



HEART & STROKE FOUNDATION
Canadian Partnership
for Stroke Recovery

ОГЛЯД З РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ, ЗАСНОВАНИЙ НА ДОКАЗОВІЙ БАЗІ

(за підтримки Канадського партнерства з відновлення після інсульту)

Robert Teasell, MD; Northayati Hussein, MD; Magdalena Mirkowski, MSc, MScOT;
Danielle Vanderlaan, RRT; Marcus Saikaley, HBSc; Mitchell Longval, BSc; Jerome Iruthayarajah, MSc

Церебралізин® має найвищий ступінь рекомендацій щодо відновлення після інсульту

| Мета лікування | Відновлення рухової функції | Покращення активності в повсякденному житті | Зниження тяжкості інсульту |
|-------------------|-----------------------------|---|----------------------------|
| Церебралізин® >>> | 1A 2 РКД* | 1B 1 РКД | 1B 1 РКД |

• Церебралізин® — єдиний препарат, рекомендований на 100 %**
• Єдиний позитивний рівень 1A щодо відновлення рухової функції
• Найвищий ступінь рекомендацій щодо покращення активності в повсякденному житті
• Рівень доказовості 1B щодо зниження тяжкості інсульту

ДОВІДНИК КЛІНІЦИСТА, ЯКИЙ ПРОВІДИТЬ РЕАБІЛІТАЦІЮ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ

Розділ 4. Реабілітація верхньої кінцівки при геміплегічній формі ураження



Огляд доказової бази
Розділ 10



Довідник клініциста
Розділ 4

Веб-сайт www.ebrsr.com

Автор Prof. Dr. Robert Teasell — світовий лідер у галузі досліджень із нейрореабілітації

Церебралізин® включений до рекомендацій з реабілітації після інсульту найкращих референтних країн



Австрія

Церебралізин® —
лікарський засіб
з найкращою оцінкою

- Перші Австрійські рекомендації з реабілітації після інсульту, що ґрунтуються на доказовій базі
- Церебралізин® — єдиний офіційно згаданий препарат



Канада

Церебралізин® —
єдиний препарат,
який рекомендований
на 100 %**

- Єдиний позитивний 1A рівень стосовно відновлення рухової функції
- Найвищий ступінь рекомендацій щодо покращення активності в повсякденному житті



Німеччина

Церебралізин®
отримав найвищу
оцінку серед
лікарських засобів

- Концепція лікування під час дослідження CARS підтвердилася!
- Відновлення функції верхніх кінцівок має вагомий вплив на якість життя та активність у повсякденному житті



Початок лікування в гострій стадії, 30 мл протягом 21 дня
Рекомендується концепція лікування під час дослідження CARS

* Рандомізоване клінічне дослідження.

** Без негативних коментарів у Довіднику клініциста.

Докладніше див. на с. 91



ОДНА МИТЬ. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

В минулому місяці Павло Іванович переніс інсульт.
Сьогодні він виграв свою першу партію.



- В 2 рази збільшує шанси пацієнта на виживання³
- В 3 рази краще відновлює моторну функцію⁴
- В 3 рази більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁵
- Покращує когнітивні функції⁶ та зменшує депресію⁵
- Високий рівень безпеки⁷

1. Österreichische Post AG, MZ 072037411 M. MEDMEDIA Verlag, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, ISSN 2223-0629. 2. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>. 3. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 4. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 5. Muresanu DF, Heiss W.D., Hoernberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARS): a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 6. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 7. J.Thome et al., Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69.

Церебралізин® (CEREBROLYSIN®). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТХ N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізину (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показання: органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичне пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). Протипоказання: підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. Побічні реакції. Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізин® 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. Церебралізин® 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 вводиться 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, доти спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для фізлицей у галузі охорони здоров'я. Рп. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дiсне від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебралізин®

Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

