захворювань, у розвитку яких провідну роль відіграє оксидативний стрес. Термін «гіпергомоцистемія» використовують при рівні гомоцистеїну > 15 ммоль/л. Рівень 16–30 ммоль/л відповідає легкому ступеню, 31–100 ммоль/л — помірному, а > 100 — тяжкій формі гіпергомоцистемії [5, 12, 18].

Хвороба Фабрі — Андерсена — рідкісне генетично детерміноване захворювання із X-зчепленим типом успадкування, лізосомальна хвороба накопичення [16, 33]. Викликається мутаціями в гені GLA, що призводять до недостатньої активності α -галактозидази A (α -GAL A) та прогресивного накопичення гліко-сфінголіпідів і глоботріаосильсфінгозину (Lyso-Gb3) у лізосомах клітин усього організму, включаючи клітини судинного ендотелію, гладких м'язів та кардіоміоцити [4, 6, 13].

II при хворобі Фабрі — Андерсена може розвиватись за різними патогенетичними сценаріями. Лакунарний інфаркт виникає внаслідок церебральної васкулопатії, яка є результатом накопичення Gb3 в ендотелії дрібних судин мозку [18]. Стінка артерій втрачає свою еластич-

ність, просвіт її звужується — таким чином формуються прогресуючий судинний фіброз та оклюзія. Причиною кардіоемболічного інсульту у пацієнтів з хворобою Фабрі є фібриляція передсердь, що розвивається внаслідок гіпертрофії лівого шлуночка [13, 31]. Окрім цього, хвороба Фабрі асоційована з гіперкоагуляцією, яка є наслідком ендотеліальної дисфункції та підвищеної агрегації тромбоцитів [6].

6. Вроджені патологічні звивистості ВСА або судин вертебрально-базиллярного басейну

Патологія відіграє значну роль у розвитку ІІ в осіб молодого віку, зокрема дітей, виступає етіологічним фактором у 15 % випадків від загальної частоти інсультів [18].

7. Криптогенний інсульт

Незважаючи на всі діагностичні досягнення, у близько 20 % випадків причина ІІ в осіб молодого віку залишається невстановленою [7, 10, 33].

Проблема ІІ у молодих пацієнтів дедалі набуває актуальності в аспекті громадського здоров'я, оскільки його частота зростає, а наслідки є стійкими та економічно витратними. Причини інсульту в осіб молодого віку можуть бути різноманітними, включаючи рідкісні генетичні захворювання, проте в багатьох випадках вони так і залишаються невстановленими.

Таким чином, детальне вивчення етіологічних факторів та патогенетичних механізмів розвитку ІІ у пацієнтів молодого віку з метою розробки стратегії первинної та вторинної профілактики мозкової катастрофи повинно стати пріоритетом у світовій медичній спільноті.

Клінічний випадок із власної практики

Пацієнтка П., 2000 р.н., надійшла у судинне відділення КНП «ТОКПЛ» ТОР за направленням невролога 18.11.2024 зі скаргами на випадіння правих половин полів зору, затерпання в правих кінцівках, більш виражене в кисті та стопі.

Захворіла гостро 15.11.2024, коли відмітила порушення зору та затерпання в правих кінцівках. Зафіксовано АТ 160/100 мм рт.ст., прийняла каптопрес, стан не поліпшувався. 18.11.2024 хвора звернулася до невролога та одразу була скерована на КТ головного мозку. Результати КТ: у дистально-медіальній частині лівої потиличної частки відмічається порушення диференціювання мозкової речовини, розмірами $27 \times 17 \times 22$ мм, щільністю до +31 НУ. У дистальній частині лівої потиличної частки відмічається одиничне енцефаломаліяційне вогнище розмірами $14 \times 9 \times 11$ мм, щільністю до +18 НУ. Висновок: КТ-ознаки ГМІ за ішемічним типом в басейні лівої ЗМА (ділянка OL). ASPECTS 10, pc-ASPECTS 9. Енцефаломаліяційне вогнище дистальної частини лівої потиличної частки. Хронічний одонтогенний гайморит. Слизова кіста правого максиллярного синуса.

З анамнезу життя: туберкульоз, гепатит, венеричні захворювання заперечує. Алергологічний та спадковий анамнез не обтяжений. Шкідливих звичок не має. Перебувала під спостереженням у гінеколога з приводу

гіперпролактинемії. В анамнезі — вроджений дефект міжшлункової перегородки, який самостійно заклався у 18-річному віці.

На момент надходження лікуючим лікарем при огляді не виявлено жодних відхилень у соматичному статусі.

Неврологічний статус при надходженні: притомна, контактна, орієнтована, критична. Інструкції виконує. Правобічна гомонімна геміанопсія. Тригемінальні та окципітальні точки не болючі. Очні щілини D = S, зіниці D = S, фотореакції збережені. Рухи очних яблук у повному обсязі. Диплопія (—), ністагм (—). Асиметрія н/г складки справа. Язик по середній лінії. Плотковий рефлекс збережений двобічно. Ковтає. М'язова сила в кінцівках — 5 б., тонус збережений. Сухожилкові та періостальні рефлекс D ≥ S, середньої жвавості, с-м Бабінського позитивний справа. Правобічна гемігіпестезія. Координаторні проби виконує чітко. У позі Ромберга — похитування. Менінгеальні знаки відсутні. Тяжкість стану за шкалою NIHSS — 4 б. (легкий інсульт), за шкалою Ренкіна — 2 б.

Проведені обстеження:

1. Загальноклінічні аналізи (ЗАК, БАК, ЗАС 18.11.2024): показники в межах референтних значень.
2. Реакція мікропреципітації (02.12.2024): негативна.
3. Глікемічний профіль, ліпідограма, коагулограма (19.11.2024): відхилень не виявлено.
4. Cito test HIV 1/2, HBsAg, D-димер, тропонін I (18.11.2024): негативні.
5. Ревматоїдна панель (20.11.2024): С-реактивний білок < 6 мг/л, ревматоїдний фактор < 12 МО/мл, антистрептолізин-О < 200 МО/мл.
6. Імунологічна панель (04.12.2024): антинуклеарні антитіла (ANA) 0,23 — негативно.
7. Гормональна панель (20.11.2024): ТТГ 0,651 мМО/мл, пролактин 651 мМО/мл (незначна гіперпролактинемія).
8. Аналіз крові на антифосфоліпідний синдром (20.11.2024): IgM до фосфоліпідів — 5,030, IgG до фосфоліпідів — 3,050, IgM до кардіоліпіну — 5,110, IgG до кардіоліпіну — 6,940, β-2-глікопротеїд I, IgG — < 2, β-2-глікопротеїд I, IgM — 4,17, вовчаковий антикоагулянт, скринінговий тест — 33, вовчаковий антикоагулянт, підтверджуючий тест — 31,8, LA-AUTO — 1,04 (показники в межах референтних значень).
9. Аналіз крові на TORCH IgG, IgM без краснухи (20.11.2024): показники в межах референтних значень.
10. Аналіз крові на лайм-бореліоз (20.11.2024): борелія IgG імуноблот — не виявлено, борелія IgM імуноблот — не виявлено.
11. Аналіз генів, асоційованих з тромбофілією, за допомогою ПЛР (21.11.2024): алель 148Т гена фактора І згортання крові (фібриногену) в гетерозиготному стані; алель 103Т гена фібринстабілізуючого фактора в гетерозиготному стані; алель 4G гена інгібітора активатора плазміногену-1 в гомозиготному стані; алель 807Т гена тромбоцитарного рецептора колагену в гетерозиготному стані. Висновок: за даними молекулярно-генетичного аналізу, ризик генетично детермінованої тромбофілії *середній*.

12. Аналіз крові на гомоцистеїн (25.11.2024): 17,7 мкмоль/л (*підвищений*).

13. Біо-/імунохімія (04.12.2024): ціанокобаламін (вітамін B₁₂) — 291 пг/мг, фолієва кислота — 4,91 нг/мг (показники в межах референтних значень).

14. ЕКГ (20.11.2024): синусова аритмія.

15. ЕхоКС (20.11.2024): варіант норми. Ознаки самозакриття раніше діагностованого ДМШП. У цілому *потенційних джерел кардіальної емболії не виявлено*.

16. Холтеровське моніторування ритму (21.11.2024): вікова норма.

17. МРТ головного мозку (19.11.2024): МР-картина ішемічного інфаркту в басейні лівої ЗМА (потилична та скронева частки, в медіобазальних відділах ішемічне вогнище 73–26 мм), аналогічне вогнище в нижньомедіальних відділах лівої тім'яної частки 3–13 мм, на фоні

її *тромбозу/оклюзії (?)*. Одиначні, дрібні вогнища гліозу в лобних частках обох півкуль головного мозку, а також у мозолистому тілі та таламусі праворуч, ймовірно, судинного походження (рис. 1, 2).

18. ТКДС (20.11.2024): синдром «малого діаметра» лівої ХА. Ознаки поширеного помірної ангіоспазму двох СМА та двох ПМА ($D < S$). Ознаки поширеного ангіоспазму дистального судинного русла вертебробазиллярного басейну. Екстракраніальні вени: ознаки венозної дисциркуляції.

19. УЗД щитоподібної залози (19.11.2024): патології не виявлено.

20. УЗД органів черевної порожнини (20.11.2024): незначна гепатомегалія.

21. Комп'ютерна периметрія (21.11.2024): правобічна геміанопсія ОУ.

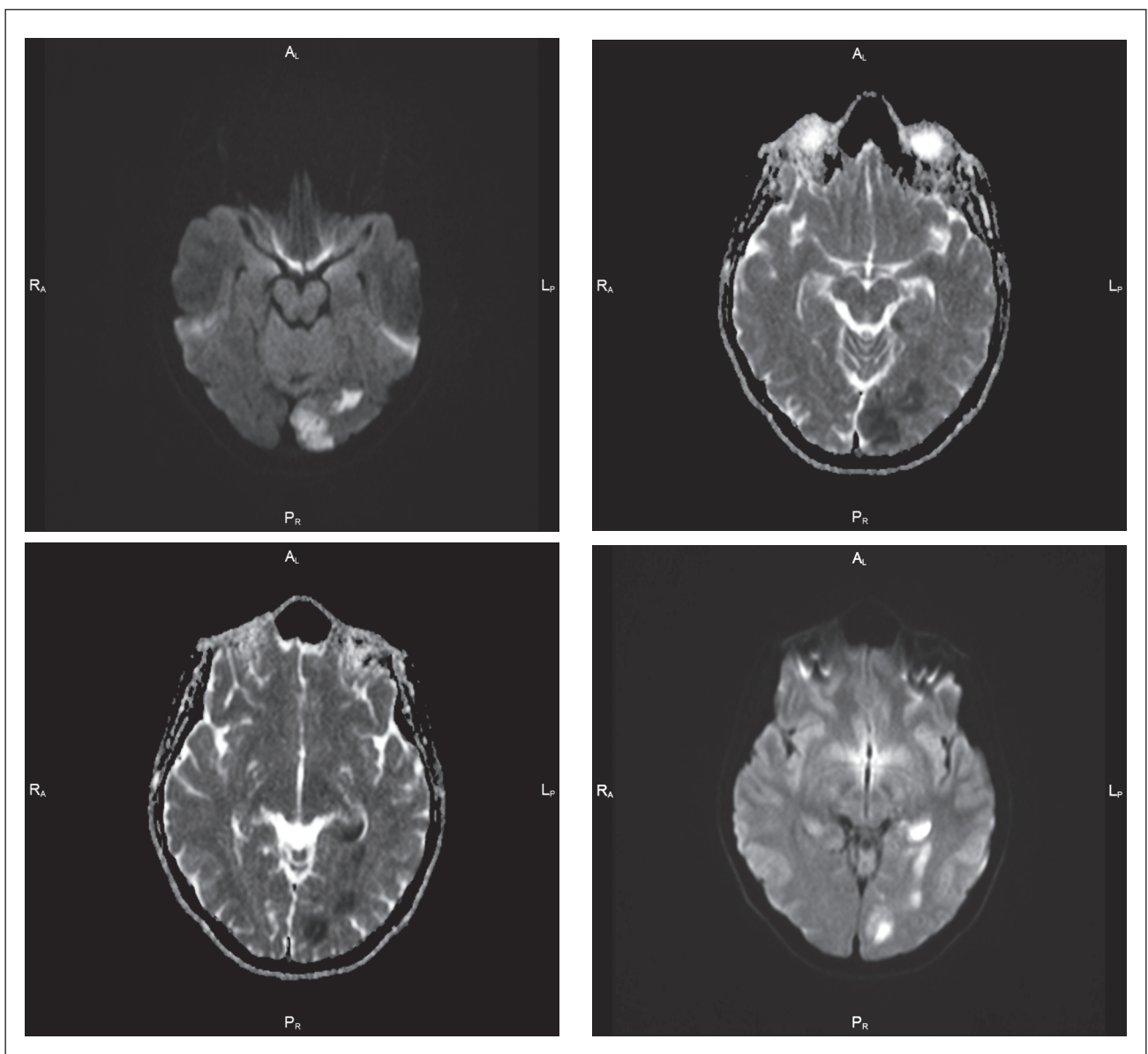


Рисунок 1. МР-картина вогнищ ішемії в медіобазальних відділах потиличної, скроневої часток та в нижньомедіальних відділах тім'яної частки ліворуч (ділянка обмеження дифузії на аксіальних зрізах DWI з мапами ADC)

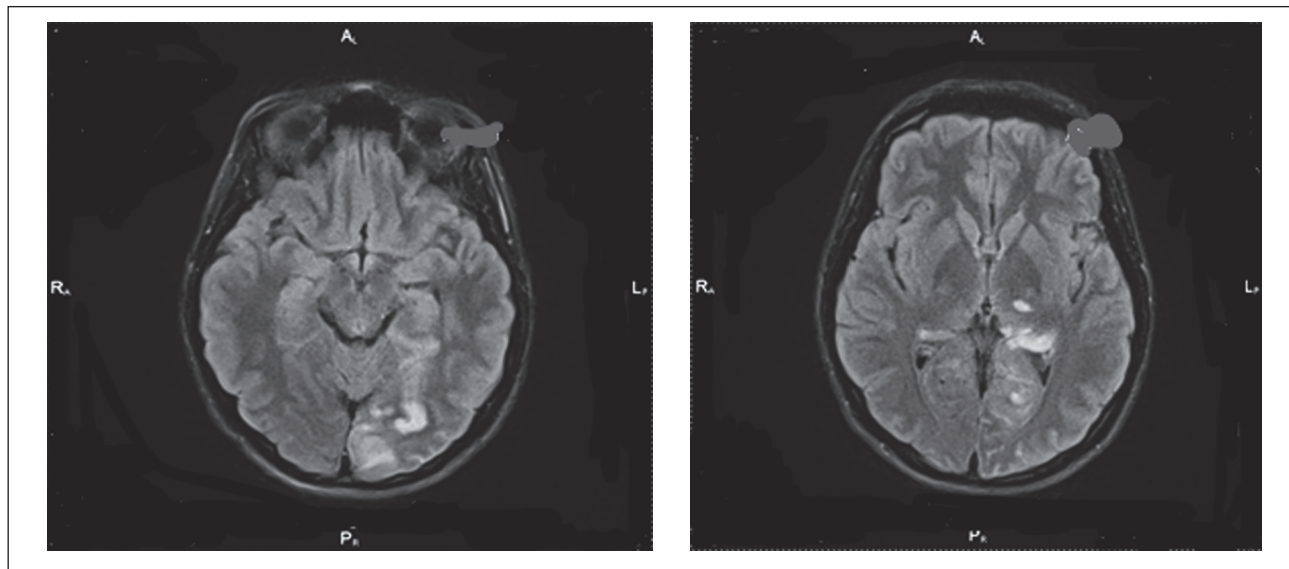


Рисунок 2. МР-картина вогнищ ішемії в медіобазальних відділах потиличної, скроневої часток та в нижньомедіальних відділах тім'яної частки ліворуч (ділянка гіперінтенсивного сигналу в T2 T1r dark fluid на аксіальних зрізах)

Проведені огляди суміжних спеціалістів.

Терапевт (20.11.2024): ВВС ДМШП (самозакриття). Потенціальних джерел кардіоемболії не виявлено.

Офтальмолог (21.11.2024): правобічна геміанопсія OU. Міопія слабого ступеня OD. Міопія середнього ступеня OS.

Гінеколог (19.11.2024): надмірна менструація з регулярним циклом. Фіброзно-кістозна мастопатія. Латентний залізодефіцит. Гіперпролактинемія.

Психолог (19.11.2024): відхилень не виявлено.

Гематолог (03.12.2024): спадкова тромбофілія, гіпергомоцистеїнемія, середній ризик тромбоемболічних ускладнень.

Таким чином, на основі проведеного клініко-параклінічного обстеження хворій встановлено клінічний діагноз: *ішемічний атеротромботичний інсульт у лівій задній мозковій артерії 15.11.2024, ранній підгострий період з наявністю правобічної гомонімної геміанопсії, правобічної рефлекторно-пірамідної недостатності на ґрунті тромбозу лівої ЗМА. Гіпергомоцистеїнемія, спадкова тромбофілія, середній ризик тромботичних ускладнень. ВВС ДМШП (самозакриття). Гіперпролактинемія. Надмірна менструація з регулярним циклом. Фіброзно-кістозна мастопатія. Латентний залізодефіцит. Міопія слабого ступеня OD. Міопія середнього ступеня OS.*

Таким чином, на нашу думку, причиною тромбозу церебральної артерії у пацієнтки могло стати поєднання двох протромботичних станів: гіпергомоцистеїнемії та спадкової тромбофілії з середнім ризиком тромботичних ускладнень.

Отримувала лікування, що відповідало стандарту медичної допомоги хворим з П. За час перебування у стаціонарі стан пацієнтки дещо поліпшився, чутливі розлади регресували. При виписці тяжкість стану за шкалою NIHSS — 2 б., Ренкіна — 2 б.

Рекомендовано тривалий прийом ривароксабану (ксарелто) в дозі 20 мг один раз на день, ціанокобаламін, препарати фолієвої кислоти.

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

Список літератури

1. Singhal A.B., Biller J., Elkind M.S., Fullerton H.J., Jauch E.C., Kittner S.J., et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology*. 2013;81:1089-1097. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a451.
2. Maaijwee N.A., Rutten-Jacobs L.C., Schaapsmeeders P., van Dijk E.J., de Leeuw F.E. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:315-325. doi: 10.1038/nrneurol.2014.72.
3. Bukhari S., Yaghi Sh., Bashir Z. Stroke in Young Adults. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Jul 29;12(15):4999. doi: 10.3390/jcm12154999.
4. Ji R., Schwamm L.H., Pervez M.A., Singhal A.B. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic field, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol*. 2013;70:51-57. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.575.
5. Mihai D., Plesa F.C., Docu Axelerad A., Munteanu A., Ghinescu M.C., Sirbu C.A. Ischemic Stroke in Young Adults: Practical Diagnosis Guide. Submitted: 16 February 2020 Reviewed: 27 April, 2020. Published: 01 June 2020. doi: 10.5772/intechopen.92671.
6. George M.G., Tong X., Kuklina E.V., Labarthe D.R. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. *Ann. Neurol*. 2011;70:713-721. doi: 10.1002/ana.22539.
7. Rutten-Jacobs L.C., Arntz R.M., Maaijwee N.A., Schoonderwaldt H.C., Dorresteijn L.D., van Dijk E.J., et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA*. 2013;309:1136-1144. doi: 10.1001/jama.2013.842.

8. Schaapsmeeders P., Maaijwee N.A., van Dijk E.J., Rutten-Jacobs L.C., Arntz R.M., Schoonderwaldt H.C., et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2013;44:1621-1628. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000792.
9. Arntz R., Rutten-Jacobs L., Maaijwee N., Schoonderwaldt H., Dorresteijn L., van Dijk E., et al. Post-stroke epilepsy in young adults: A long-term follow-up study. *PLoS One*. 2013;8:e55498. doi: 10.1371/journal.pone.0055498.
10. Maaijwee N.A., Arntz R.M., Rutten-Jacobs L.C., Schaapsmeeders P., Schoonderwaldt H.C., van Dijk E.J., et al. Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015;86:1120-1126. doi: 10.1136/jnnp-2014-308784.
11. Nedelchev K., der Maur T.A., Georgiadis D., Arnold M., Caso V., Mattle H.P., et al. Ischaemic stroke in young adults: Predictors of outcome and recurrence. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005;76:191-195. doi: 10.1136/jnnp.2004.040543.
12. Madsen T.E., Khoury J.C., Leppert M., Alwell K., Moomaw C.J., Sucharew H., et al. Temporal Trends in Stroke Incidence over Time by Sex and Age in the GCNKSS. *Stroke*. 2020;51:1070-1076. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028910.
13. Ekker M.S., Verhoeven J.I., Vaartjes I., van Nieuwenhuizen K.M., Klijn C.J.M., de Leeuw F.E. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology*. 2019;92:e2444-e2454. doi: 10.1212/WNL.0000000000007533.
14. Béjot Y., Daubail B., Jacquin A., Durier J., Osseby G.V., Rouaud O., Giroud M. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: The Dijon Stroke Registry. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014;85:509-513. doi: 10.1136/jnnp-2013-306203.
15. Leppert M.H., Burke J.F., Lisabeth L.D., Madsen T.E., Kleindorfer D.O., Sillau S., et al. Systematic Review of Sex Differences in Ischemic Strokes among Young Adults: Are Young Women Disproportionately at Risk? *Stroke*. 2022;53:319-327. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037117.
16. George M.G., Tong X., Bowman B.A. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults. *JAMA Neurol*. 2017;74:695-703. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0020.
17. Bevan H., Sharma K., Bradley W. Stroke in young adults. *Stroke*. 1990;21:382-386. doi: 10.1161/01.STR.21.3.382.
18. Schürks M., Rist P.M., Bigal M.E., Buring J.E., Lipton R.B., Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914.
19. Swartz R.H., Cayley M.L., Foley N., Ladhani N.N.N., Lefkowitz L., Bushnell C., et al. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke*. 2017;12:687-697. doi: 10.1177/1747493017723271.
20. Elgendy I.Y., Bukhari S., Barakat A.F., Pepine C.J., Lindley K.J., Miller E.C., American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee. Maternal Stroke: A Call for Action. *Circulation*. 2021;143:727-738. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051460.
21. Bukhari S., Fatima S., Barakat A.F., Fogerty A.E., Weinberg I., Elgendy I.Y. Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period. *Eur. J. Intern. Med*. 2022;97:8-17. doi: 10.1016/j.ejim.2021.12.013.
22. Kittner S.J., Stern B.J., Wozniak M., Buchholz D.W., Earley C.J., Feese B.R., et al. Cerebral infarction in young adults: The Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998;50:890-894. doi: 10.1212/WNL.50.4.890.
23. Gillum L.A., Mamidipudi S.K., Johnston S.C. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;284:72-78. doi: 10.1001/jama.284.1.72.
24. Lidegaard O., Lokkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N. Engl. J. Med*. 2012;366:2257-2266. doi: 10.1056/NEJMoa1111840.
25. Chasan-Taber L., Willett W.C., Manson J.E., Spiegelman D., Hunter D.J., Curhan G., et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996;94:483-489. doi: 10.1161/01.CIR.94.3.483.
26. Urbanus R.T., Siegerink B., Roest M., Rosendaal F.R., de Groot P.G., Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: A case-control study. *Lancet Neurol*. 2009;8:998-1005. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70239-X.
27. Holmqvist M., Simard J.F., Asplund K., Arkema E.V. Stroke in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of population-based cohort studies. *RMD Open*. 2015;1:e000168. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000168.
28. Verduzco L.A., Nathan D.G. Sickle cell disease and stroke. *Blood*. 2009;114:5117-5125. doi: 10.1182/blood-2009-05-220921.
29. Hathidara M.Y., Saini V., Malik A.M. Stroke in the Young: A Global Update. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2019;19:91. doi: 10.1007/s11910-019-1004-1.
30. Dabette S., Leys D. Cervical-artery dissections: Predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8:668-678. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5.
31. Bukhari S., Barakat A.F., Eisele Y.S., Nieves R., Jain S., Saba S., et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Thromboembolic Risk in Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;143:1335-1337. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052136.
32. Ismael S., Khan M.M., Kumar P., Kodilela S., Mirza Hosseini G., Kumar S., Ishrat T. HIV Associated Risk Factors for Ischemic Stroke and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:5306. doi: 10.3390/ijms21155306.
33. Edlow J.A., Selim M.H. Atypical presentations of acute cerebrovascular syndromes. *Lancet Neurol*. 2011;10:550-560. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70069-2.
34. Pan B., Jin X., Jun L., Qiu S., Zheng Q., Pan M. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98:e14872. doi: 10.1097/MD.00000000000014872.

Отримано/Received 29.01.2025

Рецензовано/Revised 17.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 20.03.2025

Information about authors

Svitlana Shkrobot, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: shkrobot@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5115-0207>

Olena Budarna, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: alenabudarna@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-3477-206X>

Duве Khrystyna, MD, DSc, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: duve.khrystyna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9036-2459>

Natalia Tkachuk, PhD, Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: tkachuk@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3046-3009>

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.I. Shkrobot, O.Yu. Budarna, Kh.V. Duve, N.I. Tkachuk
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Stroke in young adults: etiopathogenetic mechanisms (bibliosemantic analysis). A clinical case from personal practice

Abstract. The literature review demonstrates that ischemic stroke in young adults accounts for 10–15 % in all age groups. Among the etiological risk factors, the most significant are hypertension, vascular developmental anomalies, and genetically determined factors — particularly in cases of heart pathology (rhythm and conduction disorders, patent foramen ovale) and kidney diseases. For example, the annual increase in ischemic stroke among young adults is attributed to extracranial artery dissection, with a 2.4-fold rise per 100,000 population. An important role is played by antiphospholipid syndrome, cardiac embolism resulting from thrombotic lesions of the heart valves, acute myocardial infarction, ventricular or atrial septal defects, vasculitis caused by various infectious and systemic diseases, moyamoya disease, mitochondrial encephalopathies, hyperhomocysteinemia, and congenital

pathology of the major arteries of the head and neck (elongation, kinking, looping). Identified risk factors include the presence of migraine with aura, the use of estrogen-containing oral contraceptives, smoking, excessive alcohol consumption, and drug use. The main prothrombotic conditions associated with the development of ischemic stroke in young adults are described, including pregnancy and the postpartum period, a history of COVID-19, and cancer. Thus, the multifactorial nature of stroke development in young adults has been identified. The review highlights diagnostic approaches using instrumental and laboratory investigations. A clinical case of atherothrombotic ischemic stroke in a young patient from personal practice is described.

Keywords: ischemic stroke; young patients; angiopathy; coagulopathy; dissection of cerebral vessels; hyperhomocysteinemia

Фармакологічні аспекти антипсихотиків: у фокусі безпека

Шизофренія — одне з найбільш поширених і тяжких психічних захворювань, що суттєво знижує якість життя пацієнтів, їхніх родичів та опікунів. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі близько 20 млн людей страждають від шизофренії. Ранній дебют, прогресивний перебіг і стійкі психічні порушення при шизофренії призводять до ранньої інвалідизації хворих, втрати працездатності та соціальної дезадаптації. В осіб із шизофренією ризик смерті, зокрема внаслідок самогубства, у 2–3 рази вищий, ніж у загальній популяції. Водночас ефективне, безперервне, своєчасне й безпечне лікування шизофренії асоційоване із суттєвим поліпшенням якості життя і виживаності хворих.

З лекцією «Фармакологічні аспекти антипсихотиків: у фокусі безпека» виступила доктор медичних наук, професор Національного фармацевтичного університету Наталія Володимирівна Бездітко (м. Харків).

Шизофренія — це поліморфний психічний розлад (або група психічних розладів), що характеризується розпадом процесів мислення та емоційних реакцій, погіршенням сприйняття реальності та значною соціальною дисфункцією.

Шизофренія є однією з 25 провідних причин інвалідності у світі, а середні суспільні витрати на лікування одного пацієнта із цим захворюванням найвищі серед психічних розладів. Середня тривалість життя пацієнтів із шизофренією на 10 років менша, ніж у популяції. Смертність цих пацієнтів від захворювань серцево-судинної, дихальної, ендокринної системи, шлунково-кишкового тракту, онкологічних хвороб вища, ніж у популяції. Загальні витрати у США на терапію одного хворого із шизофренією у 2003 році становили 15 000 доларів, а в 2018 році — 20 000 доларів, що майже дорівнює вартості лікування онкологічних захворювань.

Відомо, що ефективна терапія будь-якого захворювання ґрунтується на знаннях про його патогенез. Тому з розумінням патогенетичних аспектів шизофренії підходи до її лікування поступово змінювалися. У період з 1910 по 1933 рік основою лікування шизофренії була

електросудомна терапія. У 1930–1950 рр. використовували інсулінокоматозну терапію. У 1935 році для лікування психічних розладів була запропонована операція лоботомії, яка перетворювала хворих на калік. Як метод лікування лоботомія протрималася до 1950 року (у СРСР), а у Франції — аж до 1980 року. І тільки в 1953 році вченими Анрі Лаборе, Симоною Курвуазьє і Полем Шарпантьє був виведений на фармацевтичний ринок перший антипсихотичний засіб — хлорпромазин (аміназин). Успіх хлорпромазину в лікуванні пацієнтів із шизофренією стимулював створення інших психотропних препаратів. У 1960 р. були синтезовані флуфеназин і тіорідазин, у 1970 р. — галоперидол і сульпірид, у 1980 р. — амисульприд і клозапін, у 1990 р. — рисперидон, у 2000 р. — оланзапін, кветіапін, зипрасидон та арипіпразол.

Розробка і вивчення механізму дії цих препаратів посприяли розвитку дофамінової теорії шизофренії. Згідно із цієї теорією, у патологічному процесі задіяні певні підтипи дофамінових рецепторів. Відомо п'ять основних підтипів дофамінових рецепторів (D1–D5). Їх активність може відрізнятися в різних відділах головного мозку: в одних відділах виявляється патологічне зниження, в інших — надмірна активація певних типів рецепторів. Вважається, що виникненні позитивних симптомів шизофренії зумовлене гіпердофамінергічним станом у мезолімбічній системі, тоді як поява негативних і когнітивних симптомів викликана гіподофамінергічним станом у мезокортикальній системі. Що стосується клінічної ефективності антипсихотиків (АП), то вона залежить від здатності зв'язування з різними типами дофамінових рецепторів — D1/D2/D3.

На сьогодні розрізняють дві групи антипсихотичних препаратів — типові й атипів АП.

Типові антипсихотики (нейролептики першого покоління, або класичні антипсихотики) — це хлорпромазин, галоперидол, флуфеназин, трифлуоперазин, тіорідазин, пімозид. Вони, як правило, ефективні в зменшенні позитивних симптомів і майже не впливають на негативні. Характерними побічними ефектами при лікуванні шизофренії типовими АП є поява екс-

трапірамідних симптомів (ЕПС) — дистонії, паркінсонізму, акатизії, пізньої дискінезії та злоякісного нейролептичного синдрому. Також нерідко при використанні типових АП можуть виникати седатія (сонливість і млявість), антихолінергічні ефекти (сухість у роті, запори, затримка сечі, нечіткість зору), ортостатична гіпотензія, подовження інтервалу QT на ЕКГ, гіперпролактинемія, збільшення ваги, сексуальна дисфункція. Рідко спостерігаються такі серйозні побічні ефекти, як агранулоцитоз, серцеві аритмії та судоми. Через значний ризик побічних ефектів, особливо ЕПС, типові антипсихотики використовуються з обережністю лише в певних ситуаціях.

До атипів АП відносять кветіапін, клозапін, оланзапін, рисперидон, арипіпразол, паліперидон. Поряд з дофаміновими вони впливають на рецептори до інших нейротрансмітерів, що обумовлює значний спектр можливих побічних ефектів під час лікування. При використанні атипів АП значно рідше виникають ЕПС. У той же час можлива поява психіатричних побічних ефектів — занепокоєння, збудження, депресії, суїцидальних думок, а також метаболічних ефектів — збільшення ваги, підвищення рівня цукру в крові, зміна рівня ліпідів, гіперпролактинемія. Також можливі ортостатична гіпотензія, подовження інтервалу QT на ЕКГ, запори й затримка сечі.

Виявлено, що показники безпеки при прийомі АП значно впливають на дотримання режиму терапії пацієнтами із шизофренією. Поява побічних ефектів в процесі лікування, як правило, є причиною незадовільного прийому препаратів у близько 50 % хворих, з діапазоном від 20 до 90 %. Крім того, причинами порушення режиму терапії можуть бути дуже складний режим лікування і нерозуміння пацієнтами необхідності прийому препаратів. Все це призводить до розвитку рецидивів захворювання, які погіршують стан здоров'я та якість життя пацієнтів із шизофренією.

У низці досліджень було виявлено, що при прийомі антипсихотиків пацієнтів найчастіше турбує збільшення маси тіла (38 %), сонливість/безсоння (29 %), труднощі при зосередженні (24 %), зниження пам'яті (20 %) та дезорганізованість мислення (16 %). На низький ступінь задоволеності лікуванням також суттєво впливають метаболічні порушення, зумовлені прийомом препаратів.

З точки зору осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами із шизофренією, найбільш негативними ефектами при прийомі АП є сонливість (43 %) і збільшення маси тіла (34 %). Тривожність (19 %), паркінсонізм (15 %), антихолінергічні ефекти (10 %), рання дискінезія (8 %) і безсоння (5 %) також спричиняють зниження комплаєнсу до лікування.

Карипразин (Реагіла®) — це атипів антипсихотик II/III покоління, синтезований у 2015 році. Він є частковим агоністом дофамінових рецепторів D3 і D2, з переважним впливом на рецептори D3, що відрізняє його від інших атипів антипсихотиків. Агоністи зв'язуються з рецепторами, але не активують їх, а імітують дію дофаміну, яка відбува-

ється шляхом стимуляції рецепторів; антагоністи зв'язуються з дофаміновими рецепторами й перешкоджають їх активації дофаміном. Дія часткових агоністів дофамінових рецепторів залежить від навколишнього середовища. Антагоністична активність часткових агоністів відбувається при високому рівні нейротрансмітера, а агоністична активність — у середовищах з низьким рівнем дофаміну.

Терапевтичний ефект карипразину обумовлений комбінацією часткової агоністичної активності щодо дофамінових D3, D2 рецепторів, серотонінових 5-HT_{1A} рецепторів та антагоністичної активності щодо серотонінових 5-HT_{2B} рецепторів. При цьому карипразин має низьку афінність до серотонінових 5-HT_{2C} і α 1-адренергічних рецепторів, без помітної афінності до холінергічних мускаринових рецепторів, що пояснює відсутність побічних ефектів, які властиві іншим АП. У карипразину є два активних метаболіти — десметил-карипразин і дидесметил-карипразин, які мають профіль зв'язування з рецепторами *in vitro* і функціональну активність, схожу з такою в препараті в незміненому вигляді.

Карипразин, як частковий агоніст D3 і D2 рецепторів, має унікальний механізм дії. Якщо активність дофамінергічної системи мезолімбічної ділянки мозку є підвищеною, карипразин виступає як антагоніст, знижуючи її. Коли активність дофамінових рецепторів знижена, він виступає як агоніст, підвищуючи її. Даний регуляторний вплив є дуже важливим, адже карипразин не перенапружує систему рецепторів D3 і D2 і не викликає багато побічних ефектів.

Ефективність карипразину в пацієнтів із шизофренією вивчалася в чотирьох короткострокових 6-тижневих багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях за участю 1754 пацієнтів віком від 18 до 60 років. Первинною кінцевою точкою в усіх дослідженнях була зміна вихідної загальної оцінки за шкалою позитивних і негативних синдромів (PANSS) через 6 тижнів, вторинною кінцевою точкою — зміна вихідної оцінки за шкалою загального клінічного враження про тяжкість захворювання (CGI-s) через 6 тижнів. У дослідженні EPAR використовували карипразин у дозі 1,5–3 мг у пацієнтів із шизофренією. Було показано вірогідне поліпшення позитивних і негативних симптомів захворювання, а також зменшення його тяжкості. У міжнародному плацебо-контрольованому дослідженні (Durgan et al., 2014) із застосуванням фіксованих доз карипразину 1,5; 3,0 і 4,5 мг і рисперидону 4,0 мг для чутливості аналізу було продемонстровано статистично вірогідне поліпшення первинної та вторинної кінцевих точок для всіх доз карипразину й активного контролю порівняно з плацебо. В іншому міжнародному плацебо-контрольованому дослідженні (Durgan et al., 2015) із застосуванням фіксованих доз карипразину 3 і 6 мг та арипіпразолу 10 мг для чутливості аналізу обидві дози карипразину й активний контроль призвели до статистично вірогідного поліпшення і первинної, і вторинної кінцевої

точки порівняно з плацебо. Ще в одному міжнародному плацебо-контрольованому дослідженні (Kane et al., 2015) із застосуванням фіксованих/гнучких доз карипразину 3–6 мг і 6–9 мг обидві групи доз карипразину призвели до статистично вірогідного поліпшення і первинної, і вторинної кінцевої точки порівняно з плацебо.

Збереження антипсихотичного ефекту карипразину вивчалось у двох довгострокових клінічних дослідженнях (Durgan et al., 2017; Culter et al., 2017). Загалом 2048 пацієнтів із симптомами загострення шизофренії приймали карипразин у дозі 1,5–6 мг/добу протягом 20 тижнів. Після стабілізації пацієнтів рандомізували на прийом карипразину у фіксованій дозі 3 або 6 мг або плацебо у подвійному сліпому режимі до 72 тижнів. Первинною кінцевою точкою дослідження був час, що минув до розвитку рецидиву. До кінця дослідження симптоми шизофренії відновилися в 49,0 % пацієнтів, які приймали плацебо, і 21,6 % пацієнтів, які отримували карипразин. Отже, час до розвитку рецидиву (92 дні порівняно з 326 днями) в групі карипразину був вірогідно довшим, ніж у групі плацебо.

Крім того, у короткострокових дослідженнях вивчалася клінічна безпека карипразину та його вплив на метаболізм і вагу пацієнтів. Виявлено, що цукровий діабет і гіперглікемія становили менше за 1 %, а гіперліпідемія — 1 % у всіх групах лікування. Збільшення маси тіла при терапії карипразином становило 1,1 кг протягом тривалого періоду (понад 1 рік) порівняно з 0,9 кг при застосуванні плацебо. У довгострокових дослідженнях клінічно значуще збільшення ваги (≥ 7 %) при використанні карипразину спостерігалось в 9,8 % хворих, а в групі плацебо — у 7,1 % пацієнтів. Також у короткострокових дослідженнях при порівнянні карипразину з плацебо, рисперидоном та арипіпразолом продемонстровано, що зміна рівнів тригліцеридів, загального холестерину та глюкози була найменшою в групах плацебо та карипразину.

При вивченні побічних ефектів карипразину було показано, що прийом препарату викликає зниження концентрації пролактину під час лікування і досягнення нормальних значень у чоловіків та жінок (12,9 нг/мл vs 8,2 нг/мл при прийомі карипразину та плацебо). Сексуальна дисфункція виникала лише в 1,0 % пацієнтів, що практично відповідало показникам плацебо — 0,3 %.

Частота випадків безсоння при застосуванні карипразину (14,0 %) була порівнянна з показником у групі плацебо (10,1 %). Частка виникнення млявості становила 3,7 і 3,1 % у групах карипразину й плацебо відповідно. Крім того, при проведенні клінічних досліджень карипразину було зареєстровано 6 смертельних випадків унаслідок завершеного суїциду, проте жоден з них не вважався пов'язаним з карипразином.

Клінічно значущий взаємозв'язок між концентрацією загального карипразину в плазмі крові (у дозі препарату від 0,5 до 21 мг/добу) і подовженням інтервалу QT був відсутній. Загальна частота розвитку катаракти се-

ред пацієнтів з шизофренією становила від 0,2 до 9,5 %, при дослідженні карипразину — 0,4 %.

Дані про тератогенний ефект карипразину, які були отримані на тваринах, непереконливі, оскільки у двох біологічних видів спостерігалися різні результати. З міркувань безпеки карипразин не рекомендується застосовувати вагітним жінкам. Загалом 5 жінок, які отримували карипразин у першому триместрі вагітності (до моменту її встановлення) і вирішили народити дитину, мали 5 здорових новонароджених.

Щоб уникнути вагітності, жінки повинні використовувати надійні методи контрацепції. Імовірність впливу карипразину на ферменти, що беруть участь у метаболізмі контрацептивів, є низькою, проте Європейське агентство з лікарських засобів вимагало проведення дослідження лікарської взаємодії. Доки результати дослідження невідомі. Тому жінкам, які приймають гормональні контрацептиви, також слід використовувати бар'єрний метод.

У дослідженні шизофренії когнітивне зниження спостерігалось в 0,5 % пацієнтів при терапії карипразином і в 0,3 % — у групі плацебо. Показники когнітивних функцій за шкалою PANNS (факторна оцінка дезорганізованого мислення Мардера і факторна оцінка когнітивних функцій Мельцера) свідчать про прокогнітивний ефект карипразину, що підтверджується значно вираженим поліпшенням пізнавальної діяльності в пацієнтів, які отримували карипразин, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо або рисперидон.

При порівнянні профілю безпеки з іншими антипсихотичними препаратами щодо зміни маси тіла, подовження інтервалу QT, збільшення концентрації пролактину була продемонстрована низка переваг карипразину порівняно з іншими АП.

Отже, на підставі всього наведеного можна дійти таких висновків:

- карипразин (Reagila®) — атипичний антипсихотик II/III покоління з унікальним механізмом дії: є частковим агоністом рецепторів D2, D3. За рахунок специфічного спектра спорідненості до різних нейромедіаторних рецепторів він має сприятливий профіль безпеки;

- карипразин добре переноситься, що доведено результатами рандомізованих клінічних досліджень. З позиції безпеки він має низку переваг: не спричиняє гіперпролактинемії, зумовлює менш виражену сексуальну дисфункцію, ніж препарати порівняння, спричиняє менш виражене збільшення маси тіла, ніж інші антипсихотичні засоби;

- карипразин є метаболічно інертним препаратом — частота розвитку гіперліпідемії, гіперглікемії і цукрового діабету порівнянна з показниками в групі плацебо;

- отримані дані свідчать про те, що карипразин позитивно впливає на когнітивну діяльність;

- карипразин не спричиняє серйозного або важкого подовження інтервалу QT і рідко зумовлює млявість (3,8 vs 3,1 % у групі плацебо).

Підготувала Тетяна Чистик ■

Церебролізін у пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку: систематичний огляд та метааналіз

Резюме. Згідно з останніми статистичними даними, травматичне ушкодження головного мозку (ТУГМ) є однією з найпоширеніших причин смерті, втрати працездатності й соціальної активності. Церебролізін — препарат, дозволений до застосування в пацієнтів з ТУГМ. Це суміш нейропептидів, отриманих з очищених білків головного мозку свиней. Численні експериментальні дослідження довели його нейропротекторні й нейровідновлювальні властивості як *in vitro*, так і *in vivo*. У даному огляді наведено метааналіз, проведений польськими авторами у 2023 році, у якому вони аналізують останні звіти про клінічні дослідження застосування Церебролізіну в пацієнтів з ТУГМ. Автори здійснили пошук у базах даних Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase з моменту створення відповідної бази даних до 11 липня 2022 року. Десять клінічних досліджень відповідали вимогам пошуку й були включені в остаточний аналіз, включно з ретроспективними й проспективними дослідженнями 8749 пацієнтів. Лікування Церебролізином асоціювалося зі статистично вірогідною зміною показників за шкалою коми Глазго та шкалою результатів Глазго. Лікування не вплинуло на смертність з будь-якої причини й тривалість перебування в лікарні. Результати підтверджують сприятливий вплив лікування Церебролізином на клінічні результати пацієнтів після ТУГМ. Необхідно провести подальші багатоцентрові дослідження для оптимізації дозування і часу введення Церебролізіну.

Ключові слова: травматичне ураження головного мозку; Церебролізін; нейропротективна терапія

Вступ

Травматичне ушкодження головного мозку (ТУГМ) є однією з найпоширеніших причин смерті, втрати працездатності й соціальної активності. Рівень смертності внаслідок ТУГМ коливається від 13/100 000 (Китай) [1] до 11/100 000 (Європа) і 17/100 000 (США) [2]. Спроби впровадження алгоритмів лікування на основі концепції Лунда згідно з першими рекомендаціями Brain Trauma Foundation (BTF) призвели до зниження смертності пацієнтів з діагнозом ТУГМ [3, 4]. Перші рекомендації BTF спільно з Американською асоціацією нейрохірургів (AANS), Конгресом неврологічних хірургів (CNS) і спільною секцією AANS/CNS з нейротравм та інтенсивної терапії було розроблено в 2007 році, а у 2016 році вийшло їх оновлення. Алгоритми ведення пацієнтів з ТУГМ базуються на огляді літератури. Основними цілями терапії є підтримка внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) нижче за 22 мм рт.ст. і підтримання систолічного артеріального тиску на певних рівнях для різного віку. Згідно з цими рекомендаціями, основним цільовим рівнем церебрального перфузійного тиску має бути 60–70 мм рт.ст. Це змінило підхід до лікування ТУГМ, лікарі відмовилися від концепції Лунда, яка включала, серед іншого, альбумін і переливання крові. Найновіший підхід було представлено Міжнародною консенсусною конференцією з тяжкої черепно-мозкової трав-

ми в Сіетлі (SIBICC), у ньому використовувався метод Дельфі. Група експертів з усього світу відповідала на питання щодо терапевтичного й діагностичного консенсусу щодо лікування і моніторингу ТУГМ. На основі їхніх думок були запропоновані алгоритми, у яких відповідне лікування залежить від результатів моніторингу. Незважаючи на те, що за останні 30 років результати лікування поліпшилися, смертність серед пацієнтів з ТУГМ у всьому світі все ще залишається високою. У діагностиці й лікуванні ТУГМ головний акцент зараз робиться на обмеженні пошкоджень, пов'язаних із вторинною травмою. На сьогодні у фокусі постають діагностика й лікування вторинної ішемії, у тому числі порушення гематоенцефалічного бар'єра, набряк і, як наслідок, гіпоксія [3, 5]. Однак поки що немає консенсусу щодо прокогнітивного, нейропротекторного лікування як у плані використання цих препаратів, так і стосовно їх дозування і часу їх застосування.

Церебролізін — це низькомолекулярний нейропептидний препарат, отриманий з очищених білків головного мозку свиней, який має доведені нейропротекторні властивості *in vitro* та *in vivo*, включно з моделюванням проникності через ендотеліальну мембрану й протизапальною дією [6–8]. Fiani et al. виділив напрямки дії Церебролізіну відповідно до періоду розвитку патології. Церебролізін діє як нейропротектор, впливаючи

на нейрозапалення (зменшуючи кількість вільних радикалів і проапоптотичних факторів). При ТУГМ дуже важлива нейротрофічна активність, коли Церебролізін через схожість за активністю з нейротрофічними факторами (НТФ) активує шлях фосфоінозитид-кінази-3. На другому етапі основними напрямками дії Церебролізіну є регенерація та нейропластичність. На цьому рівні варто звернути увагу на сигнал Sonic hedgehog (Shh), а також на комплекс Gli, який активується через Shh. Під впливом Shh Церебролізін також впливає на нейрогенез і гліогенез (особливо олігогенез і астроцитогенез). У подальшому Церебролізін посилює нейропластичність шляхом збільшення синаптичної щільності та збереження нейронної комунікації [9]. Церебролізін розглядається як супутнє лікування кількох гострих і хронічних захворювань. Завдяки його здатності стимулювати нейрогенез, відновлення нейронів і нейропротекторним властивостям його призначали пацієнтам з гострою черепно-мозковою травмою (ЧМТ), інсультом, діагнованим субарахноїдальним крововиливом, а також з повільно прогресуючими нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера або розсіяний склероз [6]. У своїй роботі Zhang et al. досліджували вплив Церебролізіну на результати лікування шурів лінії Вістар. Вони дійшли висновку, що Церебролізін змінює кількість нейронів у ділянці зубчастої звивини й гіпокампа. Він також захищає цілісність основного дендриту в ділянці смугастого тіла [6]. Ці висновки підтверджують, що Церебролізін може чинити позитивний вплив на функцію пам'яті й процеси навчання, що дуже важливо в разі відновлення після ЧМТ. Церебролізін порівняно з фізіологічним розчином позитивно впливав на довготривале просторове навчання й непросторову пам'ять у шурів після експериментальної закритої легкої ЧМТ [7]. Церебролізін діє подібно до НТФ, запобігаючи розвитку гострої запальної відповіді в тканині мозку [6, 9].

Хоча вторинна травма при ТУГМ завжди призведе до нейрозапалення, тривале неконтрольоване запалення завжди призведе до втрати та дегенерації нейронів. Комплекс НТФ включає невеликі білки або пептиди, які мають щонайменше чотири групи факторів, відповідальних за імунологічний гомеостаз. Ми розрізняємо нейротрофіни, підгрупу циліарного нейротрофічного фактора, підгрупу нейротрофічного фактора, отриманого з лінії гліальних клітин, ефрини, епідермальний фактор росту та підгрупу трансформуючого фактора росту. Інший механізм нейропротекції Церебролізіну включає шляхи Sonic hedgehog. Shh відіграє важливу роль у сигналізації щодо пошкодження нейронів ембріона, а також у дорослої людини. На останніх моделях ТУГМ було продемонстровано, що шлях Shh посилюється після пошкодження кори [6, 9, 10]. Церебролізін модулює експресію мРНК з метою активації самого шляху Shh, а також шляхом активації рецепторів Shh (гліогенез, нейрогенез) [9–11]. Ефектором для передачі сигналів шляху Shh є білковий комплекс Gli. Комплекс Gli бере участь не тільки в процесах розвитку, але й у нейровідновленні при патологічних станах. Діючи на

нейротропні засоби, Церебролізін змінює активність ГАМКергічних і холінергічних шляхів у головному мозку. Доведено також, що Церебролізін впливає на клітини мікроглії. Ці клітини глії контролюють гомеостаз та імунологічні реакції, а Церебролізін модулює їхню функцію, щоб обмежити гостру запальну відповідь [12].

Дослідження *in vivo* на щурах показали зниження активації астроцитів, зменшення пошкодження аксонів і збільшення нейрогенезу при закритій експериментальній травмі головного мозку [13]. Дослідження *in vivo* з пацієнтами також показали його сприятливу роль у сповільненні активності ЕЕГ і поліпшенні реабілітації та результатів з точки зору когнітивної діяльності [14, 15].

Відповідно до рекомендацій Церебролізін можна застосовувати в різних дозах від 10 до 50 мл на добу. Для внутрішньовенної інфузії необхідно приготувати загальний об'єм 100 мл, додавши Церебролізін до 0,9% фізіологічного розчину, або розчину Рінгера, або 5% розчину глюкози. Тривалість інфузії повинна становити не менше за 15 хв. Час введення є вирішальним, особливо в умовах ТУГМ. У дослідженнях на тваринах було показано, що раннє введення Церебролізіну асоціюється з кращими результатами щодо сенсорно-моторних функцій, набряку мозку і проникнення через гематоенцефалічний бар'єр [16].

Протипоказаннями до застосування Церебролізіну є: алергія, судоми, тяжка ниркова недостатність.

Нещодавно польськими авторами (Konrad Jarosz і співавт.) був проведений систематичний огляд і метааналіз застосування Церебролізіну в пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку з метою аналізу клінічного ефекту Церебролізіну щодо впливу на смертність, показники за шкалою результатів Глазго (GOS), показники за шкалою коми Глазго (GCS) і тривалість перебування в лікарні (ТПЛ) у пацієнтів після ТУГМ. Нижче подані основні моменти даної роботи.

Матеріали та методи

Пошук проводився в базах даних Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase. Відбиралися статті, датовані з моменту створення бази даних до 11 липня 2022 року, написані англійською мовою, які являють собою результати досліджень, спрямованих на оцінку ефективності Церебролізіну в лікуванні пацієнтів з ТУГМ. Електронний пошук був доповнений ручним переглядом списків літератури з відповідних публікацій і відповідних оглядів.

Були застосовані такі критерії включення: дослідження на людях, вік пацієнтів понад 18 років, ТУГМ легкого, середнього або тяжкого ступеня (травма голови, черепно-мозкова травма).

Критерії виключення: дослідження на тваринах, дослідження *in vitro*, огляди, систематичні огляди, редакційні статті, звіти про окремі випадки, а також думки, редакційні чи перспективні статті, пацієнти, молодші за 18 років, вагітні пацієнтки, поліорганна недостатність, статті іншою мовою, окрім англійської, наявність тільки резюме. Супутніми первинними результатами

були GOS і GCS, а також смертність і ТПЛ — усі вони відображали ефективність препарату в пацієнтів, госпіталізованих з приводу ТУГМ.

Результати

У результаті проведеного пошуку літературних джерел для метааналізу було відібрано 10 досліджень (табл. 1), які відповідали вимогам пошуку і були включені в остаточний аналіз, включно з ретроспективними та проспективними дослідженнями 8749 пацієнтів.

У всіх дослідженнях пацієнтам внутрішньовенно вводили Церебролізін у дозі 10 мл/добу (Khalil et al., Ashgari et al.), 20 мл/добу (Muresanu et al., 2015), 50 мл/добу (Poon et al., Wong et al., Muresanu et al., 2020) внутрішньовенно, а найпоширенішою дозою була доза 30 мл/добу (Alvarez et al., 2003, 2008, Chen et al., Lucena et al., Muresanu et al., 2015). Тривалість лікування становила від 5 днів (Chen et al.), 10 днів (Muresanu et al., 2015), 20 днів (Poon et al., Wong et al., Muresanu et al., 2020) до 20–30 днів (Alvarez et al., 2003, Alvarez et al., 2008; Lucena et al., Khalil et al.). Загальна тривалість досліджень дорівнювала 6 місяцям.

Лише в кількох пацієнтів спостерігалися судоми під час перебування в лікарні (дослідження Alvarez et al., Chen et al., Khalil et al.) [20, 24, 25]. Вік пацієнтів коливався від 30,1 до 64 років. У всіх проаналізованих дослідженнях відсоток чоловіків був вищим, ніж відсоток жінок.

Обговорення та висновки

У метааналізі було порівняно результати лікування Церебролізином у пацієнтів з ТУГМ у клінічних дослідженнях, наведених в базах даних Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase від початку створення відповідної бази даних до 11 липня 2022 року. Було відібрано як проспективні рандомізовані дослідження [15, 25, 27], так і спостереження або історичні когорти [20–23, 26]. У більшості проаналізованих досліджень автори вказують на неоднорідність груп і відсутність консенсусу щодо дози препарату й тривалості його застосування [15, 27]. Більшість досліджень довели, що Церебролізін дає позитивний лікувальний ефект у пацієнтів з ТУГМ щодо когнітивних функцій, GOS і GCS, але не змінює рівень смертності або ТПЛ [21, 22, 28, 29]. Обмеження даного метааналізу включають відсутність великих рандомізованих досліджень, різні дози препарату, що вводяться в різний час після первинної травми, неоднорідну групу респондентів і неоднорідні результати. Тому не було можливості порівняти всі згадані публікації в усіх запланованих аспектах.

За ступенем тяжкості ураження мозку у більшості хворих діагностовано ТУГМ середнього і важкого ступеня. Призначена доза Церебролізіну коливалася від 10 мл у дослідженні Ashgari et al. до 50 мл у дослідженнях Muresanu et al. (2020) і Poon et al. [15, 21, 27]. Час до початку лікування Церебролізином варіював від 24 годин до понад 20 місяців.

Позитивний ефект Церебролізіну був доведений *in vitro* (зниження активності мікроглії, ексайтотоксичності, продукції вільних радикалів, підвищення ви-

живаності нейронів), а також був продемонстрований *in vivo* в дослідженнях на тваринах [7, 16, 33, 34] і в клінічних дослідженнях [15, 20–28]. Зокрема, заслуговує на увагу роль моделювання імунної відповіді. Діючи через нейротрофічні фактори, а також впливаючи на активність ГАМКергічних і холінергічних шляхів, Церебролізін впливає на реакцію, яка розвивається у відповідь на первинне пошкодження, а також впливає на вторинне пошкодження в ушкодженному мозку. Варто відзначити, що Церебролізін завдяки своїм нейропротекторним властивостям купірує патологічні процеси на всіх етапах після початкової травми. Це може бути корисним для початку лікування на кожному етапі після ТУГМ — у перші 24 години, а також через 20 місяців після травми. Авторі Sharma, Zhang і Chopp дійшли висновку, що ефективність лікування Церебролізином залежить від дози та часу в дослідженнях на тваринах і розумно припустити, що клінічний ефект у дослідженнях на людях також залежатиме від дози й часу введення препарату [7, 16]. Слід зазначити, що позитивні ефекти лікування Церебролізином при ТУГМ також очевидні в умовах реабілітації після відстроченого введення Церебролізіну через тривалий час після травми [23, 24].

У роботі Muresanu et al. (2015) показано, що Церебролізін у дозах 20 мг/день, а також 30 мг/день поліпшує показники за GOS і RDS (модифікована шкала інвалідності Ранкіна) у пацієнтів з ТУГМ середнього і важкого ступеня через 10 і 30 днів після травми [22]. Результати дослідження Alvarez et al. (2003; 2008) вказують на те, що Церебролізін може сприяти ефекту ЕЕГ-активації в підгострому періоді після травми в пацієнтів із ТУГМ середнього і важкого ступеня [23, 24]. Chen et al. (2013) продемонстрували, що Церебролізін поліпшує оцінку за інструментом скринінгу когнітивних здібностей (CASI) у пацієнтів з ТУГМ легкого ступеня [25]. Khalil et al. (2017) відзначили, що лікування Церебролізином у пацієнтів із ТУГМ важкого ступеня пов'язане зі збільшенням балів за розширеною шкалою результатів Глазго (GOSE) і зниженням смертності [20]. Lucena et al. (2022) у своїй роботі з пацієнтами з ТУГМ важкого ступеня підтвердили, що Церебролізін має сприятливий вплив на результати за GCS, GOS, а також на ТПЛ [26]. Ashgari et al. (2014) показали, що результати за GCS були вірогідно вищими в групах лікування порівняно з контролем [21]. Дослідження CAPTAIN I і II, як це показано Poon et al. (2019) і Muresanu et al. (2020), продемонстрували когнітивне поліпшення в пацієнтів (тест Струпа і тест кольорових слідів) у разі додаткового лікування Церебролізином [15, 27].

На даний момент опубліковано декілька статей, що підсумовують ефекти Церебролізіну та інших нейропротекторних препаратів [29, 35, 36]. Один метааналіз використання Церебролізіну при ТУГМ проведений Ghaffarpasand et al. у 2018 р. [28], куди автори включили дослідження Wong et al. (2005), Alvarez et al. (2008), Ashgari et al. (2014), Muresanu et al. (2015) і Khalil et al. (2017). Основний висновок Ghaffarpasand et al. полягав у тому, що призначення Церебролізіну при ТУГМ поліпшувало показники за mRS і GOS.

Таблиця 1. Дослідження, відібрані для метааналізу

Характеристики досліджень						Втручання	Препарат для порівняння	Характеристики досліджуваних груп			
Автор статей	Країна	Спонсор дослідження	Осліплення дослідження (так/ні)	Тривалість дослідження	Загальна кількість пацієнтів			Вік (середній)	Кількість чоловіків	Частка чоловіків (%)	Судоми (так/ні)
Alvarez et al., 2008 [23]	Іспанія	Підприємство	Ні	30 днів	59	Церебролізін, середня доза/добу (мл); тривалість	Плацебо або інші	30,4	40	68	Немає даних
Alvarez et al., 2003 [24]	Іспанія	Підприємство	Ні	30 днів	20		Так	30,1	15	75	4
Chen et al., 2012 [25]	Тайвань	Немає даних	Так	3 місяці	32		Плацебо	44,8	21	66	0/32
Khalili et al., 2017 [20]	Іран	Академія	Ні	6 місяців	129		Не було	33,3	109	85	Так
Lucena et al., 2022 [26]	Філіппіни	Немає даних	Ні	28 днів	87		Не було	34	73	84	Немає даних
Poon et al., 2019 [27]	Гонконг, Тайвань, Корея, Сінгапур, Філіппіни	Підприємство	Так	30 днів	40		Плацебо	38,1	32	80	Немає даних
Wong et al., 2005 [14]	Китай	Немає даних	Ні	6 місяців	21		Не було	64	13	62	Немає даних
Ashgari et al., 2014 [21]	Іран	Немає даних	Ні	1 місяць	53		Не було	30	49	92	Немає даних
Murescanu et al., 2015 [22]	Румунія	Немає даних	Ні	1 місяць	7693		Не було	47	5415	70	Немає даних
Murescanu et al., 2015a [22]	Румунія	Немає даних	Ні	1 місяць	6627		Не було	47	5415	70	Немає даних
Muresanu et al., 2020 [15]	Румунія	Немає даних	Так	3 місяці	139		Плацебо	47,4	123	88,5	Немає даних

Метааналіз, зроблений авторами статті, яка є предметом даного огляду, підтвердив поліпшення показників за GCS у пацієнтів з ТУГМ при лікуванні Церебролізином. Це зазначено в дослідженнях Alvarez et al. (2003), Chen et al. (2012), Poon et al. (2019), Muresanu et al. (2020) і Lucena et al. (2022).

У базовому лікуванні ТУГМ ми, як правило, дотримувалися алгоритмів Traumatic Brain Foundation [3]. У випадку пацієнтів із моніторингом ВЧТ ми також можемо слідувати SIBICC або іншим алгоритмам, коли ми не маємо можливості оцінити ВЧТ прямим, інвазивним способом (у тому числі за алгоритмами залежно від змін

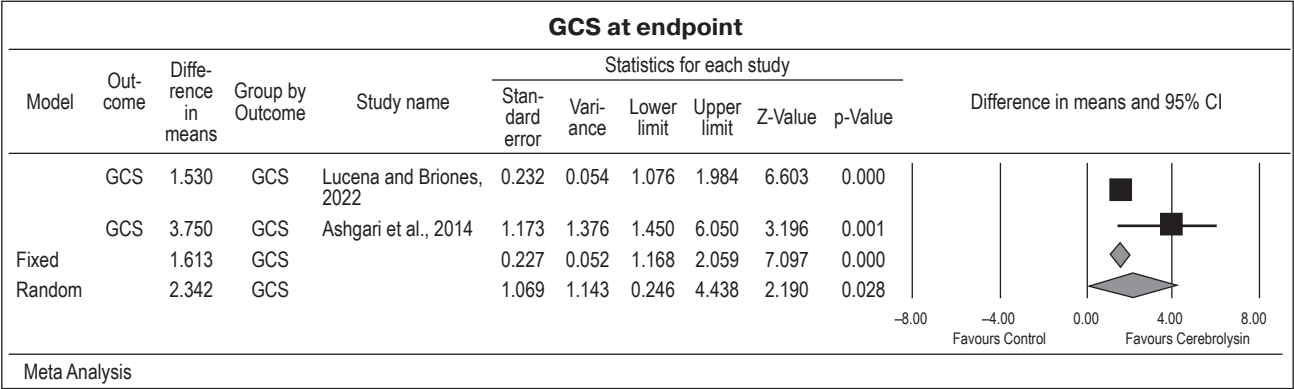


Рисунок 1. Ефекти Церебролізину на показники за шкалою коми Глазго (Z-value = 2,190, p = 0,028)

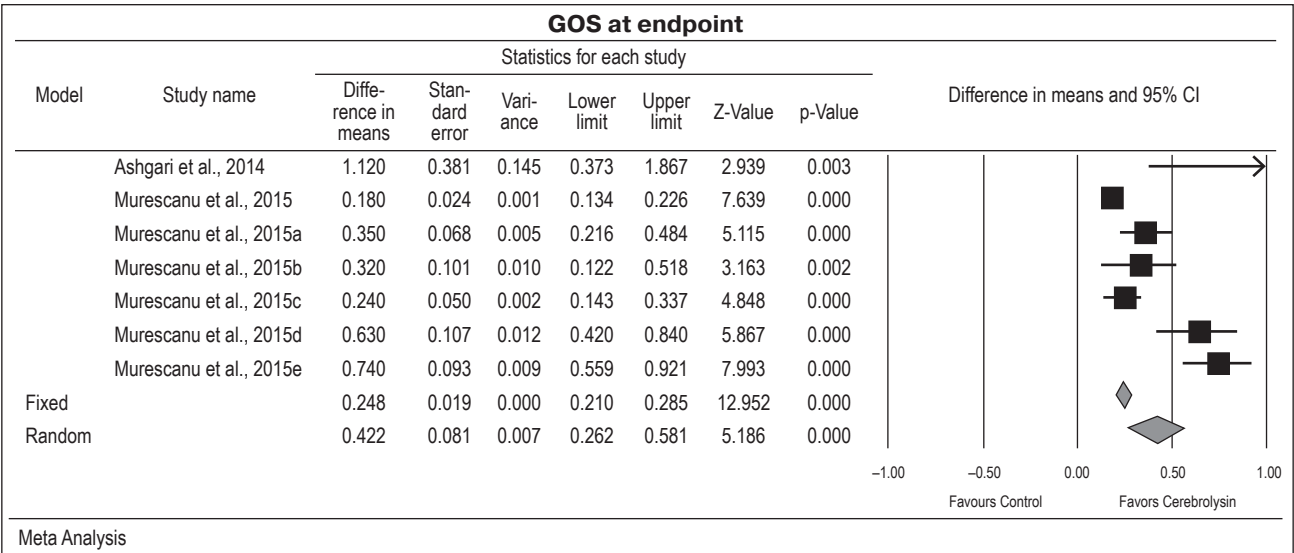


Рисунок 2. Ефекти Церебролізину на показники за шкалою результатів Глазго (Z-value = 12,962, p < 0,05)

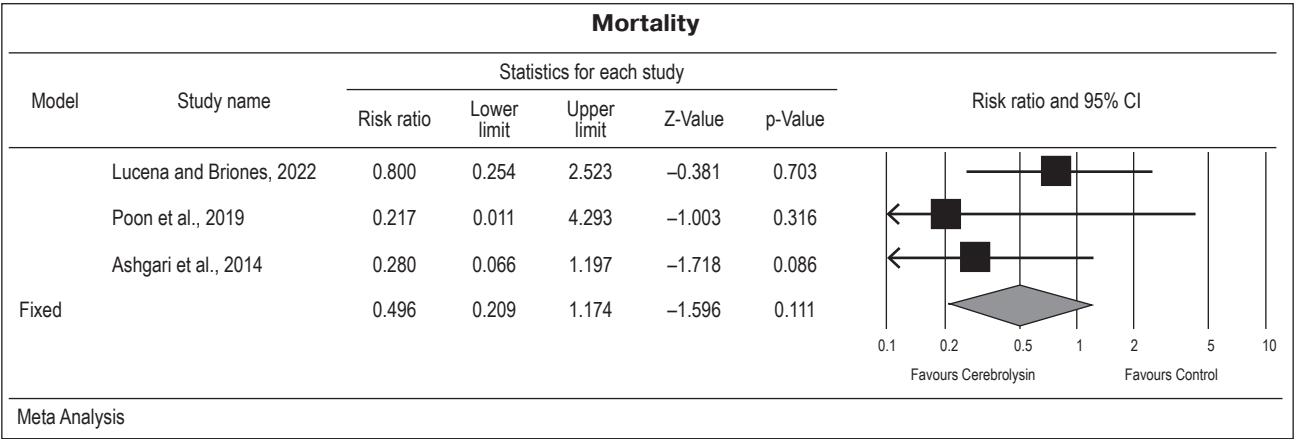


Рисунок 3. Ефекти Церебролізину на показник смертності (Z-value = -1,596, p = 0,111)

на комп'ютерній томограмі) [3–5]. Також варто звернути увагу на алгоритми, створені на основі консенсусу груп експертів, наприклад SIBICC або Рекомендації 2023 року з когнітивної реабілітації після черепно-мозкової травми, у яких Церебролізін згадується як препарат, який варто призначати для лікування ЧМТ [5, 37]. Рекомендації INCOG подають консенсус, досягнутий групою експертів на основі публікацій, що датовані 2014 роком. Він включає фармакологічні й нефармакологічні стратегії для поліпшення уваги після ТУГМ помірного і тяжкого ступеня. Оскільки період після ТУГМ пов'язаний з розладами нейромедіаторів, що впливають на когнітивні здібності й увагу, у цій статті, серед інших, пропонуються фармакологічні речовини, які позитивно впливають на поліпшення уваги. На думку авторів, Церебролізін є одним із препаратів, які можуть бути використані з потенційною користю для цієї групи пацієнтів. Проте автори зазначають, що в даний час бракує ширших доказів, які були б отримані з досліджень [37].

Проведений метааналіз підтверджує позитивний ефект лікування Церебрוליном на клінічні результати за аспектами GCS та GOS у пацієнтів з ТУГМ. Авторам не вдалося встановити вірогідний вплив на смертність або ТПЛ, можливо, також через відносно невеликий розмір вибірки. Тому необхідні додаткові рандомізовані дослідження використання Церебролізіну при ТУГМ, щоб підтвердити й розширити висновки щодо клінічної користі Церебролізіну при ТУГМ.

Також у дослідженнях Alvarez et al. (2003) і Poon et al. (2020) було отримано докази рівня 1b про те, що Церебролізін є ефективним засобом, який може поліпшити увагу в осіб із ТУГМ помірного і тяжкого ступеня. За даними Alvarez et al. (2003), Церебролізін поліпшив біоелектричну активність мозку, на що вказує значне підвищення швидких бета-частот. Оцінка загального нейропсихологічного стану (тест SKT), що включає 9 субтестів, була проведена для оцінки пам'яті й уваги в пацієнтів, які отримували Церебролізін. Спостерігалось вірогідне поліпшення загального стану після лікування, що вказує на когнітивні переваги Церебролізіну. Результати дослідження Poon et al. (2020) показали актуальність комбінованого лікування з використанням Церебролізіну в осіб з ТУГМ завдяки плейотропним нейропротективним ефектам і посиленню нейрогенеративних ефектів. У нещодавньому метааналізі (Vester et al., 2021) також було підтверджено, що Церебролізін є безпечним та ефективним препаратом для лікування осіб із ТУГМ помірного і тяжкого ступеня.

Список літератури

- Jiang J.-Y., Gao G.-Y., Feng J.-F., Mao Q., Chen L.-G., Yang X.-F. et al. Traumatic brain injury in China. *Lancet Neurol.* 2019. 18. 286-295.
- Majdan M., Plancikova D., Brazinova A., Rusnak M., Nieboer D., Feigin V., Maas A. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: A cross-sectional analysis. *Lancet Public Health.* 2016. 1. e76-e83.
- Carney N., Totten A.M., O-Reilly C., Ullman J.S., Hawryluk G.W.J., Bell M.J. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2016. 1. 1-10.
- Gerber L.M., Chiu Y., Carney N., Hartl R., Ghajar J. Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2013. 119. 1583-1590.
- Hawryluk G.W.J., Aguilera S., Buki A., Bulger E., Citero G., Cooper D.J. et al. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: The Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med.* 2019. 45. 1783-1794.
- Zhang Y., Chopp M., Meng Y., Zhang Z.G., Doppler E., Mahmood A., Xiong Y. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury. *J. Neurosurg.* 2013. 118. 1343-1355.
- Zhang Y., Chopp M., Meng Y., Zhang Z.G., Doppler E., Winter S. et al. Cerebrolysin improves cognitive performance in rats after mild traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2015. 122. 843-855.
- Shmakova A.A., Androsova L.W. Investigating the effect of central nervous system drugs on leukocyte elastase activity in vitro. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2018. 28. 13-14.
- Fiani B., Covarrubias C., Wong A., Doan T., Reardon T., Nikolaidis D., Sarno E. Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: Review of the literature and outcomes. *Neurol. Sci.* 2021. 42. 1345-1353.
- Chen S.-D., Yang J.-L., Hwang W.-C., Yang D.-I. Emerging roles of sonic hedgehog in adult neurological diseases: Neurogenesis and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19. 2423.
- Lai K., Kaspar B.K., Gage F.H., Schaffer D.V. Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation in vitro and in vivo. *Nat. Neurosci.* 2003. 6. 21-27.
- Masliah E., Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: Brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today.* 2012. 48. 3-24.
- Zhang Y., Chopp M. Cerebrolysin reduces astrogliosis and axonal injury and enhances neurogenesis in rats after closed head injury. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2019. 33. 15-26.
- Wong G.K.C., Zhu X.L., Poon W.S. Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: Result of a cohort study. In *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XII*; Springer: Vienna, Austria. 2005. Vol. 95.
- Muresanu D.F., Florian S., Homberg V., Matula C., Von Steinbuechel N., Vos P.E. et al. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: Results from the CAPTAIN II trial. *Neurol. Sci.* 2020. 41. 1171-1181.
- Sharma H.S., Zimmermann-Meinzingen S., Johanson C.E. Cerebrolysin reduces blood-cerebrospinal fluid barrier permeability change, brain pathology, and functional deficits following traumatic brain injury in the rat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. 1199. 125-137.
- DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin. Trials.* 1986. 7. 177-188.
- Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997. 315. 629-634.
- Duval S., Tweedie R.A. Nonparametric "Trim and Fill" Method of Accounting for Publication Bias in Meta-Analysis. *J. Am. Stat. Assoc.* 2000. 95. 89-98.
- Khalili H., Niakan A., Ghaffarpasand F. Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017. 152. 34-38.

21. Asghari M., Meshkini A., Salehpour F., Aghazadek J., Shakeri M., Shokohi G. et al. Investigation of the effect of cerebrolysin on patients with head trauma and diffuse axonal injury. *Int. J. Curr. Res. Acad. Rev.* 2014. 2. 1-8.
22. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M., Gheoghita E., Florian S., Stan H. et al. A retrospective, multi-center cohort study evaluating the severity-related effects of cerebrolysin treatment on clinical outcomes in traumatic brain injury. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2015. 14. 587-599.
23. Alvarez X.A., Sampedro C., Figueroa J., Tellado I., Gonzalez A., Garcia-Fantini M. et al. Reductions in qEEG slowing over 1 year and after treatment with Cerebrolysin in patients with moderate-severe traumatic brain injury. *J. Neural Transm.* 2008. 115. 683-692.
24. Alvarez X.A., Sampedro C., Perez P., Laredo M., Couceiro V., Hernandez A. et al. Positive effects of Cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: An exploratory study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2003. 18. 271-278.
25. Chen C.C., Wei S.-T., Tsaia S.-C., Chen X.-X., Cho D.-Y. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: Double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br. J. Neurosurg.* 2013. 27. 803-807.
26. Lucena L.L., Briones M.V.A. Effect of Cerebrolysin in severe traumatic brain injury: A multi-center, retrospective cohort study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2022. 216. 107216.
27. Poon W., Matula C., Vos P.E., Muresanu D.F., Steinbuchel N., Wild K., Homberg V., Wang E., Lee T.M.C., Strliciu S. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in acute brain injury and neuro-recovery: CAPTAIN I — A randomized, placebo-controlled, double-blind, Asian-Pacific trial. *Neurol. Sci.* 2020. 41. 281-293.
28. Ghaffarpasand F., Torabi S., Rasti A., Niakanm M.H., Aghakablou A., Pakzad F., Beheshtian M.S., Tabrizi R. Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018. 15. 127-135.
29. El Sayed I., Zaki A., Fayed A.M., Shehat G.M., Abdelmonem S. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurg. Rev.* 2018. 41. 427-438.
30. Shin D.-S., Hwang S.-C. Serial Brain CT Scans in Severe Head Injury without Intracranial Pressure Monitoring. *KJNT.* 2014. 10. 26-30.
31. Brazinova A., Rehorcikova V., Taylor M.S., Buckova V., Majdan M., Psota M. et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J. Neurotrauma.* 2021. 38. 1411-1440.
32. Feng J., van Veen E., Yang C., Huijben J.A., Lingsma H.F., Gao G., Jiang J. Comparison of care system and treatment approaches for patients with traumatic brain injury in China versus Europe: A CENTER-TBI survey study. *J. Neurotrauma.* 2020. 37. 1806-1817.
33. Muresanu D., Birle C., Muresanu I., Costin C., Vester J., Rafila A. Neuroprotection in TBI. In *Neurotrauma: A Comprehensive Textbook on Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury*; Wang K.K.W., Ed.; Oxford University Press: New York, NY, USA, 2018. P. 333-346.
34. Sharma H.S., Muresanu D.F., Sahib S., Tian Z.R., Lafuente J.V., Buzoianu A.D. et al. Cerebrolysin restores balance between excitatory and inhibitory amino acids in brain following concussive head injury. Superior neuroprotective effects of TiO2 nanowired drug delivery. *Prog. Brain Res.* 2021. 266. 211-267.
35. Wheaton P., Mathias J.L., Vink R. Impact of pharmacological treatments on cognitive and behavioral outcome in the postacute stages of adult traumatic brain injury: A meta-analysis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011. 31. 745-757.
36. Vester J.C., Buzoianu A.D., Florian S.I., Homberg V., Kim S.-H., Lee T.M.C. et al. Cerebrolysin after moderate to severe traumatic brain injury: Prospective meta-analysis of the CAPTAIN trial series. *Neurol. Sci.* 2021. 42. 4531-4541.
37. Bayley M., Ponsford J., Jeffay E., Ponsford J., Harnett A., Janzen S. et al. INCOG 2.0 Guidelines for Cognitive Rehabilitation Following Traumatic Brain Injury, Part III: Executive Functions. *J. Head Trauma Rehabil.* 2023. 38. 52-64.

Підготовлено за матеріалами статті
Konrad Jarosz та співавт. Cerebrolysin in Patients
with TBI: Systematic Review and Meta-Analysis, 2023. <https://doi.org/10.3390/brainsci13030507>
Оригінал статті надруковано в
Brain Sci. 2023. 13. 507

Cerebrolysin in patients with traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis

Abstract. Traumatic brain injury (TBI) is one of the most common causes of deaths and failure to return to society according to the latest statistics. Cerebrolysin is a drug approved for use in patients diagnosed with TBI. It is a mixture of neuropeptides derived from purified porcine brain proteins and multiple experimental studies have proven its neuroprotective and neurorestorative properties both *in vitro* and *in vivo*. The article presents the meta-analysis review conducted by Polish authors in 2023, where the latest clinical study reports on the use of Cerebrolysin in patients with TBI were analyzed. The authors searched the databases: PubMed, CINAHL, Web of Science, and Embase from database creation until July 11,

2022. Ten clinical studies were eligible and included in the final analysis, including both retrospective and prospective studies of 8,749 patients. Treatment with Cerebrolysin was associated with a statistically significant changes in Glasgo Coma Scale and Glasgow Outcome Scale scores. Mortality of any cause and the length of stay were not affected by the treatment. Our findings support and confirm the beneficial effects of Cerebrolysin treatment on the clinical outcomes in patients after TBI. Further multi-center studies to optimize dosing and time of administration should be conducted.

Keywords: traumatic brain injury; Cerebrolysin; neuroprotective treatment

УДК 616.831/89-02:616.61

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1177>

Пінчук В.А., Дельва М.Ю., Гринь К.В., Білько В.В., Дельва І.І., Пурденко Т.Й., Таряник К.А.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Нирково-мозкова вісь та нейропсихологічні розлади: аналіз взаємозв'язку

Резюме. Як відомо, порушення когнітивних функцій є однією з причин інвалідизації населення, а кількість пацієнтів, що потребують тривалої реабілітації, спрямованої на відновлення психічного здоров'я, збільшується. Останнім часом помітно зростає інтерес лікарів різних спеціальностей до вивчення проблеми взаємозв'язку між соматичною і нервовою системами організму та клінічних особливостей ураження нервової системи при вісцеральних захворюваннях. Зокрема, актуальними залишаються питання вивчення нефрогенних уражень нервової системи, які призводять до зниження якості життя пацієнтів і значних фінансових затрат та зумовлюють актуальність даної медичної і соціальної проблеми. Когнітивні зниження діагностуються вже на ранніх стадіях захворювань і прогресують паралельно зі зниженням функцій нирок. Окиснювальний стрес, ендотеліальна дисфункція, прискорений артеріосклероз і уремичне запальне середовище впливають як на центральну, так і на периферичну нервову систему. Розуміння взаємодії між нирками та головним мозком є міждисциплінарною проблемою в науковій галузі. У цій роботі проаналізовані сучасні літературні джерела баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI стосовно нейропсихологічних розладів у пацієнтів із захворюванням нирок, представлені найбільш відомі реногенні нейропсихологічні розлади, особливості їх патогенезу та клінічна характеристика. Для аналізу використано бібліографічний, аналітичний методи дослідження та методика системного підходу. Пацієнти на всіх стадіях хронічної хвороби нирок (ХХН) мають вищий ризик розвитку деменції та когнітивних порушень, а нещодавні епідеміологічні дослідження показали, що гостре пошкодження нирок (ГПН) пов'язане з ризиком подальшого інсульту та деменції. Публікація має на меті завдяки вивченню сучасних літературних джерел узагальнити наукові дані стосовно реногенних нейропсихологічних розладів, продемонструвати важливість вивчення діагностичних критеріїв та клінічних особливостей, звернути увагу лікарів на своєчасну діагностику, етіопатогенетичне лікування та профілактику даної патології. З огляду на проведений аналіз сучасних літературних джерел встановлено, що дисрегуляція нирково-мозкової осі є причиною нейропсихологічних розладів, а недостатньо вивчений складний патогенетичний взаємозв'язок та точний механізм модуляції між нирковими і когнітивними порушеннями потребує подальшого аналізу, оскільки слід очікувати подальшого зростання нейропсихологічних розладів у популяції.

Ключові слова: нирково-мозкова вісь; хронічна ниркова недостатність; гостре пошкодження нирок; нейропсихологічні розлади

Вступ

Останнім часом помітно зростає інтерес лікарів різних спеціальностей до вивчення проблеми взаємозв'язку між соматичною і нервовою системами організму та клінічних особливостей ураження нервової системи при вісцеральних захворюваннях. Зокрема,

актуальними залишаються питання вивчення нефрогенних уражень нервової системи, які призводять до зниження якості життя пацієнтів і значних фінансових затрат та зумовлюють актуальність цієї медичної і соціальної проблеми [1–3]. Неврологічні ускладнення є основною причиною смертності та інвалідності пацієнтів.

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

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

Для кореспонденції: Пінчук Вікторія Анатоліївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: v.pinchuk@pdmu.edu.ua; тел.: +380 (50) 958-26-26

For correspondence: Pinchuk Viktoriia, PhD, Associate Professor at the Department of Neurological Diseases, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: v.pinchuk@pdmu.edu.ua; phone: +380 (50) 958-26-26

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

ентів із захворюваннями нирок. Окиснювальний стрес, ендотеліальна дисфункція, прискорений артеріосклероз і уремичне запальне середовище впливають як на центральну, так і на периферичну нервову систему [4].

Розуміння взаємодії між нирками та головним мозком є міждисциплінарною проблемою в науковій галузі. У цій роботі на основі вивчення сучасних літературних джерел представлені найбільш відомі реногенні нейропсихологічні розлади, особливості їх патогенезу та клінічна характеристика.

Мета роботи: узагальнити наукові дані стосовно нейропсихологічних розладів при захворюваннях нирок та продемонструвати важливість вивчення їх діагностичних критеріїв та клінічних особливостей.

Матеріали та методи

Аналіз сучасних літературних джерел на основі баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI стосовно нейропсихологічних розладів у пацієнтів із захворюванням нирок. Для аналізу використано бібліографічний, аналітичний методи дослідження та методу системного підходу.

Аналіз останніх досліджень та публікацій

Порушення когнітивних функцій займає одне з провідних місць серед причин інвалідизації населення, а кількість пацієнтів, що потребують тривалої реабілітації, спрямованої на відновлення психічного здоров'я, залишається значною. На жаль, кількість пацієнтів із порушеними вищими психічними функціями збільшується. Когнітивні порушення проявляються у по-

гіршенні навчання, пам'яті та міркування. Порушення когніції в усьому світі 2015 року були діагновані у 46,8 мільйона осіб, а до 2050 року прогнозується збільшення поширеності таких порушень до 131,5 мільйона осіб [5]. Окрім того, порушення когнітивних функцій впливають на тривалість перебування в лікарні, захворюваність і смертність, що підтверджується практикою та літературними джерелами [6, 7]. На особливу увагу заслуговує питання зв'язку когнітивних порушень з хворобами нирок, що становить вісь «нирки — мозок». У дорослого населення зниження функції нирок незалежно пов'язане з довгостроковими порушеннями зорової і вербальної пам'яті та навчання [1]. Когнітивні порушення починаються на ранніх стадіях захворювань і розвиваються паралельно зі зниженням функції нирок [8]. Проблема когнітивних порушень при ХХН є вкрай важливою через її складний вплив на пацієнтів та їх доглядачів і загальну їхнього життя. Когнітивні порушення можуть утруднювати виконання навіть базових завдань, таких як прийом ліків, планування діалізу чи дотримання дієти, можуть спричиняти розгубленість, тривогу або агресивну поведінку в пацієнта і додатковий тягар для доглядачів [9]. Схематично вісь «мозок — нирки» проілюстровано на рис. 1.

Аналізуючи сучасні дані, ми встановили, що мозок і нирки працюють спільно для підтримки нормального гомеостазу позаклітинної рідини, контролюючи баланс натрію і води, потребують інтенсивного кровотоку і мають схожі анатомічні особливості артеріальної судинної системи. Обидва органи мають «судини-трансформери» (аферентні артеріоли в нирках і перфорантні артеріоли



Рисунок 1. Схема осі «мозок — нирки»

в мозку) — короткі, тонкі артеріоли, які відгалужуються від значно більших артерій, що забезпечують авторегуляцію перфузії тканин, але мають і деякі загальні фізіологічні особливості. По-перше, нирки та мозок є органами з високою перфузією і піддаються відносно великому припливу крові під час серцевого циклу. По-друге, при коливаннях артеріального тиску і мозок, і нирки прагнуть підтримувати постійну перфузію шляхом саморегуляції. По-третє, існує гемодинамічний паралелізм між судинними руслами двох органів. Хронічні захворювання, такі як діабет та гіпертонія, є фактором високого ризику розвитку цереброваскулярних та серцево-судинних захворювань, діабетичної нефропатії та гіпертонічної нефропатії. Ці загальні фізіологічні особливості забезпечують основу для дослідження того, наскільки тісно пов'язані мозок і нирки, але складні взаємодії між мозком і нирками, ймовірно, виходять за рамки цих загальних особливостей і факторів ризику. Досі дослідження взаємозв'язку між мозком і нирками були зосереджені на ролі ниркової недостатності у виникненні дисфункції мозку. Однак вплив пошкодження мозку на функцію нирок залишається відносно невивченим [2].

V. Dulam, S. Katta, V.P. Nakka вказують на те, що цереброваскулярні захворювання можуть стимулювати порушення функції нирок, оскільки діяльність нирок регулюється мозком через нервові шляхи. Термін «перехресне зв'язування органів» можна визначити як взаємодію з віддаленими органами за допомогою біологічного зв'язку через центральну нервову систему та пе-

риферичні гуморальні шляхи. Центральний шлях взаємодії мозку і нирок може проходити через центральну вегетативну нервову мережу і симпатичну нервову систему. Периферичні сигнальні шляхи міжорганної комунікації можуть регулюватися запальною реакцією, авторегуляцією, нейроендокринною системою та позаклітинними везикулами [3].

Гіпотеза нирково-мозкової осі підкреслює роль ниркової функції в регуляції нейродегенерації та мозкового кровотоку. Нирково-мозкова взаємодія включає вивільнення цитокінів і хемокинів, вироблення активних форм кисню, циркуляцію і локалізацію трофічних факторів і молекул ренін-ангіотензинової системи (РАС) [10]. Водночас з'являється все більше доказів того, що нервова система, включаючи нирковий, блукаючий і селезінковий нерви, модулює перебіг хронічної ниркової недостатності (ХНН) і ХХН. Судини цих двох органів чутливі до традиційних факторів ризику атеросклерозу, таких як похилий вік, гіпертонія, діабет, дисліпідемія та куріння. Однак низка епідеміологічних досліджень показала, що ХХН сама по собі є фактором ризику цереброваскулярних захворювань незалежно від традиційних факторів ризику атеросклерозу [11–13].

11-річне наукове дослідження показало, що альбумінурія і мікроальбумінурія як ранні маркери пошкодження ендотелію ниркових клубочків можуть допомогти запобігти зниженню когнітивних функцій [14]. У новітніх дослідженнях встановлений зв'язок між тяжкістю порушення функції нирок і візуалізуючими біомаркерами хвороби дрібних судин, які також характерні

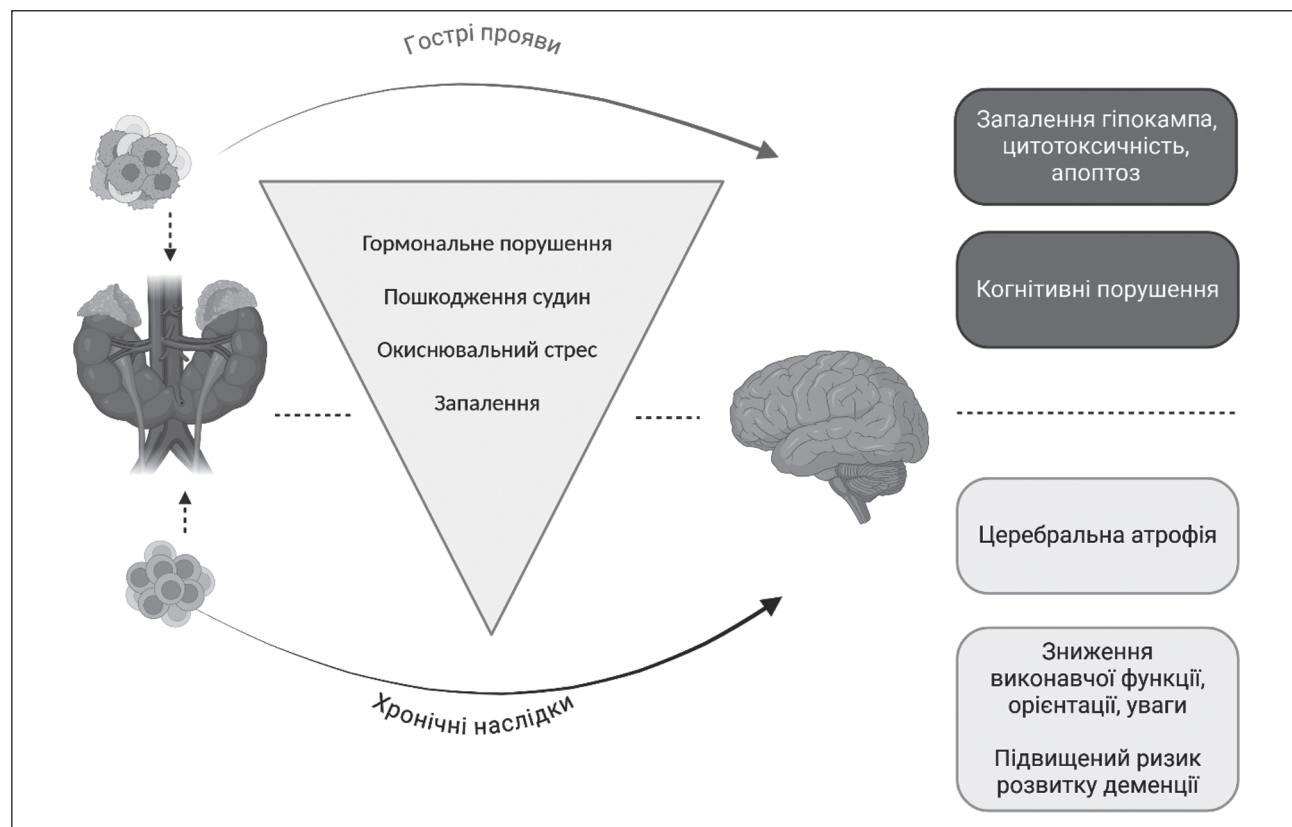


Рисунок 2. Вплив ГПН та ХХН на церебральні функції

при артеріальній гіпертензії (АГ) та цукровому діабеті (ЦД). Виявлені взаємозв'язки дозволяють говорити про континуум, складовими якого є АГ, ХХН, ЦД і хвороба дрібних судин, що є значущими факторами нейрокогнітивного дефіциту, який нерідко поєднується з нейро-сенсорними порушеннями ішемічного генезу [15, 16].

Клінічні та епідеміологічні дані свідчать про те, що ХХН пов'язана з тривалими когнітивними порушеннями. Наприклад, багатовимірний логістичний регресійний аналіз показав, що підвищений рівень β 2-мікроглобуліну в сечі незалежно асоціювався з когнітивними порушеннями у пацієнтів з нирковою хворобою [17].

У фізіологічних станах нервова система та нирки взаємодіють одна з одними, щоб підтримувати нормальний гомеостаз організму. Однак патологічні стани порушують цю взаємодію, як це спостерігається при гіпертензії, а пошкодження нирок може спричинити порушення ниркового рефлексу та обробки натрію.

При гострому пошкодженні нирок (ГПН) і ХХН уражені нирки мають шкідливий вплив на центральну нервову систему, що продемонстровано на рис. 2.

ХХН є незалежним фактором ризику розвитку цереброваскулярних захворювань та когнітивних порушень, і багато факторів, включаючи затримку уремичних токсинів та фосфатів, впливає на структурне та функціональне здоров'я хворих. Неврологічні розлади, такі як цереброваскулярна та когнітивна дисфункція, є поширеними у пацієнтів з ХХН. Щорічна частота інсульту становить 15,1 % у пацієнтів на гемодіалізі та 9,6 % у пацієнтів з ХХН порівняно з 2,6 % у пацієнтів без ХХН. У пацієнтів з ХХН 3–5-ї стадії виявлено ступінчастий зв'язок між функцією нирок та когнітивною функцією незалежно від судинних факторів ризику [18, 19].

Уремичні токсини, які можуть накопичуватися при ХХН, безпосередньо впливають на судинні ушкодження та когнітивні функції. Широкий огляд відповідних звітів про взаємодію уремичних токсинів з цереброваскулярною системою вказує на те, що сечова кислота, індоксилсульфат, р-крезилсульфат, інтерлейкін 1 β , інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини α і паратиреоїдний гормон, імовірно, впливають на ЦНС, але механізми цього впливу ще не з'ясовані [20]. Надлишок фосфатів також вважається причиною пошкодження судин у хворих на ХХН. У мишачій моделі ХХН високий рівень фосфатів спричиняв дисфункцію ендотелію та підвищував експресію VCAM-1/ICAM-1 в ендотеліальних клітинах [21]. Саме ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль у регуляції судинного тону, проникності судин, судинному ремоделюванні та ангіогенезі [22]. Фактор росту фібробластів 23, який часто підвищений у хворих на ХХН і викликає фосфатурію, також може бути безпосередньо залучений до розвитку цереброваскулярних захворювань [23].

Припускають, що ХХН сама по собі індукуює змінений фенотип ЛПВЩ, який є шкідливим для ендотеліальних клітин і сприяє розвитку атеросклерозу [24]. Мало відомо про механізм зміни фенотипу ЛПВЩ у пацієнтів з ХХН, але накопичення симетричного диметиларгініну в частинках ЛПВЩ і змінений білковий

склад у пацієнтів з ХХН можуть бути залучені в патогенез захворювання [25].

Більшість досліджень показала підвищену поширеність когнітивних порушень і деменції у пацієнтів з ХХН. Крім того, це збільшення не обмежувалося пацієнтами, які перебувають на гемодіалізі, але також спостерігалось у пацієнтів з легкою та помірною формою ХХН. Пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі, також мали помірні та тяжкі когнітивні порушення [26].

Пацієнти на всіх стадіях ХХН мають вищий ризик розвитку деменції та когнітивних порушень, ніж люди без ХХН, а частота когнітивних порушень ще вища у пацієнтів на гемодіалізі. Нервово-судинні розлади, пов'язані з діалізом, все частіше виявляються як при безперервній, так і при регулярній замісній нирковій терапії, і для запобігання їм розробляються терапевтичні стратегії [4].

Систематичний огляд і метааналіз виявили позитивний зв'язок між ХХН і дисфункцією головного мозку. Однак зв'язок між нирковою дисфункцією та структурними порушеннями головного мозку залишається суперечливим. З іншого боку, структурні порушення мозку, зокрема мікрогеморагії та безсимптомний інфаркт, але не функціональні порушення мозку пов'язані з погіршенням функції нирок [27].

Клінічні дослідження та дослідження на тваринах свідчать про те, що є фактори, які впливають на частоту виникнення та наслідки інсульту, а також пов'язані із захворюванням білої речовини та когнітивними порушеннями. Однак прямих доказів у пацієнтів з ХХН все ще бракує. Краще розуміння факторів, відповідальних за підвищену поширеність цереброваскулярних захворювань у пацієнтів з ХХН, може допомогти в розробці нових методів лікування.

Було проведено мало клінічних досліджень у пацієнтів з ХХН, а ефективність специфічних методів лікування є суперечливою: препарати, що знижують рівень холестерину, ЛПНЩ та артеріальний тиск, можуть зменшити частоту виникнення цереброваскулярних захворювань у пацієнтів з ХХН, тоді як лікування препаратами, що стимулюють еритропоез, може збільшити ризик інсульту, але зменшити ризик когнітивної дисфункції [28].

У провідному дослідженні взяли участь 87 пацієнтів та 50 осіб контрольної групи. Пацієнти з ХХН показали знижену когнітивну функцію порівняно з контрольною групою. Порівняно з пацієнтами з 3-ю стадією ХХН пацієнти на пізніх стадіях (4-та або 5-та стадія) мали нижчі когнітивні показники, більш виражену гіперінтенсивність білої речовини (ГПБ) і більш виражену атрофію шлуночків; за показниками виконавчої функції ($\beta = -0,23$, $P = 0,043$) та уваги ($\beta = -0,29$, $P = 0,004$) пацієнти з ХХН були більш схильні до ГПБ, ніж у контрольній групі. Однак когнітивні порушення не були пов'язані з атрофією шлуночків. Учені виявили у пацієнтів з ХХН когнітивні порушення та структурні аномалії головного мозку, включаючи атрофію мозку [29].

Як нетрадиційні причини структурних і функціональних змін у головному мозку, характерних для ХХН, було запропоновано кілька варіантів, але багато з них наразі є лише кореляційними, і для підтвердження причинно-наслідкового зв'язку потрібні додаткові експериментальні та клінічні дослідження.

Когнітивні порушення при захворюваннях нирок впливають на самооцінку, професійну діяльність, якість життя, витрати на охорону здоров'я та смертність. Пацієнти засвідчують високий рівень психологічного стресу, який асоціюється з підвищеною смертністю та несприятливими наслідками для здоров'я. Мало відомо про частоту різних психічних розладів та кількість суїцидальних спроб у пацієнтів з ХХН. Загалом учасники повідомили про наявність депресії (14,5 %) і тривоги (14,2 %). Використовуючи клінічні пороги 8 або вище за субшкалою HADS, вчені визначили, що поточні клінічно значущі рівні тривоги і депресії становили 50,7 і 35,4 % відповідно. Рівень депресії був дещо вищим у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, порівняно з пацієнтами, які отримали трансплантат. Депресія, тривога і діагноз психічного розладу були пов'язані з нижчою якістю життя [30, 31].

Зараз невідомо, чи трансплантація нирки покращує когнітивні функції і чи є це покращення рівномірним у всіх когнітивних сферах. Різниця між оборотними та необоротними когнітивними порушеннями є важливою для клінічного догляду за пацієнтами до та після трансплантації.

Оцінюючи когнітивні показники до трансплантації нирок, через 3 і 12 місяців після, вчені виявили, що епізодична пам'ять і вербальна декларативна пам'ять нормалізувалися після трансплантації. Семантична пам'ять, вільне володіння мовою, психомоторна швидкість і візуально-просторова функція також покращилися після трансплантації, але не досягли нормального рівня. Таким чином, когнітивна дисфункція при захворюваннях нирок є принаймні частково оборотною [32–34].

ГПН — раптовий початок дисфункції нирок, включаючи структурні та функціональні порушення, що прогресують протягом декількох годин або днів. ГПН є новим глобальним тягарем для охорони здоров'я з високим рівнем захворюваності та смертності, особливо у критично хворих пацієнтів [35].

Метааналіз восьми досліджень показав, що ГПН є поширеним ускладненням гострого ішемічного інсульту [36], може викликати уремичну енцефалопатію, а епідеміологічні дослідження показали, що даний діагноз пов'язаний з ризиком інсульту та деменції [37, 38].

Накопичені уремичні токсини при нирковій дисфункції, особливо при нелікованій нирковій недостатності, можуть спричинити уремичну енцефалопатію, патогенез якої недостатньо вивчений. У пацієнтів спостерігаються дратівливість, дефіцит уваги, зміна психічного стану, судоми та смерть. Пацієнти з ГПН більш схильні до енцефалопатії, ніж пацієнти з ХХН, можливо, через недостатній час для адаптації до уремичних токсинів, які накопичуються.

ГПН спричиняє підвищену проникність мікросудин головного мозку, а гостра уремія індукує запальні хемотіні, які є механізмом витоку через гематоенцефалічний бар'єр. Однак лише в небагатьох дослідженнях вивчався вплив початку та тяжкості ГПН на прогресування інсульту *de novo* [2].

Нещодавні епідеміологічні дослідження також показали, що ГПН пов'язане з ризиком подальшого інсульту та деменції. За результатами загальнонаціонального обсерваційного дослідження, проведеного в Тайвані, вчені дійшли висновку, що ГПН, яке потребує діалізу, було пов'язане з вищим ризиком і вищою тяжкістю наступних інсультів. Патологічні зміни, що відбуваються в мозку під час ГПН, можуть пояснити вищий ризик подальшого інсульту та деменції. У мозку мишей з ГПН підвищувався рівень запальних цитокінів як у корі, так і в гіпокампі, активувалися астроцити в корі та мозолистому тілі, а також знижувалася рухова активність. Також показано зниження моторної функції та рухової активності, що супроводжувалося помітною активацією Toll-подібного рецептора 4 (TLR4) в гіпокампі та смугастому тілі [39]. Також можливо, що сенсорні аференти, які іннервують периферію, включаючи нирки, активуються пов'язаними з небезпекою молекулярними патернами і цитокінами, що діють безпосередньо на мозок.

Нещодавні обсерваційні дослідження також підкреслили потенційний зв'язок між розвитком ГПН та тромбоемболією, артеріальною гіпертензією та інсульту. Зокрема, в ретроспективному стаціонарному дослідженні Y.T. Kuo et al. виявили в 1,44 раза вищий ризик тромбозу глибоких вен і в 2,66 раза вищий ризик тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з ГПН порівняно з пацієнтами без ГПН протягом трьох років. В іншому ретроспективному дослідженні 43 611 госпіталізованих пацієнтів Hsu et al. показали, що ті, хто пережив ГПН, частіше мали підвищений артеріальний тиск, ніж ті, хто його не пережив [40].

Підвищений ризик ниркової недостатності та пов'язаних з нею внутрішньомозкових крововиливів, а також прискорене зниження когнітивних здібностей — це нові сфери [4].

Сучасна діагностика дозволяє уточнити взаємозв'язок патологічного процесу та його наслідків, оцінити характер порушення функції, зміни соціальної та побутової активності, визначити можливості реабілітації таких пацієнтів.

Реабілітаційний потенціал відновлення вищих психічних функцій визначається особливостями розвитку і перебігу захворювання, особливостями структурно-функціональних характеристик речовини головного мозку і судинної системи, особливостями саногенезу, можливостями компенсації.

Суттєву роль відіграє індивідуальний ресурс пластичності. Величезне значення у розвитку і відновленні психічних функцій має коморбідний профіль пацієнта. Згідно із сучасними уявленнями в основі як істинного відновлення, так і компенсації порушених функцій при ураженнях головного мозку лежать механізми нейропластичності [15].

Висновки

У зв'язку зі значною поширеністю реногенних захворювань взаємодія між нервовою системою та нирками набуває все більшого значення. Клінічне застосування нейронного та нейроімунного контролю ниркових захворювань є перспективним. Однак з'ясування основних механізмів, включаючи точну нейронну схему, має вирішальне значення для безпечного та ефективного клінічного застосування.

Складний патогенетичний взаємозв'язок між нирковими і когнітивними порушеннями, а також точний механізм модуляції залишається неясним і потребує детального вивчення.

З огляду на проведений аналіз сучасних літературних джерел встановлено, що дисрегуляція нирково-мозкової осі є причиною нейропсихологічних розладів, а недостатньо вивчений складний патогенетичний взаємозв'язок та точний механізм модуляції між нирковими і когнітивними порушеннями потребує подальшого аналізу. Ці фундаментальні наукові відкриття мають практичне значення для розробки нових терапевтичних стратегій профілактики, лікування або усунення когнітивних порушень, пов'язаних із захворюваннями нирок [12].

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом міжкафедральної НДР «Нейропсихологічні особливості больових феноменів при органічних ураженнях нервової системи та психіки внаслідок бойових дій», номер державної реєстрації 0124U003351.

Перспективи подальших досліджень. Проведення моніторингу клінічних спостережень неврологічних ускладнень патології нирок з метою вдосконалення діагностичних, лікувальних та реабілітаційних заходів.

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

Внесок авторів. Пінчук В.А. — концепція і дизайн дослідження, збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних; Дельва М.Ю. — формулювання цілей і завдань дослідження, аналіз отриманих даних; Білько В.В. — написання тексту, оформлення ілюстрацій, аналіз отриманих даних; Дельва І.І., Гринь К.В. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних; Пурденко Т.Й., Таряник К.А. — збирання й обробка матеріалів.

Список літератури

1. Seliger SL, Wendell CR, Waldstein SR, Ferrucci L, Zonderman AB. Renal function and long-term decline in cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Nephrol*. 2015;41(4-5):305-12. <https://doi.org/10.1159/000430922>.
2. Zhao Q, Yan T, Chopp M, Venkat P, Chen J. Brain-kidney interaction: Renal dysfunction following ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Feb;40(2):246-262. <https://doi.org/10.1177/0271678X19890931>.
3. Dulam V, Katta S, Nakka VP. Stroke and Distal Organ Damage: Exploring Brain-Kidney Crosstalk. *Neurochem Res*. 2024 Jul;49(7):1617-1627. <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04126-8>.

4. Ghoshal S. Renal and Electrolyte Disorders and the Nervous System. *Continuum (Minneapolis)*. 2023 Jun 1;29(3):797-825. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001286>.

5. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Dis Int ADI Lond*. 2015;87. https://www.researchgate.net/publication/281555306_World_Alzheimer_Report_2015_The_Global_Impact_of_Dementia_An_Analysis_of_Prevalence_Incidence_Cost_and_Trends.

6. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2018;14:367-429. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>.

7. Möllers T, Stocker H, Wei W, Perna L, Brenner H. Length of hospital stay and dementia: a systematic review of observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34:8-21. <https://doi.org/10.1002/gps.4993>.

8. Kuo YT, Li CY, Sung JM, Chang CC, Wang JD, Sun CY. Risk of dementia in patients with end-stage renal disease under maintenance dialysis — a nationwide population-based study with consideration of competing risk of mortality. *Alzheimers Res Ther*. 2019 Apr 9;11(1):31. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0486-z>.

9. Orlova OV, Boiko DI, Bodnar LA, Zhyvotovska LV. Cognitive dysfunction and disturbed daily activities of people with dementia impact the psychological stress in family caregivers depending on their anxiety and depression severity. *Health psychology open*. 2024;11:20551029241305549. <https://doi.org/10.1177/20551029241305549>.

10. Ortiz A, Mattace-Raso F, Soler MJ, Fouque D. Ageing meets kidney disease. *Age Ageing*. 2022;51:afac157. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac157>.

11. Chen YC, Su YC, Lee CC, Huang YS, Hwang SJ. Chronic kidney disease itself is a causal risk factor for stroke beyond traditional cardiovascular risk factors: a nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2014;7(4):e36332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036332>.

12. Zuoquan Xie, Siyu Tong, Xingkun Chub, Teng Feng, Meiyou Genga. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: The Kidney-Brain Axis. *Kidney Dis*. 2022;8:275-285. <https://doi.org/10.1159/000524475>.

13. Kryvchun AM, Lytvynenko NV, Pinchuk VA, Sylenko GY, Gladka VM. Signifying resident of the city Poltava at the expense of signs stroke, risk factors and urgent measures (according to medico-social survey). *Wiad Lek*. 2018;71(3 pt 2):695-698. *Ukrainian*. PMID: 29783250.

14. Ekblad LL, Toppala S, Johansson JK, Koskinen S, Sundvall J, Rinne JO. Albuminuria and microalbuminuria as predictors of cognitive performance in a general population: an 11-year follow-up study. *J Alzheimers Dis*. 2018;65(3):1053-4. <https://doi.org/10.3233/JAD-170972>.

15. Dzjak LA. Cognitive and neurosensory deficits of different genesis: how not to miss the main thing. *Ukr. Med. Chas*. 2021;4(144):8-13. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.144.214545>.

16. Delva II, Delva MY, Poltorapavlov VA. Clinical factors related to post-stroke fatigue within the first 3 month after acute cerebrovascular events. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland)*. 2017;70(3 pt 2):581-585.

17. Tan S, Chen W, Kong G, Wei L, Xie Y. Peripheral inflammation and neurocognitive impairment: correlations, underlying mecha-

nisms, and therapeutic implications. *Front Aging Neurosci.* 2023 Nov 29;15:1305790. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1305790>.

18. Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Oct;31(10):1606-14. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv315>.

19. Tanaka S, Okusa MD. Crosstalk between the nervous system and the kidney. *Kidney Int.* 2020 Mar;97(3):466-476. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.10.032>.

20. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology.* 2014;44:184-93. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.06.014>.

21. Kielstein H, Suntharalingam M, Perthel R, et al. Role of the endogenous nitric oxide inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depression and behavioural changes: clinical and preclinical data in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(10):1699-705. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv253>.

22. Skrypnyk I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol.* 2017 Dec;39(4):308-311. [https://doi.org/10.31768/2312-8852.2017.39\(4\):308-311](https://doi.org/10.31768/2312-8852.2017.39(4):308-311).

23. Marebwa BK, Adams RJ, Magwood GS, et al. Fibroblast growth factor23 is associated with axonal integrity and neural network architecture in the human frontal lobes. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203460>.

24. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek.* 2016;69(3 pt 2):475-479. PMID: 28478409.

25. Zewinger S, Speer T, Kleber ME, et al. HDL cholesterol is not associated with lower mortality in patients with kidney dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1073-82. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013050482>.

26. Talash VV, Tkachenko LA, Yarmola TI, et al. Peculiarities of diagnostics of nervous system lesions in patients with chronic kidney disease undergoing programme haemodialysis at the Centre for Nephrology and Dialysis 'Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovsky of the Poltava Regional Council'. *Bulletin of problems in biology and medicine.* 2019;2(151):167-172. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2019_2%282%29_40.

27. Tang X, Han YP, Chai YH, et al. Association of kidney function and brain health: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2022 Dec;82:101762. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101762>.

28. Wang H, Huang L, Wu G, et al. Regional cerebral grey matter atrophy is associated with cognitive impairment in haemodialysis patients: a morphological MRI study of transverse and longitudinal voxel-based imaging. *Brain Imaging Behaviour.* 2022;16:1284-1293. <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00602-9>.

29. Yeh YC, Kuo YT, Huang MF, et al. Association of brain white matter lesions and atrophy with cognitive function in chronic kidney disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019 Dec;34(12):1826-1832. <https://doi.org/10.1002/gps.5198>.

30. Cogley C, Bramham J, Bramham K, et al. High rates of psychological distress, mental health diagnoses and suicide attempts in people with chronic kidney disease in Ireland. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Sep 29;38(10):2152-2159. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad021>.

31. Boiko DI, Shkodina AD, Hasan MM, et al. Melatonergic Receptors (Mt1/Mt2) as a Potential Additional Target of Novel Drugs for Depression. *Neurochem Res.* 2022 Oct;47(10):2909-2924. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03646-5>.

32. Aggarwal HK, Jain D, Bhavikatti A. Cognitive Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020 Jul-Aug;31(4):796-804. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.292313>.

33. Gupta A, Mahnken JD, Bernal J, et al. Changes in Cognitive Function After Kidney Transplantation: A Longitudinal Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2024 Jul;84(1):28-37.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.12.022>.

34. Pires LA, Almeida ALM, Paraizo MA, et al. Cross-sectional assessment of mild cognitive impairment in pre-dialysis chronic kidney disease and its association with inflammation and changes seen on MRI: what the eyes cannot see. *J Bras Nefrol.* 2022 Jul-Sep;44(3):336-348. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0194>.

35. Makris K, Spanou L. Acute kidney injury: Definition, pathophysiology and clinical phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016;37:85-98. PMID: 28303073; PMCID: PMC5198510.

36. Zorrilla-Vaca A, Ziai W, Connolly ES Jr, et al. Acute kidney injury following acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: A meta-analysis of prevalence rate and mortality risk. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45:1-9. <https://doi.org/10.1159/000479338>.

37. Wu VC, Wu PC, Wu CH, et al. National Taiwan University Study Group on Acute Renal Failure (NSARF) Group. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *J Am Heart Assoc.* 2014 Jul 15;3(4):e000933. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000933>.

38. Tsai HH, Yen RF, Lin KL, Kao C. Increased risk of dementia in patients hospitalised with acute kidney injury: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171671>.

39. Doi K, Ishizu T, Tsukamoto-Sumida M, et al. The high-mobility group protein B1-Toll-like receptor 4 pathway contributes to the acute lung injury induced by bilateral nephrectomy. *Kidney Int.* 2014;86(2):316-26. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.62>.

40. Chan MJ, Liu KD. Acute Kidney Injury and Subsequent Cardiovascular Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Semin Nephrol.* 2024 Mar;44(2):151515. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2024.151515>.

Отримано/Received 14.02.2025

Рецензовано/Revised 21.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 02.04.2025

Information about authors

Pinchuk Viktoriia A., PhD, Associate Professor at the Department of Neurological Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: v.pinchuk@pdmu.edu.ua; phone: +380 (50) 958-26-26; <https://orcid.org/0000-0003-0622-0322>

Delva Mykhaylo Yu., MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurological Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: m.delva@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5648-7506>

Hryn Kateryna V., PhD, Associate Professor at the Department of Neurological Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: k.hryn@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8759-3560>

Bilko, Valeriia V., PhD student, Department of Internal Medicine 3 with phthysiology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: v.bilko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0672-5470>

Delva Iryna I., MD, PhD, Professor at the Department of Neurological Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: i.delva@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2795-4897>

Purdenko Tetiana Y., PhD, Associate Professor at the Department of Neurological Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: t.purdenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3561-4331>

Tarianyk Kateryna A., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurological Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: k.tarianyk@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4606-5398>.

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. V.A. Pinchuk — concept and design of the study, collection and processing of materials, analysis of the data obtained; M.Yu. Delva — formulation of the goals and objectives of the study, analysis of the data obtained; V.V. Bilko — writing the text, design of illustrations, analysis of the data obtained; I.I. Delva, K.V. Hryn — collection and processing of materials, analysis of the data obtained; T.I. Purdenko, K.A. Tarianyk — collection and processing of materials.

V.A. Pinchuk, M.Yu. Delva, K.V. Hryn, V.V. Bilko, I.I. Delva, T.I. Purdenko, K.A. Tarianyk
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

The renal-brain axis and neuropsychological disorders: an analysis of the relationship

Abstract. Impaired cognitive function is known to be one of the leading causes of disability among the population, and the number of patients in need of long-term rehabilitation aimed at restoring mental health is increasing. Recently, there has been a marked increase in the interest of doctors of various specialties in studying the relationship between the somatic and nervous systems of the body and the clinical features of nervous system damage in visceral diseases. In particular, the study of nephrogenic nervous system lesions, which lead to a decrease in the quality of life of patients and significant financial costs, remains relevant and determines the importance of this medical and social problem. Cognitive impairment is diagnosed in the early stages of the disease and progresses in parallel with the decline in renal function. Oxidative stress, endothelial dysfunction, accelerated arteriosclerosis and uremic inflammatory environment affect both the central and peripheral nervous system. Understanding the interaction between the kidneys and the brain is an interdisciplinary problem in the scientific field. This paper analyses the current literature sources from the Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI databases on neuropsychological disorders in patients with kidney disease, presents the most well-

known renogenic neuropsychological disorders, their pathogenesis and clinical characteristics. The bibliographic, analytical research methods and the methodology of the systematic approach were used in the study. Patients at all stages of chronic kidney disease are at higher risk of developing dementia and cognitive impairment, and recent epidemiological studies have shown that acute kidney injury is associated with the risk of subsequent stroke and dementia. The publication aims to summarize the existing scientific data on renogenic neuropsychological disorders, demonstrate the importance of evaluating diagnostic criteria and clinical features, and draw the attention of physicians to timely diagnosis, etiopathogenetic treatment and prevention of this pathology based on the study of modern literature. Given the latter, it was found that dysregulation of the renal-brain axis is the cause of neuropsychological disorders, and the poorly studied complex pathogenetic relationship and the exact mechanism of modulation between renal and cognitive disorders requires further analysis, as growth of neuropsychological disorders in the population should be expected.

Keywords: renal-brain axis; chronic kidney disease; acute kidney injury; neuropsychological disorders

УДК 616.8005

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1178>Сергієнко В.О.¹, Чемерис О.М.¹, Паньків В.І.², Сергієнко О.О.¹¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», м. Київ, Україна

Цукровий діабет 2-го типу, хвороба дрібних судин головного мозку і депресивні розлади

Резюме. У хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу спостерігається значно вищий ризик розвитку депресивних розладів порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну. У контексті старіння населення та зростання поширеності ЦД 2-го типу постає актуальна потреба у глибшому вивченні механізмів, що зумовлюють зв'язок між діабетом і захворюваннями головного мозку. Депресивні розлади та ЦД 2-го типу часто мають спільні генетичні, поведінкові та психосоціальні фактори ризику. Однак досі не з'ясовано, чи пов'язане виникнення депресії зі збільшеним ризиком розвитку широкого спектра серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих на ЦД 2-го типу, а також чи можуть метаболічні біомаркери бути посередниками, що впливають на ці зв'язки. Наявні шкали для оцінки ризику розвитку ССЗ демонструють недостатню точність у прогнозуванні, що спонукає до пошуку нових, об'єктивніших маркерів, одним із яких є жорсткість (ригідність) артерій. Когнітивні порушення та депресивні розлади при ЦД 2-го типу вірогідно мають різні патофізіологічні механізми, що лежать в їх основі. Проте одним із спільних механізмів може бути мікросудинна дисфункція, а саме хвороба дрібних судин головного мозку (ХДСГМ). Ознаки ХДСГМ лінійно прогресують разом із розвитком від фізіологічного стану метаболізму глюкози до предіабету та ЦД 2-го типу, що корелює з рівнем глікемії навіть на етапі предіабету. Існує гіпотеза, що ХДСГМ може слугувати раннім і визначальним механізмом розвитку депресивних розладів, особливо серед пацієнтів літнього віку. Водночас дані щодо ХДСГМ, а також стану ригідності артерій у пацієнтів із ЦД 2-го типу з коморбідними депресивними розладами наразі залишаються обмеженими. Метою цього огляду було обговорення особливостей взаємозв'язків між ЦД 2-го типу, хворобою дрібних судин головного мозку, артеріальною жорсткістю і депресивними розладами, а також аналіз нових тенденцій та напрямків майбутніх досліджень. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використано ключові слова «цукровий діабет», «хвороба дрібних судин головного мозку», «артеріальна жорсткість», «депресивні розлади». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: цукровий діабет; хвороба дрібних судин головного мозку; депресивні розлади; артеріальна жорсткість; огляд

Вступ

Хворі на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу мають у 1,5–2 рази вищий ризик розвитку депресивних розладів порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну [1]. Крім того, інсульти та деменція частіше діагностуються у дорослих із предіабетом, що вказує на

приєднання патофізіологічних процесів у мозку ще до клінічного дебюту ЦД 2-го типу [2]. У сучасній науковій літературі дедалі більше уваги приділяють мозковим порушенням, таким як депресія та деменція, які визнаються важливими клінічними ускладненнями ЦД 2-го типу. Ці захворювання підвищують ризик роз-

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

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

Для кореспонденції: Сергієнко Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, проректор з наукової роботи, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; факс: +38 (0322) 76-94-96; e-mail: serhiyenko@gmail.com; тел.: +38 (067) 676-11-84

For correspondence: Victoria Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; fax: +38 (0322) 76-94-96; e-mail: serhiyenko@gmail.com; phone +38 (067) 676-11-84

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

виту ішемічного інсульту у 2–5 разів, геморагічного інсульту та деменції в 1–5 разів [3, 4]. Інсульт, когнітивна дисфункція та депресія часто поєднуються при ЦД 2-го типу і можуть мати різні механізми, що лежать в їх основі [5]. Проте одним зі спільних механізмів може бути мікросудинна дисфункція, а саме хвороба дрібних судин головного мозку (ХДСГМ, cerebral small vessel disease, CSVD) [6]. У контексті старіння населення та зростання поширеності ЦД 2-го типу постає актуальна потреба у глибшому вивченні механізмів, що зумовлюють зв'язок між ЦД 2-го типу та патологією головного мозку.

Депресивні розлади та ЦД 2-го типу часто мають спільні генетичні, поведінкові та психосоціальні фактори ризику [7]. Однак не з'ясовано, чи пов'язана депресія з ризиком широкого спектра серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих на ЦД 2-го типу, а також чи можуть метаболічні біомаркери бути посередниками у цих взаємозв'язках. Крім того, традиційні стратегії лікування, які зосереджуються на кожному з цих захворювань окремо, не враховують взаємопов'язану природу ЦД 2-го типу та депресивних розладів [8].

Сучасні шкали для оцінки ризику розвитку ССЗ демонструють обмежену ефективність у прогнозуванні їх виникнення [9]. У зв'язку з цим тривають пошуки нових, більш об'єктивних маркерів, одним із яких є жорсткість (ригідність) артерій. Проте дані щодо стану ригідності артерій у пацієнтів із ЦД 2-го типу з коморбідними депресивними розладами наразі залишаються обмеженими [10].

Одним із потенційних факторів ризику ригідності артерій може бути високий рівень препрандіальної глікемії [11, 12]. Водночас повідомляється, що швидкість поширення пульсової хвилі у пацієнтів з предіабетом та ЦД вища, ніж у осіб з фізіологічною концентрацією глюкози в крові натще, що може свідчити на користь імовірності існування двонаправленого зв'язку між ЦД та артеріальною ригідністю [13, 14]. Однак особливості взаємозв'язків між ЦД і жорсткістю артерій у низці досліджень аналізувались переважно за допомогою поперечного методу [13, 15], а дослідження з використанням лонгітюдного методу були зосереджені на одному напрямку, тобто на жорсткості артерій, що передують діабету [11]. Таким чином, на сьогодні питання щодо можливого двонаправленого зв'язку між жорсткістю артерій та діабетом залишається невирішеним.

Мета цього огляду — обговорити особливості взаємозв'язків між цукровим діабетом 2-го типу, хворобою дрібних судин головного мозку, артеріальною жорсткістю і депресивними розладами, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень.

Цукровий діабет, депресивні розлади й артеріальна жорсткість

Думка про те, що «діабет є еквівалентом ризику серцево-судинних захворювань», сьогодні вважається консенсусом [16, 17]. Водночас результати низки клінічних

досліджень показали, що ЦД 2-го типу з коморбідною депресією підвищує ризик захворюваності та смертності від ССЗ і асоціюється з вторинними комбінованими кінцевими точками, такими як смерть від ССЗ [18, 19]. Депресія є поширеним захворюванням при ЦД 2-го типу. Зокрема, міжнародне дослідження поширеності та лікування діабету і депресії (International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression, INTERPRET-DD) виявило, що частота виникнення депресивних розладів у пацієнтів з ЦД 2-го типу становить приблизно 10,6 % [20].

Цукровий діабет 2-го типу, депресія та когнітивна дисфункція часто коморбідні, адже особи з ЦД 2-го типу мають удвічі більший ризик розвитку депресивних розладів. У свою чергу, наявність депресії підвищує ризик розвитку ЦД 2-го типу в 1–5 разів [21, 22]. До того ж у пацієнтів з обома розладами спостерігається підвищений ризик деменції, особливо судинного типу, причому їхній комбінований вплив виявляється навіть більш вираженим, ніж суто адитивним [23]. Коморбідність ЦД 2-го типу та депресивних розладів часто спостерігається в літньому віці. Зокрема, повідомляється, що ризик розвитку депресії у пацієнтів з ЦД 2-го типу вдвічі більший, ніж у хворих без ЦД 2-го типу. Водночас ризик розвитку ЦД 2-го типу у пацієнтів з депресивними розладами у 1,5 раза вищий [24, 25].

ЦД 2-го типу поряд з короткостроковими (наприклад, гіпоглікемія) та довгостроковими (наприклад, ССЗ, нейропатія, хронічна хвороба нирок та ретинопатія) ускладненнями негативно впливає на психічне здоров'я. Найбільшим негативним чинником є депресія [26]. Повідомляється, що поширеність депресії позитивно корелює з предіабетом, недіагностованим діабетом та клінічним ЦД 2-го типу [27]. ЦД 2-го типу і депресія мають спільні симптоми, зокрема зміну апетиту і ваги, втому і низький рівень енергії, незадовільну концентрацію уваги [28]. Однак депресивні розлади часто залишаються неідентифікованими, оскільки увага переважно зосереджена на соматичних симптомах та ускладненнях діабету [29]. Зокрема, результати анкетування, проведеного серед 4168 пацієнтів з ЦД, і отримані дані логістичного регресійного аналізу продемонстрували, що зв'язок між депресією та симптомами ЦД сильніший, ніж зв'язок симптомів ЦД з показниками глікемічного контролю та хронічними ускладненнями діабету [30]. Як наслідок, клінічні результати погіршуються через неадекватне лікування депресивних розладів, що призводить до недотримання модифікації способу життя і медикаментозного лікування та незадовільного глікемічного контролю, що в кінцевому підсумку збільшує смертність [31]. Повідомляється, що депресивні розлади є четвертою, а ЦД 2-го типу — восьмою причиною втрати років життя, скоригованих на інвалідність (disability-adjusted life years, DALY) [32]. Крім того, психосоціальні фактори, включаючи депресивні розлади, діабетичний дистрес і незадовільну соціальну підтримку, можуть призвести до виникнення діабету або погіршення його перебігу [33].

Результати низки клінічних випробувань підкреслили зв'язок між ЦД 2-го типу з коморбідною депресією та комбінованими серцево-судинними подіями, а дослідження впливу ЦД 2-го типу з коморбідною депресією на перебіг хронічного коронарного синдрому (ХКС), інфаркту міокарда (ІМ), серцевої недостатності (СН) також показали значні кореляції [17]. Зокрема, у проспективному дослідженні, проведеному G. Li et al. (2024), проаналізовано дані 13 706 осіб із ЦД 2-го типу, які не мали попереднього діагнозу ССЗ і СН. Використано базу даних Британського біобанку (UK Biobank, UKB), а середня тривалість спостереження становила 13 років. Дослідження показало, що до 7,8 % несприятливих серцево-судинних подій були пов'язані з депресивними розладами, а до 3,8 % — із симптомами депресії. Особливо важливим є визначення опосередкованої ролі таких факторів, як ліпідний профіль, показники функції нирок та рівень хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), які пояснюють від 7,29 до 26,87 % варіацій частоти судинних ускладнень між пацієнтами з депресивними розладами, симптомами депресії та тими, у кого вони відсутні. Результати дослідження свідчать про значну роль психічних розладів і симптомів депресії як факторів ризику розвитку судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Вони також підкреслюють необхідність подальших досліджень щодо впливу покращення психічного здоров'я на перебіг ССЗ у таких пацієнтів [34].

ЦД 2-го типу, ускладнений супутньою депресією, значно підвищує ризик розвитку ССЗ та смертності [35, 36]. Зокрема, результати когортного дослідження, яке охопило 192 685 пацієнтів із ЦД 2-го типу та з депресивними розладами або без симптомів депресії, продемонстрували, що ризик виникнення ІМ та інсульту є на 35 % вищим серед осіб, які страждають на депресію. Також з'ясувалося, що рецидивуючий депресивний розлад значно тісніше пов'язаний із макросудинними ускладненнями діабету, ніж дистимія [37]. У межах лонгітюдного дослідження, яке вивчало двосторонній зв'язок між депресією та макросудинними і мікросудинними ускладненнями ЦД 2-го типу, з'ясувалося, що депресивні розлади асоціюються зі збільшенням ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій (major cardiovascular events, MACEs), таких як ІМ, ХКС, застійна СН, а також необхідності проведення кардіохірургічних втручань [17, 38]. Така кореляція не залежала від віку чи етнічної належності пацієнтів, а серед жінок вона була вираженіша порівняно з чоловіками [39]. Результати метааналізу 17 досліджень за участю понад одного мільйона осіб підтвердили тісний зв'язок між депресією та ризиком як фатальних, так і нефатальних ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Це додатково підкреслює високий рівень їх взаємозалежності [40].

Результати систематичного огляду та метааналізу засвідчили, що смертність від ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу з коморбідною депресією збільшується на 47,9 %, а ризик розвитку ХКС та інсульту зростає на

36,8 і 32,9 % відповідно [18]. Додатково встановлено, що коморбідність ЦД 2-го типу з депресією підвищує ймовірність виникнення ІМ. При цьому персистуючий депресивний розлад має вагомійший вплив на ризик ІМ порівняно з транзиторними формами депресії. Це дослідження не лише підтвердило асоціацію між ЦД 2-го типу та розвитком ІМ за наявності депресії, але й продемонструвало, що перебіг депресивного розладу позитивно корелює з ризиком появи ІМ [22]. Крім того, у пацієнтів літнього віку з ЦД 2-го типу існує підвищений ризик розвитку депресивних розладів [41]. Зокрема, діабет підвищує ймовірність як первинного розвитку депресії, так і її рецидиву. У зворотному напрямі депресія в анамнезі також є предиктором підвищеного ризику ЦД 2-го типу [42]. Регресійний аналіз Кокса, проведений у рамках дворічного спостереження за асимптомними пацієнтами літнього віку з ЦД 2-го типу, показав, що супутнє співіснування депресивних розладів незалежно та поступово збільшує ризик вперше діагностованої СН у 2,5 раза. Важливо зазначити, що цей зв'язок не залежав від базових демографічних характеристик, рівня глікемічного контролю та стану функції лівого шлуночка (ЛШ) (включаючи гіпертрофію ЛШ та субклінічну діастолічну дисфункцію ЛШ) [43].

Механізми, що визначають взаємозв'язок між ЦД 2-го типу, депресією та когнітивною дисфункцією, є багатогранними і стосуються як психосоціальних, так і загальних біологічних аспектів. Вони охоплюють як спільні фактори ризику, такі як ожиріння, недостатня фізична активність чи психосоціальний стрес, властивий хронічним захворюванням, так і загальні біологічні процеси. До таких механізмів відносять запальні реакції, дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та симпатичної нервової системи (СНС), а також порушення у судинній системі [24, 44]. Серед психосоціальних факторів можна виділити тягар самого захворювання та діабетичний дистрес, тоді як біологічні механізми включають центральну інсулінову резистентність (ІР) і функціонально-структурні зміни мікроциркуляторного русла [45, 46]. Згідно з гіпотезою судинної депресії, ураження судин у лобовій частці та підкіркових структурах головного мозку, які відповідають за регуляцію настрою, може спричиняти депресію в осіб літнього віку [46]. За даними досліджень, у пацієнтів із ЦД 2-го типу та депресивними розладами спостерігається більш виражене розширення артеріол сітківки порівняно з хворими на ЦД 2-го типу без супутньої депресії [6]. Це корелює з гіпотезою про зв'язок між депресивними розладами та ранніми функціонально-структурними змінами мікроциркуляторного русла при діабеті [6]. Результати досліджень свідчать про зв'язок між підвищеною проникністю гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), зниженою цереброваскулярною реактивністю та специфікою ХДСГМ, яка асоціюється з депресивними розладами [47]. Крім того, жорсткість артерій корелює з підвищеним ризиком проявів депресивних симптомів у старшому віці, імовірно, через зв'язок із ХДСГМ [24]. Результати масштабного популяційного

дослідження показали, що з часом симптоми депресії у пацієнтів із ЦД 2-го типу посилюються, і частково цей зв'язок може бути пояснений ХДСГМ [47]. Також встановлено, що ЦД 2-го типу та метаболічний синдром (МС) асоціюються із прогресуванням вазоконстрикції великих артерій, що може підвищувати ризик розвитку депресивних розладів у цих пацієнтів [48, 49]. Важливо зазначити, що на ранніх стадіях ЦД 2-го типу швидкість церебрального мікросудинного кровотоку може бути підвищеною, тоді як на пізніх стадіях спостерігається її зниження [46]. Підвищена швидкість кровотоку на початкових етапах разом із жорсткістю артерій може провокувати пошкодження мозкових структур, що робить таких пацієнтів більш вразливими до негативного впливу функціонально-структурних змін мікроциркуляторного русла на вищу нервову діяльність [48].

Депресивні розлади, цукровий діабет і артеріальна жорсткість

Депресивні розлади є значним чинником глобальної інвалідності серед людей літнього віку. Депресія зустрічається у 2 % дорослих у віці 65 років і старше, її поширеність зростає зі збільшенням віку. Крім того, від 10 до 15 % людей літнього віку мають клінічно значущі симптоми депресії [50]. Депресивні розлади та симптоми депресії у літніх людей асоціюються із немічністю, нижчою якістю життя та у 1,5–2 рази вищим ризиком смертності [51]. Основним фактором ризику розвитку депресії є психологічний стрес і ХЗНІ. Так, встановлений взаємозв'язок між об'єктивними факторами ризику, які асоціюються зі стресом (зокрема, якістю навколишнього середовища), та зростанням імовірності розвитку депресивних симптомів у дорослому віці [52].

Депресія, окрім прогнозування СН, також може бути предиктором ХКС при ЦД 2-го типу. Аналіз результатів перфузійної однофотонної емісійної комп'ютерної томографії міокарда та анкетування згідно з госпітальною шкалою депресії та тривоги (Hospital Depression and Anxiety Scale, HADS) на початку та через два роки спостереження за хворими на ЦД 2-го типу з анамнезом ХКС або без симптомів ХКС продемонстрував, що показники депресії та тривоги є предикторами ХКС [53]. Депресивні розлади при ЦД 2-го типу також можуть бути незалежним предиктором ризику смерті від усіх причин. Зокрема, масштабне проспективне когортне дослідження 3923 пацієнтів з ЦД 2-го типу у 56 центрах первинної медико-санітарної допомоги показало, що ризик смерті від усіх причин у пацієнтів з депресією був в 1,4 раза вищим, ніж у пацієнтів без депресивних розладів [54]. Результати іншого масштабного когортного дослідження в популяції хворих на ЦД 2-го типу також підтвердили, що депресія підвищує ризик смерті від усіх причин у пацієнтів з ЦД 2-го типу [55]. Крім того, прогресування депресивних розладів може збільшувати ризик смерті від усіх причин у пацієнтів з предіабетом [56]. ЦД 2-го типу з коморбідною депресією не тільки підвищує ризик смерті від усіх

причин, але й тісно пов'язаний з підвищеною смертністю внаслідок ССЗ. Результати метааналізу низки досліджень показали, що у хворих на ЦД 2-го типу з коморбідною депресією смертність внаслідок ССЗ збільшується на 47,9 % [18]. Крім того, обстеження 1495 пацієнтів із середнім періодом спостереження 7,7 року також продемонструвало, що ЦД 2-го типу і подальші симптоми депресії пов'язані з підвищеним ризиком смертності від ССЗ [40]. Повідомляється, що певні групи пацієнтів з гестаційним ЦД (ГЦД) або післяпологовим діабетом мають вищий ризик розвитку депресії та тривоги [57]. Інше проспективне когортне дослідження виявило, що у жінок з перинатальною депресією спостерігається більший ризик розвитку ГЦД, ніж у жінок без симптомів депресії [58]. Таким чином, ГЦД і перинатальна депресія також можуть мати двосторонній зв'язок. Крім того, повідомляється, що ГЦД підвищує ризик ССЗ у матерів у майбутньому [59].

Отже, депресія підвищує ризик макросудинних ускладнень ЦД 2-го типу [17], а макросудинні ускладнення діабету можуть призводити до підвищеного ризику депресивних розладів [38]. Існує гіпотеза, що між депресією та діабетичними макроангіопатіями існує двосторонній зв'язок і ці два фактори взаємно впливають один на одного [17]. Прецизійні механізми, через які депресія впливає на ризик серцево-судинних захворювань при ЦД 2-го типу, залишаються недостатньо вивченими. Вважається, що цей ризик пов'язаний з декількома шляхами, такими як нейроендокринні розлади та запальна реакція ендотелію судин, причому ці механізми взаємопов'язані, а не ізольовані [59, 60]. Депресія сприяє надмірній стимуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що призводить до стимуляції вивільнення кортиколіберину, кортикотропіну і кортизолу, пошкодження судинного ендотелію і сприяє розвитку ІР [61].

Депресивні розлади та ЦД 2-го типу можуть також мати спільне біологічне походження через гіперактивність вегетативної нервової системи та ХЗНІ [29]. Хронічний стрес надмірно активує СНС і призводить до збільшення вивільнення катехоламінів [36]. Високий рівень кортизолу та катехоламінів погіршує зв'язування інсуліну з його рецептором, що призводить до ІР та розвитку гіперглікемії [29]. Депресія також пов'язана з підвищеним рівнем запальних факторів, таких як С-реактивний білок, фактор некрозу пухлини α та інтерлейкін-6 [44, 62].

Хронічний стрес, опосередкований запальними механізмами, також згубно впливає на судини мікроциркуляторного русла, що може сприяти розвитку депресії [63, 64]. Крім того, хронічний стрес мобілізує вроджену імунну систему і стимулює посилену проліферацію та викид запальних моноцитів і нейтрофілів у циркуляцію крові [65]. Дослідження на тваринах показали, що стресіндуковане ХЗНІ може змінити морфологічні особливості стінки кровоносних капілярів у мозку, що призводить до більшої проникності ГЕБ [65, 66]. У цих моделях підвищена проникність ГЕБ була пов'язана з по-

ведінкою, схожою на депресію. Зокрема, використання моделі соціальної поразки у мишей супроводжується пригніченням експресії гена клаудину-5 (claudin-5, CLDN5), що сприяє проходженню інтерлейкіну-6 через ГЕБ та індукує депресивну поведінку [63]. Крім того, інші дослідження показали, що протизапальна терапія здатна зменшити стресіндуковане підвищення проникності ГЕБ і знизити депресивні симптоми [67].

Незадовільна прихильність до прийому ліків і неправильний спосіб життя пацієнтів з депресивними розладами підвищують вразливість до гіперглікемії та гіперінсулінемії і в такий спосіб сприяють розвитку коагулопатії та фібринолізу [68]. Хронічна гіперглікемія та ІР при діабеті сприяють дисфункції ендотелію, ХЗНІ, порушенням коагуляції та фібринолізу і прискорюють таким чином розвиток ССЗ. Депресивні розлади сприяють ініціації цих механізмів, що прискорює патофізіологічні механізми ССЗ [69].

Гіперглікемія може бути однією з причин атрофії гіпокампа. Повідомляється, що існує зворотна залежність між рівнем глікованого гемоглобіну A1c та об'ємом гіпокампа. Результати досліджень підкреслюють вплив контролю глікемії на пам'ять, депресивні розлади та об'єм гіпокампа. Припускається, що втрата об'єму гіпокампа може бути патофізіологічним механізмом, що лежить в основі зв'язку між рівнем глікованого гемоглобіну A1c і ризиком депресії. Певну роль у цьому можуть відігравати запальні процеси та гормони стресу [70]. Тривала гіперглікемія або значні коливання рівня глюкози спричиняють пошкодження нейронів шляхом активації поліолового шляху, індукують оксидативний стрес і збільшення утворення кінцевих продуктів неферментативного глікування (КПГ) [71, 72]. Продemonстровано, що накопичення КПГ білків в шкірі незалежно пов'язане з вищими рівнями соматичних, когнітивних симптомів депресії і депресивного розладу. Отже, ймовірно, що процеси гіперпродукції КПГ задіяні в патофізіологічних механізмах розвитку депресії [73].

Депресивні розлади також пов'язані з нейродегенеративними процесами, особливо в префронтальній корі та гіпокампі [74]. Результати деяких досліджень припускають, що хронічний стрес індукує імунну дисфункцію і збільшує вироблення прозапальних цитокінів безпосередньо, або через гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, або СНС [41, 44]. Гіперпродукування прозапальних цитокінів погіршує чутливість до інсуліну шляхом зв'язування з β -клітинами підшлункової залози, що сприяє розвитку ЦД 2-го типу [31]. Крім того, прозапальні цитокіни можуть змінювати багато патофізіологічних доменів, що характеризують депресивні розлади, а саме порушення функціонування імунонейроендокринної системи [75]. Крім того, судинні ушкодження внаслідок розвитку ХДСГМ та артеріальної жорсткості опосередковують зв'язок між депресією і діабетом [34]. Мікросудинна дисфункція погіршує засвоєння глюкози та інсуліну на клітинному рівні і може спричинити ІР [76]. Зокрема, продемонстровано, що у пацієнтів з периферичними функціонально-

структурними змінами мікроциркуляторного русла і ХДСГМ спостерігається підвищений ризик розвитку депресії у літньому віці [77].

Депресивні розлади також пов'язані з недостатньою фізичною активністю, порушеннями режиму харчування і сну, що сприяє дизрегуляції метаболізму глюкози, і незалежно впливають на харчування та спосіб життя, призводячи до розвитку ЦД 2-го типу [78]. Повідомляється, що порушення сну та циркадного ритму можуть призвести до депресивних розладів та ЦД 2-го типу. Зокрема, продемонстровано, що ризик ЦД 2-го типу був мінімальним при 7–8 год сну на добу, а при кожній годині недосипання він збільшувався на 9 % [79]. Повідомляється, що небезпека депресії на 55 % вища у людей з ожирінням, а ризик ожиріння на 58 % вищий у тих, хто страждає на депресію [80]. Отже, між ожирінням і депресією існує значний взаємозв'язок [81, 82].

R. Bergmans et al. (2021) провели систематичний огляд з метою всебічного узагальнення результатів різноманітних генетично інформативних досліджень коморбідної депресії та ЦД 2-го типу. Розглядалися три етіологічні моделі зв'язку депресивних розладів та ЦД: одно- або двонаправлена фенотипова зумовленість, спільна генетична відповідальність, взаємодія «ген — середовище». Отримані результати свідчать про те, що ЦД 2-го типу має причинно-наслідковий зв'язок із підвищеним ризиком розвитку депресії, тоді як доказів зворотного впливу депресивних розладів на ризик виникнення діабету значно менше. Крім того, спільна генетична основа між депресією та ЦД 2-го типу, а також взаємодія генетичних факторів і середовища мають обмежену кількість доказів. Таким чином, результати досліджень на основі генетичних даних залишаються суперечливими, хоча і надають певну підтримку односпрямованій або двоспрямованій моделі фенотипового зв'язку між депресивними розладами та ЦД 2-го типу [83].

Водночас Z. Wang et al. (2024) провели дослідження причинно-наслідкових зв'язків між діабетом і депресією за допомогою методу двовибіркової менделівської рандомізації (two-sample Mendelian randomization, TSMR). У дослідженні були відібрані одонуклеотидні поліморфізми (single nucleotide polymorphisms, SNPs), тісно пов'язані з діабетом і депресією в європейських популяціях, з бази даних Genome-Wide Association Study (GWAS). Дане дослідження, засноване на TSMR-аналізі, вперше встановило негативну кореляцію між діабетом і ризиком розвитку депресії в європейській популяції. Це може свідчити про те, що наявність діабету потенційно зменшує ймовірність виникнення депресії [84]. Однак з огляду на нез'ясованість механізмів цього зв'язку отримані результати потребують подальших досліджень.

Артеріальна жорсткість, цукровий діабет і депресивні розлади

Артеріальна жорсткість виникає в результаті функціональних і структурних змін артеріальної стінки та супроводжується порушеннями її пружно-еластичних

властивостей, що призводить до функціонально-морфологічних змін судин мікроциркуляторного русла мозку, міокарда, печінки, підшлункової залози та нирок. Ефекти системної жорсткості великих артерій і пов'язані з ними порушення гемодинаміки у цих органах можуть сприяти підвищенню пульсового тиску і змінам швидкості поширення пульсової хвилі [85, 86]. Водночас результати аналізу часових рядів свідчать про те, що збільшення ригідності артерій може передувати ГЛШ, а не навпаки [87, 88]. Крім того, збільшення артеріальної жорсткості може спричинити розвиток ниркової недостатності та когнітивних порушень [89, 90].

Артеріальна жорсткість відіграє центральну роль як медіатор у виникненні MACeS [91, 92]. Повідомляється, що у пацієнтів із депресією часто відзначається підвищений ризик виникнення MACeS [93, 94]. Наявні наукові дані дедалі частіше підкреслюють зв'язок між депресією та підвищеною ригідністю артерій [95]. Встановлено, що провідними факторами, що сприяють артеріальній жорсткості, є компоненти МС, зокрема артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, ожиріння та гіперглікемія [96].

Жорсткість великих артерій і АГ можуть призвести до дисфункції мікросудин головного мозку [48]. Відомо, що жорсткість великих артерій погіршує їх амортизаційну функцію і підвищує АТ та пульсацію судин, що може сприяти пошкодженню церебральних мікросудин [48, 97]. Мікросудини головного мозку є особливо вразливими, оскільки вони характеризуються високою швидкістю кровотоку і низьким імпедансом [98]. Результати популяційних досліджень показали, що більша жорсткість сонної артерії пов'язана з вищим ризиком розвитку симптомів депресії [24]. Крім того, дані іншого великого перехресного дослідження показали, що зв'язок між більшою жорсткістю артерій і симптомами депресії частково пояснюється або опосередковується особливостями ХДСГМ [21]. Крім того, повідомляється, що АГ може бути пов'язана з підвищеним ризиком депресії у літніх людей [99]. Жорсткість артерій також може сприяти значним коливанням АТ, включаючи ортостатичну гіпотензію та АГ, спричинену фізичним навантаженням [48]. Більші коливання артеріального тиску можуть додатково сенсibilізувати мозок до шкідливого впливу порушеної мікросудинної церебральної авторегуляції та вазореактивності, що призводить до гіпоперфузії мозку під час артеріальної гіпотензії та надмірного впливу високої пульсації при підвищеному тиску. Зокрема, продемонстровано, що ортостатична гіпотензія і АГ, викликана фізичним навантаженням, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку депресивних симптомів [100, 101].

Артеріальна гіпертензія, ЦД 2-го типу, а також меншою мірою ожиріння та ІР сприяють підвищенню жорсткості великих артерій. Це призводить до зниження їхньої амортизаційної функції, підвищення АТ та посилення пульсації кровотоку. Збільшене пульсуюче навантаження поширюється на периферію й потенційно шкодить мікроциркуляції. Особливо вразливими є

мікросудини головного мозку через властиву їм високу швидкість кровообігу та низький імпеданс, що дозволяє пульсовим хвилям проникати глибоко в мікросудинне русло [48]. Натомість мікросудини інших органів здатні забезпечувати захист за рахунок механізмів авторегуляції або судинного ремоделювання. Підтверджено, що підвищена жорсткість артерій асоціюється з ХДСГМ, що може пояснювати частіші ураження мозку на фоні ЦД 2-го типу порівняно з органами, які мають високий судинний імпеданс [102].

Хвороба дрібних судин головного мозку є хронічним прогресуючим ураженням дрібних перфоруєчих артеріол, капілярів і, ймовірно, венул діаметром від 50 до 400 мікрометрів, які постачають кров до білої речовини та глибоких структур сірої. ХДСГМ характеризується широким спектром клінічних проявів і специфічними змінами, що визначаються за допомогою нейровізуалізації [103]. Важливим фактором, що сприяє розвитку ХДСГМ, є старіння судинної системи. Старіння пов'язане з підвищенням проникності ГЕБ, зниженням цереброваскулярної реактивності, зміною церебральної авторегуляції та зменшенням перфузії мікросудин головного мозку. Фактори, що беруть участь у старінні судин, є складними і включають різні клітинні та молекулярні механізми [52, 104]. Існує гіпотеза, що ХДСГМ може виступати раннім і визначальним механізмом розвитку депресивних розладів у осіб літнього віку. Депресія у пацієнтів літнього віку часто поєднується з іншими синдромами або захворюваннями, які можуть мати спільне мікросудинне походження, включаючи апатію, когнітивні порушення, деменцію та інсульт. Разом ці розлади можуть бути частиною одного великого фенотипу, що виникає внаслідок глобальної ХДСГМ [52]. Продемонстровано, що ознаки ХДСГМ лінійно прогресують від фізіологічного стану метаболізму глюкози до предіабету та ЦД 2-го типу і пов'язані з рівнем глікемії навіть у діапазоні предіабету [46]. Отже, ймовірно, що гіпотеза про годинник, що цокає, щодо мікросудинних захворювань при ЦД 2-го типу має право на життя. Згідно з цією гіпотезою процеси мікросудинних захворювань можуть починатися задовго до початку ЦД 2-го типу і сприяти розвитку захворювань головного мозку не тільки у хворих на ЦД 2-го типу, але й в осіб з предіабетом або фізіологічним метаболізмом глюкози [46, 102]. A. Marseglia et al. (2019), використовуючи дані 9-річного лонгітюдного шведського національного дослідження старіння та догляду за хворими (Кунгсхольмен) (Swedish National Study on Aging and Care-Kungsholmen), дійшли висновків, що предіабет і ЦД 2-го типу незалежно пов'язані з прогресуючим зниженням когнітивних функцій. Зокрема, аналіз результатів крос-секційного дослідження виявив, що предіабет, за даними магнітно-резонансної томографії, асоціювався зі зменшенням загального об'єму мозкової тканини, особливо об'єму білої речовини. ЦД 2-го типу був пов'язаний зі збільшенням показників об'єму гіперінтенсивності білої речовини. Аналіз результатів лонгітюдного випробування виявив, що ЦД 2-го типу

характеризувався більш вираженою гіперінтенсивністю білої речовини. Водночас не було виявлено зв'язку між предіабетом або ЦД 2-го типу та об'ємом гіпокампа. Отже, ЦД 2-го типу і предіабет здатні пришвидшувати процеси зниження когнітивних функцій і можуть прогнозувати приєднання ХДСГМ у літніх людей без ознак деменції [105].

У масштабному популяційному когортному дослідженні, метою якого було визначення взаємозв'язку між депресивними розладами, артеріальною жорсткістю та МС, був проаналізований масив даних 124 445 дорослих віком від 40 до 69 років, отриманий із бази даних UK Biobank. Отримані результати виявили суттєвий прямий та опосередкований зв'язок між депресією та рівнями індексу ригідності артерій (arterial stiffness index, ASI), де 29 % цієї асоціації зумовлювалось МС. Найбільший непрямий вплив у цьому зв'язку мала окружність талії, яка пояснювала 25 % асоціації, тоді як серед чоловіків 19 % зв'язків між депресією та ASI припадали на гіпертригліцеридемію. Частка опосередкування зросла до 37 %, коли до критеріїв МС було додано рівень С-реактивного білка. У контексті окремих компонентів МС виявлено, що окружність талії виявилася основним опосередковуючим чинником цього зв'язку серед жінок, тоді як гіпертригліцеридемія мала аналогічну функцію серед чоловіків. Отже, близько третини зв'язку між депресією та підвищеним рівнем ASI у середньому віці можна пояснити спільним впливом МС та ХЗНІ. Узагальнення даних про МС і маркери запалення може стати основою для вдосконалення ранньої діагностики й оцінки потенційних кардіоваскулярних ризиків у дорослих пацієнтів із депресивними розладами [49].

Таким чином, патофізіологічна взаємодія між МС та ХЗНІ слугує потенційно значущим механізмом впливу депресивних розладів на збільшення артеріальної жорсткості. Отже, існує нагальна потреба розробки цілісних профілактичних стратегій та втручань, спрямованих на корекцію метаболічних і запальних дисфункцій для запобігання розвитку ССЗ у хворих на ЦД 2-го типу з коморбідними депресивними розладами.

Висновки

Сучасні дані щодо взаємозв'язку між ХДСГМ, ЦД 2-го типу, депресією та когнітивними порушеннями залишаються відносно обмеженими. Одне з перекресних досліджень продемонструвало, що у хворих на ЦД 2-го типу з депресією спостерігалися більш широкі артеріоли сітківки порівняно з пацієнтами, які не страждали від депресивних розладів [38]. Це свідчить про можливий зв'язок між депресією та початковими функціонально-структурними змінами мікроциркуляторного русла при ЦД 2-го типу. Окрім цього, повідомляється, що наявність хоча б одного діабетичного мікросудинного ускладнення, такого як ретинопатія, діабетична хронічна хвороба нирок або нейропатія, збільшує ризик виникнення депресії. Водночас залишається незрозумілим, чи цей зв'язок зумовлений самим тягарем ускладнень [38]. Результати іншого до-

слідження підтвердили послідовний зв'язок між ЦД 2-го типу та атрофією гіпокампа. Ця атрофія може бути частково спричиненою функціонально-структурними змінами мікроциркуляторного русла при діабеті і, отже, може бути спільною нейропатологічною основою коморбідності між ЦД 2-го типу, депресією та деменцією [106].

Існує кілька доказів того, що жорсткість артерій та ЦД 2-го типу пов'язані спільними факторами ризику, які можуть взаємно впливати один на одного або навіть сприяти розвитку однієї патології за наявності іншої. По-перше, відомо, що пацієнти з діабетом мають вищий рівень артеріальної жорсткості порівняно з тими, хто не страждає на цей стан. Ця закономірність спостерігається навіть у пацієнтів із СН зі збереженою фракцією викиду ЛШ [91] чи в осіб із хронічною хворобою нирок [97]. По-друге, МС асоціюється зі швидшим прогресуванням артеріальної ригідності з віком. Це, своєю чергою, може сприяти підвищенню ризику розвитку як ЦД, так і порушень еластичності судин [97]. По-третє, обидва стани можуть мати спільну генетичну основу. Зокрема, менделівське рандомізоване дослідження показало, що генетично зумовлене зниження секреції інсуліну асоціюється зі збільшенням жорсткості артерій [107]. Крім того, ХЗНІ та підвищений оксидативний стрес часто виступають спільними факторами ризику для розвитку як ЦД 2-го типу, так і жорсткості артерій [97].

Існує кілька механізмів, які пояснюють зв'язок між депресивними розладами та артеріальною жорсткістю. Серед них психологічний стрес, який може спричиняти розлади регуляції СНС та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [108]. Це, своєю чергою, може зумовити розвиток артеріальної ригідності та збільшення ризику МАСЕс [109]. Епігенетичні чинники також відіграють вагомую роль у зв'язку між депресією та МАСЕс через механізми, що залучають артеріальну жорсткість. Зокрема, травматичні події в дитинстві, які можуть провокувати розвиток депресії, часто асоціюються з тривалими епігенетичними змінами у вигляді метилювання ДНК [110]. Цей процес пов'язаний із підвищеним ризиком МАСЕс у подальшому житті [52, 111]. Проте генетична основа депресії залишається недостатньо вивченою, а ризик розвитку артеріальної жорсткості може бути зумовлений також невиявленими генетичними факторами.

На сьогодні ключовим завданням у сфері громадського здоров'я є дослідження можливостей зниження негативного впливу депресивних розладів на частоту МАСЕс через модифікацію метаболічних медіаторів. Для розв'язання цього завдання необхідне поглиблене вивчення ролі метаболічних медіаторів у взаємозв'язку між депресивними станами та артеріальною ригідністю, що дозволить краще зрозуміти механізми цього зв'язку і визначити потенційні точки втручання.

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

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

Внесок авторів. В.О. Сергієнко — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; О.М. Чемерис — концепція, написання тексту, редагування; В.І. Паньків — аналіз літератури, редагування; О.О. Сергієнко — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Wang F, Wang S, Zong QQ, et al. Prevalence of comorbid major depressive disorder in type 2 diabetes: a meta-analysis of comparative and epidemiological studies. *Diabet Med.* 2019 Aug;36(8):961-969. doi: 10.1111/dme.14042.
2. Maida CD, Daidone M, Pacinella G, Norrito RL, Pinto A, Tuttolomondo A. Diabetes and ischemic stroke: An old and new relationship an overview of the close interaction between these diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 21;23(4):2397. doi: 10.3390/ijms23042397.
3. Van Gennip ACE, Stehouwer CDA, van Boxtel MPJ, et al. Association of type 2 diabetes, according to the number of risk factors within target range, with structural brain abnormalities, cognitive performance, and risk of dementia. *Diabetes Care.* 2021 Nov;44(11):2493-2502. doi: 10.2337/dc21-0149.
4. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and stroke: What are the connections? *J Stroke.* 2023 Jan;25(1):26-38. doi: 10.5853/jos.2022.02306.
5. Lee KP, Chen JS, Wang CY. Association between diabetes mellitus and post-stroke cognitive impairment. *J Diabetes Investig.* 2023 Jan;14(1):6-11. doi: 10.1111/jdi.13914.
6. Mauricio D, Gratacòs M, Franch-Nadal J. Diabetic microvascular disease in non-classical beds: the hidden impact beyond the retina, the kidney, and the peripheral nerves. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Nov 15;22(1):314. doi: 10.1186/s12933-023-02056-3.
7. Busili A, Kumar K, Kudrna L, Busaily I. The risk factors for mental health disorders in patients with type 2 diabetes: An umbrella review of systematic reviews with and without meta-analysis. *Heliyon.* 2024 Apr 5;10(7):e28782. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28782.
8. Fanelli G, Raschi E, Hafez G, et al. The interface of depression and diabetes: treatment considerations. *Transl Psychiatry.* 2025 Jan 24;15(1):22. doi: 10.1038/s41398-025-03234-5.
9. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul.* 2022 Oct 20;56(4):284-294. doi: 10.2478/enr-2022-0031.
10. Uchida K, Chen L, Minegishi S, et al. A noninvasive arterial stiffness index to estimate the severity of coronary atherosclerosis in patients undergoing coronary angiography. *J Vasc Dis.* 2024;3(2):161-173. doi: 10.3390/jvd3020014.
11. Muhammad IF, Borné Y, Östling G, et al. Arterial stiffness and incidence of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2017;40:1739-1745. doi: 10.2337/dc17-1071.
12. Cohen JB, Mitchell GF, Gill D, et al. Arterial stiffness and diabetes risk in Framingham Heart Study and UK Biobank. *Circ Res.* 2022 Sep 2;131(6):545-554. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.122.320796.
13. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, et al.; MARK Group. Glycemic markers and relation with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study. *PLoS One.* 2017;12:e0175982. doi: 10.1371/journal.pone.0175982.
14. Nakano H, Shiina K, Takahashi T, et al. Bidirectional longitudinal relationships between arterial stiffness and hypertension are independent of those between arterial stiffness and diabetes: A Large-scale prospective observational study in employees of a Japanese company. *J Am Heart Assoc.* 2022 Jul 5;11(13):e025924. doi: 10.1161/JAHA.121.025924.
15. Wu Y, Yu J, Jin C, et al. Longitudinal fasting blood glucose patterns and arterial stiffness risk in a population without diabetes. *PLoS One.* 2017;12:e0188423. doi: 10.1371/journal.pone.0188423.
16. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med.* 1999 Sep;16(9):716-730. PMID: 10510947.
17. Zhu M, Li Y, Luo B, Cui J, Liu Y, Liu Y. Comorbidity of type 2 diabetes mellitus and depression: clinical evidence and rationale for the exacerbation of cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar 10;9:861110. doi: 10.3389/fcvm.2022.861110.
18. Farooqi A, Khunti K, Abner S, Gillies C, Morriss R, Seidu S. Comorbid depression and risk of cardiac events and cardiac mortality in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Oct;156:107816. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107816.
19. Hazuda HP, Gaussoin SA, Wing RR, et al.; Look AHEAD research group. Long-term association of depression symptoms and antidepressant medication use with incident cardiovascular events in the look AHEAD (Action for Health in Diabetes) clinical trial of weight loss in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2019 May;42(5):910-918. doi: 10.2337/dc18-0575.
20. Lloyd CE, Nouwen A, Sartorius N, et al. Prevalence and correlates of depressive disorders in people with Type 2 diabetes: results from the International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) study, a collaborative study carried out in 14 countries. *Diabet Med.* 2018 Jun;35(6):760-769. doi: 10.1111/dme.13611.
21. Van Sloten T, Schram M. Understanding depression in type 2 diabetes: a biological approach in observational studies. *F1000Res.* 2018 Aug 14;7:F1000 Faculty Rev-1283. doi: 10.12688/f1000research.13898.1.
22. Jung I, Kwon H, Park SE, et al. Increased risk of cardiovascular disease and mortality in patients with diabetes and coexisting depression: A Nationwide population-based cohort study. *Diabetes Metab J.* 2021 May;45(3):379-389. doi: 10.4093/dmj.2020.0008.
23. Carr AL, Sluiman AJ, Grecian SM, et al. Depression as a risk factor for dementia in older people with type 2 diabetes and the mediating effect of inflammation. *Diabetologia.* 2021 Feb;64(2):448-457. doi: 10.1007/s00125-020-05301-6.
24. Van Sloten TT, Boutouyrie P, Tafflet M, et al. Carotid artery stiffness and incident depressive symptoms: The Paris Prospective Study III. *Biol Psychiatry.* 2019 Mar 15;85(6):498-505. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.09.018.
25. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. In: Rodriguez-Saldana JR, editors. *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues.* 2nd ed. Basel: Springer, Cham: Springer Nature Switzerland AG. 2023:939-966. doi: 10.1007/978-3-031-25519-9_57.
26. Jung A, Du Y, Nübel J, et al. Are depressive symptoms associated with quality of care in diabetes? Findings from a Nationwide population-based study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021 Mar;9(1):e001804. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001804.
27. Chen S, Zhang Q, Dai G, et al. Association of depression with pre-diabetes, undiagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes.

- tes: a meta-analysis. *Endocrine*. 2016 Jul;53(1):35-46. doi: 10.1007/s12020-016-0869-x.
28. De Joode JW, van Dijk SEM, Walburg FS, et al. Diagnostic accuracy of depression questionnaires in adult patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Jun 20;14(6):e0218512. doi: 10.1371/journal.pone.0218512.
29. Gonzalez JS, Hood KK, Esbitt SA, Mukherji S, Kane NS, Jacobson A. Psychiatric and Psychosocial Issues Among Individuals Living With Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., editors. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). 2018:33.1-33.34. PMID: 33651537.
30. Bădescu SV, Tătaru C, Kobylinska L, et al. The association between diabetes mellitus and depression. *J Med Life*. 2016 Apr-Jun;9(2):120-125. PMID: 27453739; PMCID: PMC4863499.
31. Habib S, Sangaraju SL, Yopez D, Grandes XA, Talanki Manjunatha R. The nexus between diabetes and depression: A narrative review. *Cureus*. 2022 Jun 2;14(6):e25611. doi: 10.7759/cureus.25611.
32. Chen M, Dou C, Ye C, et al. Socioeconomic and mental health inequalities in global burden of type 2 diabetes: Evidence from the Global Burden of Disease Study 2021. *Diabetes Obes Metab*. 2025 Apr;27(4):1792-1804. doi: 10.1111/dom.16173.
33. Serhiyenko VA, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2024;20(1):58-67. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.
34. Li G, Yu Y, Lin C, Zheng S, Tu H, Xu W. Association between major depressive disorder or depressive symptoms and the risk of vascular complications among patients with type 2 diabetes, and the mediating role of metabolic biomarkers: an analysis of the UK Biobank cohort. *EclinicalMedicine*. 2024 Dec 6;79:102982. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102982.
35. Tian X, Zuo Y, Chen S, et al. Hypertension, arterial stiffness, and diabetes: A prospective cohort study. *Hypertension*. 2022 Jul;79(7):1487-1496. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19256.
36. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system. *Endokrynologia*. 2023;28(4):377-392. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.
37. Wu CS, Hsu LY, Wang SH. Association of depression and diabetes complications and mortality: a population-based cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020 Jan 29;29:e96. doi: 10.1017/S2045796020000049.
38. Nouwen A, Adriaanse MC, van Dam K, et al.; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019 Dec;36(12):1562-1572. doi: 10.1111/dme.14054.
39. Dibato JE, Montvida O, Zaccardi F, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity and depression with cardiovascular events in early-onset adult type 2 diabetes: A multiethnic study in the U.S. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(1):231-239. doi: 10.2337/dc20-2045.
40. Inoue K, Mayeda ER, Nianogo R, et al. Estimating the joint effect of diabetes and subsequent depressive symptoms on mortality among older latinos. *Ann Epidemiol*. 2021 Dec;64:120-126. doi: 10.1016/j.annepidem.2021.09.007.
41. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, Serhiyenko L, Kuznets V, Serhiyenko V. Post-traumatic stress disorder, insomnia, heart rate variability and metabolic syndrome (narrative review). *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2024 Jun;73(1):1-10. doi: 10.25040/ntsh2024.01.07.
42. Park M, Reynolds CF 3rd. Depression among older adults with diabetes mellitus. *Clin Geriatr Med*. 2015 Feb;31(1):117-37. doi: 10.1016/j.cger.2014.08.022.
43. Wang Y, Yang H, Nolan M, Burgess J, Negishi K, Marwick TH. Association of depression with evolution of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jan 24;17(1):19. doi: 10.1186/s12933-018-0664-5.
44. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. *Problemi Endocrinnoi Patologii*. 2024;81(1):77-83. doi: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.
45. Silva NMLE, Lam MP, et al. Insulin resistance as a shared pathogenic mechanism between depression and type 2 diabetes. *Front Psychiatry*. 2019 Feb 14;10:57. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00057.
46. Van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Apr;8(4):325-336. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X.
47. Rensma SP, van Sloten TT, Ding J, et al. Type 2 diabetes, change in depressive symptoms over time, and cerebral small vessel disease: longitudinal data of the AGES-Reykjavik Study. *Diabetes Care*. 2020 Aug;43(8):1781-1787. doi: 10.2337/dc19-2437.
48. Climie RE, van Sloten TT, Bruno RM, et al. Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*. 2019 Jun;73(6):1138-1149. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11769.
49. Dregan A, Rayner L, Davis KAS, et al. Associations between depression, arterial stiffness, and metabolic syndrome among adults in the UK Biobank population study: A mediation analysis. *JAMA Psychiatry*. 2020 Jun 1;77(6):598-606. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4712.
50. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: A review. *JAMA*. 2017 May 23;317(20):2114-2122. doi: 10.1001/jama.2017.5706.
51. Arahmanian I, Borges MK, Hanssen DJC, Jeuring HW, Oude Voshaar RC. The frail depressed patient: A narrative review on treatment challenges. *Clin Interv Aging*. 2022 Jun 22;17:979-990. doi: 10.2147/CIA.S328432.
52. Empana JP, Boutouyrie P, Lemogne C, Jouven X, van Sloten TT. Microvascular contribution to late-onset depression: mechanisms, current evidence, association with other brain diseases, and therapeutic perspectives. *Biol Psychiatry*. 2021 Aug 15;90(4):214-225. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.04.012.
53. Haaf P, Ritter M, Grize L, Pfisterer ME, Zellweger MJ; BARDOT study group. Quality of life as predictor for the development of cardiac ischemia in high-risk asymptomatic diabetic patients. *J Nucl Cardiol*. 2017 Jun;24(3):772-782. doi: 10.1007/s12350-016-0759-x.
54. Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, Cárdenas-Valladolid J, San Andrés-Rebollo FJ, de Miguel-Yanes JM, de Burgos-Lunar C; On behalf MADIABETES Research. Effect of depression on mortality in type 2 diabetes mellitus after 8 years of follow-up. *The DIADEMA study*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jun;176:108863. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108863.
55. Naicker K, Johnson JA, Skogen JC, et al. Type 2 diabetes and comorbid symptoms of depression and anxiety: longitudinal associa-

- tions with mortality risk. *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):352-358. doi: 10.2337/dc16-2018.
56. Liwo ANN, Howard VJ, Zhu S, et al. Elevated depressive symptoms and risk of all-cause and cardiovascular mortality among adults with and without diabetes: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Diabetes Complications*. 2020 Oct;34(10):107672. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107672.
57. Azami M, Badfar G, Soleymani A, Rahmati S. The association between gestational diabetes and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Mar;149:147-155. doi: 10.1016/j.diabres.2019.01.034.
58. Minschart C, De Weerd K, Elegeert A, et al. Antenatal depression and risk of gestational diabetes, adverse pregnancy outcomes, and postpartum quality of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jul 13;106(8):e3110-e3124. doi: 10.1210/clinem/dgab156.
59. Li J, Song C, Li C, Liu P, Sun Z, Yang X. Increased risk of cardiovascular disease in women with prior gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Jun;140:324-338. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.054.
60. Hackett RA, Steptoe A. Psychosocial factors in diabetes and cardiovascular risk. *Curr Cardiol Rep*. 2016 Oct;18(10):95. doi: 10.1007/s11886-016-0771-4.
61. Mikulska J, Juszczyk G, Gawrońska-Grzywacz M, Herbet M. HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: new therapeutic strategies based on its participation. *Brain Sci*. 2021 Sep 30;11(10):1298. doi: 10.3390/brainsci11101298.
62. Yirmiya R. The inflammatory underpinning of depression: An historical perspective. *Brain Behav Immun*. 2024 Nov;122:433-443. doi: 10.1016/j.bbi.2024.08.048.
63. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci*. 2017 Dec;20(12):1752-1760. doi: 10.1038/s41593-017-0010-3.
64. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, editor. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health*. New York, NY: Nova Science Publishers. 2017:79-154.
65. Dudek KA, Dion-Albert L, Lebel M, et al. Molecular adaptations of the blood-brain barrier promote stress resilience vs. depression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Feb 11;117(6):3326-3336. doi: 10.1073/pnas.1914655117.
66. Zhang Y, Lu W, Wang Z, et al. Reduced neuronal cAMP in the nucleus accumbens damages blood-brain barrier integrity and promotes stress vulnerability. *Biol Psychiatry*. 2020 Mar 15;87(6):526-537. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.09.027.
67. Cheng Y, Dese S, Martinez A, Worthen RJ, Jope RS, Beurel E. TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain Behav Immun*. 2018 Mar;69:556-567. doi: 10.1016/j.bbi.2018.02.003.
68. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Ezetimibe and diabetes mellitus: A new strategy for lowering cholesterol. *Mіжнародний ендокринологічний журнал*. 2022;18(5):63-75. doi: 10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190.
69. Li X, Weber NC, Cohn DM, et al. Effects of hyperglycemia and diabetes mellitus on coagulation and hemostasis. *J Clin Med*. 2021 May 29;10(11):2419. doi: 10.3390/jcm10112419.
70. Yatagan Sevim G, Alkan E, Taporoski TP, Krieger JE, Pereira AC, Evans SL. Effects of glycaemic control on memory performance, hippocampal volumes and depressive symptomology. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 Sep 11;16(1):219. doi: 10.1186/s13098-024-01429-2.
71. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 8;22(8):3850. doi: 10.3390/ijms22083850.
72. Caturano A, D'Angelo M, Mormone A, et al. Oxidative stress in type 2 diabetes: impacts from pathogenesis to lifestyle modifications. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Aug 12;45(8):6651-6666. doi: 10.3390/cimb45080420.
73. Van Dooren FE, Pouwer F, Schalkwijk CG, et al. Advanced glycation end product (AGE) accumulation in the skin is associated with depression: The Maastricht study. *Depress Anxiety*. 2017 Jan;34(1):59-67. doi: 10.1002/da.22527.
74. Cui L, Li S, Wang S, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Feb 9;9(1):30. doi: 10.1038/s41392-024-01738-y.
75. Bruno A, Dolcetti E, Rizzo FR, et al. Inflammation-associated synaptic alterations as shared threads in depression and multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2020 Jun 23;14:169. doi: 10.3389/fn-cel.2020.00169.
76. Szablewski L. Changes in cells associated with insulin resistance. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 18;25(4):2397. doi: 10.3390/ijms25042397.
77. Van Agtmaal MJM, Houben AJHM, de Wit V, et al. Prediabetes is associated with structural brain abnormalities: The Maastricht Study. *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2535-2543. doi: 10.2337/dc18-1132.
78. Gherasim A, Oprea AC, Gal AM, Burlui AM, Mihalache L. Lifestyle patterns in patients with type 2 diabetes. *Metabolites*. 2023 Jul 9;13(7):831. doi: 10.3390/metabo13070831.
79. Parameswaran G, Ray DW. Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Jan;96(1):12-20. doi: 10.1111/cen.14607.
80. Sandri E, Sguanci M, Cantín Larumbe E, et al. Plant-based diets versus the Mediterranean dietary pattern and their socio-demographic determinants in the Spanish population: Influence on health and lifestyle habits. *Nutrients*. 2024 Apr 25;16(9):1278. doi: 10.3390/nu16091278.
81. Blasco BV, García-Jiménez J, Bodoano I, Gutiérrez-Rojas L. Obesity and depression: its prevalence and influence as a prognostic factor: A systematic review. *Psychiatry Investig*. 2020 Aug;17(8):715-724. doi: 10.30773/pi.2020.0099.
82. Milano W, Ambrosio P, Carizzzone F, et al. Depression and obesity: Analysis of common biomarkers. *Diseases*. 2020 Jun 14;8(2):23. doi: 10.3390/diseases8020023.
83. Bergmans RS, Rapp A, Kelly KM, Weiss D, Mezuk B. Understanding the relationship between type 2 diabetes and depression: lessons from genetically informative study designs. *Diabet Med*. 2021 Feb;38(2):e14399. doi: 10.1111/dme.14399.
84. Wang Z, Du Z, Lu R, Zhou Q, Jiang Y, Zhu H. Causal relationship between diabetes and depression: A bidirectional Mendelian randomization study. *J Affect Disord*. 2024 Apr 15;351:956-961. doi: 10.1016/j.jad.2024.02.031.
85. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Mіжнародний ендокринологічний журнал*. 2022;18(1):57-69. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146.

86. Park JB, Avolio A. Arteriosclerosis and atherosclerosis assessment in clinical practice: methods and significance. *Pulse (Basel)*. 2023 Apr 12;11(1):1-8. doi: 10.1159/000530616.
87. Zheng M, Zhang X, Chen S, et al. Arterial stiffness preceding diabetes: A longitudinal study. *Circ Res*. 2020 Dec 4;127(12):1491-1498. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317950.
88. Kim HL. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens*. 2023 Dec 1;29(1):31. doi: 10.1186/s40885-023-00258-1.
89. Wang WT, Chang WL, Cheng HM. The relationship of vascular aging to reduced cognitive function: pulsatile and steady state arterial hemodynamics. *Pulse (Basel)*. 2022 Nov 18;10(1-4):19-25. doi: 10.1159/000528147.
90. Sung KC. Arterial stiffness and incident diabetes. *Pulse (Basel)*. 2023 Dec 21;12(1):12-18. doi: 10.1159/000535775.
91. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 3;74(9):1237-1263. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.012.
92. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of alpha-lipoic acid on arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. *Endocr Regul*. 2021 Dec 7;55(4):224-233. doi: 10.2478/enr-2021-0024.
93. Khambaty T, Stewart JC, Gupta SK, et al. Association between depressive disorders and incident acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected adults: Veterans aging cohort study. *JAMA Cardiol*. 2016 Nov 1;1(8):929-937. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2716.
94. Li X, Zhou J, Wang M, Yang C, Sun G. Cardiovascular disease and depression: A narrative review. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Nov 21;10:1274595. doi: 10.3389/fcvm.2023.1274595.
95. Barinas-Mitchell E, Yang X, Matthews KA, et al. Childhood-onset depression and arterial stiffness in young adulthood. *J Psychosom Res*. 2021 Sep;148:110551. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110551.
96. Chirinos JA. Large artery stiffness and new-onset diabetes. *Circ Res*. 2020 Dec 4;127(12):1499-1501. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318317.
97. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of Circadian Rhythms of Heart Rate Variability, Arterial Stiffness and Outpatient Monitoring of Blood Pressure in Diabetes Mellitus: Data, Mechanisms and Consequences. In: Sinha RP, editor. *Circadian Rhythms and Their Importance*. New York, NY: Nova Science Publishers. 2022:279-341. doi: 10.52305/GXME8274.
98. Guo F, Zhao C, Shou Q, et al. Assessing cerebral microvascular volumetric pulsatility with high-resolution 4D CBV MRI at 7T. *medRxiv*. 2024 Sep 5:2024.09.04.24313077. doi: 10.1101/2024.09.04.24313077.
99. Armstrong NM, Meoni LA, Carlson MC, et al. Cardiovascular risk factors and risk of incident depression throughout adulthood among men: The Johns Hopkins Precursors Study. *J Affect Disord*. 2017 May;214:60-66. doi: 10.1016/j.jad.2017.03.004.
100. Briggs R, Carey D, Kennelly SP, Kenny RA. Longitudinal association between orthostatic hypotension at 30 seconds post-standing and late-life depression. *Hypertension*. 2018 May;71(5):946-954. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10542.
101. Zhou TL, Kroon AA, Henry RMA, et al. Exercise SBP response and incident depressive symptoms: The Maastricht Study. *J Hypertens*. 2021 Mar 1;39(3):494-502. doi: 10.1097/HJH.0000000000002657.
102. Stehouwer CDA. Microvascular dysfunction and hyperglycemia: A vicious cycle with widespread consequences. *Diabetes*. 2018 Sep;67(9):1729-1741. doi: 10.2337/dbi17-0044.
103. Grosset L, Jouvent E. Cerebral small-vessel diseases: A look back from 1991 to today. *Cerebrovasc Dis*. 2022;51(2):131-137. doi: 10.1159/000522213.
104. Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 3;75(8):931-941. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.061.
105. Marzaglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Bäckman L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement*. 2019 Jan;15(1):25-33. doi: 10.1016/j.jalz.2018.06.3060.
106. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Sep;18(9):525-539. doi: 10.1038/s41574-022-00690-7.
107. Xu M, Huang Y, Xie L, et al. Diabetes and risk of arterial stiffness: A mendelian randomization analysis. *Diabetes*. 2016;65:1731-1740. doi: 10.2337/db15-1533.
108. Wyns A, Hendrix J, Lahousse A, et al. The biology of stress intolerance in patients with chronic pain-state of the art and future directions. *J Clin Med*. 2023 Mar 14;12(6):2245. doi: 10.3390/jcm12062245.
109. Logan JG, Teachman BA, Liu X, Farber CR, Liu Z, Annex BH. Acute psychological stress, autonomic function, and arterial stiffness among women. *Int J Psychophysiol*. 2020 Sep;155:219-226. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2020.06.015.
110. Peng H, Zhu Y, Strachan E, et al. Childhood trauma, DNA methylation of stress-related genes, and depression: findings from two monozygotic twin studies. *Psychosom Med*. 2018 Sep;80(7):599-608. doi: 10.1097/PSY.0000000000000604.
111. Lind L, Ingelsson E, Sundström J, Siegbahn A, Lampa E. Methylation-based estimated biological age and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2018 Feb;48(2). doi: 10.1111/eci.12872.

Отримано/Received 27.02.2025

Рецензовано/Revised 04.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2025

Information about authors

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

Orest Chemerys, MD, PhD, DSc, Professor, Rector of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-8550-6980>

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department for the Prevention and Treatment of Diabetes and its Complications, Ukrainian Research and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

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

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

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

Authors' contribution. V.A. Serhiyenko — concept and design, text writing, editing; O.M. Chemerys — concept, writing the text, editing; V.I. Pankiv — literature analysis, editing; A.A. Serhiyenko — literature analysis, text writing, editing.

V.A. Serhiyenko¹, O.M. Chemerys¹, V.I. Pankiv², A.A. Serhiyenko¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Ukrainian Research and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Type 2 diabetes mellitus, cerebral small vessel disease and depressive disorders

Abstract. Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have a significantly higher risk of developing depressive disorders compared to individuals without impaired carbohydrate metabolism. In the context of population aging and the increasing prevalence of T2DM, there is an urgent need to better understand the mechanisms that determine the relationship between diabetes and brain disease. Depressive disorders and T2DM often share genetic, behavioral, and psychosocial risk factors. However, it is still unclear whether depression is associated with an increased risk of developing a wide range of cardiovascular diseases in patients with T2DM, and whether metabolic biomarkers may mediate these associations. Existing scales for assessing cardiovascular risk demonstrate insufficient accuracy in prediction, which prompts the search for new, more objective markers, one of which is arterial stiffness. Cognitive impairment and depressive disorders in T2DM are likely to have different underlying pathophysiological mechanisms. However, one of the common mechanisms may be microvascular dysfunction, namely cerebral small vessel disease (CSVD). Signs of CSVD progress linearly

with the development of the condition, from the physiological state of glucose metabolism to prediabetes and T2DM, which correlates with glycemic levels even at the stage of prediabetes. There is a hypothesis that CSVD may serve as an early and determinant mechanism for the development of depressive disorders, especially among elderly patients. However, data on CSVD and arterial stiffness in patients with T2DM and comorbid depressive disorders remain limited. The aim of this review was to discuss the specifics of the relationships between T2DM, cerebral small vessel disease, arterial stiffness, and depressive disorders, as well as to analyze new trends and directions for future research. The search was conducted in Scopus, Science Direct (from Elsevier) and PubMed, including MEDLINE, databases. The keywords used were “diabetes mellitus”, “cerebral small vessel disease”, “arterial stiffness”, and “depressive disorders.” A manual search of the bibliography of publications was used to identify research results that could not be found during the online search.

Keywords: diabetes mellitus; cerebral small vessel disease; depressive disorders; arterial stiffness; review

Як ПОЛЕГШИТИ ЗАПАМОРОЧЕННЯ?

- різної етіології
- з 1-го тижня лікування^{1, 2}
- одним препаратом



Подвійна
дія проти
запаморо-
чення^{1,2,3}

АРЛЕВЕРТ® Цинаризин · Дименгідринат продемонстрував швидше зменшення симптомів запаморочення порівняно з бетагістином, цинаризином або дименгідринатом у пацієнтів з центральним або периферичним запамороченням^{1, 2}

Інформація про рецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування.

Скорочена інформація про лікарський засіб Арлеверт®, РП № UA/14331/01/01

Склад. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції на компоненти препарату, тяжкі порушення функції нирок та печінки, закритокутова глаукома, судоми, підозра на підвищений внутрішньочерепний тиск, алкоголізм, затримка сечовипускання; період вагітності та годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу після їжі. Тривалість застосування – до 4 тижнів. Більш тривале лікування на розсуд лікаря. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль у животі та ін.

Виробник. Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ, Німеччина.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88.

1. Scholtz AW, Hahn A, Stefflova B, et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. Clin Drug Investig. 2019;39(11):1045-1056. doi: 10.1007/s40261-019-00858-6.

2. Hahn A et al. Comparison of cinnarizine/dimenhydrinate fixed combination with the respective monotherapies for vertigo of various origins: a randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study. Clin Drug Investig. 2011;31(6):371-383. doi: 10.2165/11588920-000000000-00000.

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Арлеверт®, РП № UA/14331/01/01. UA_ARL-06-2024_V1_press, останнє оновлення 04.11.2024.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**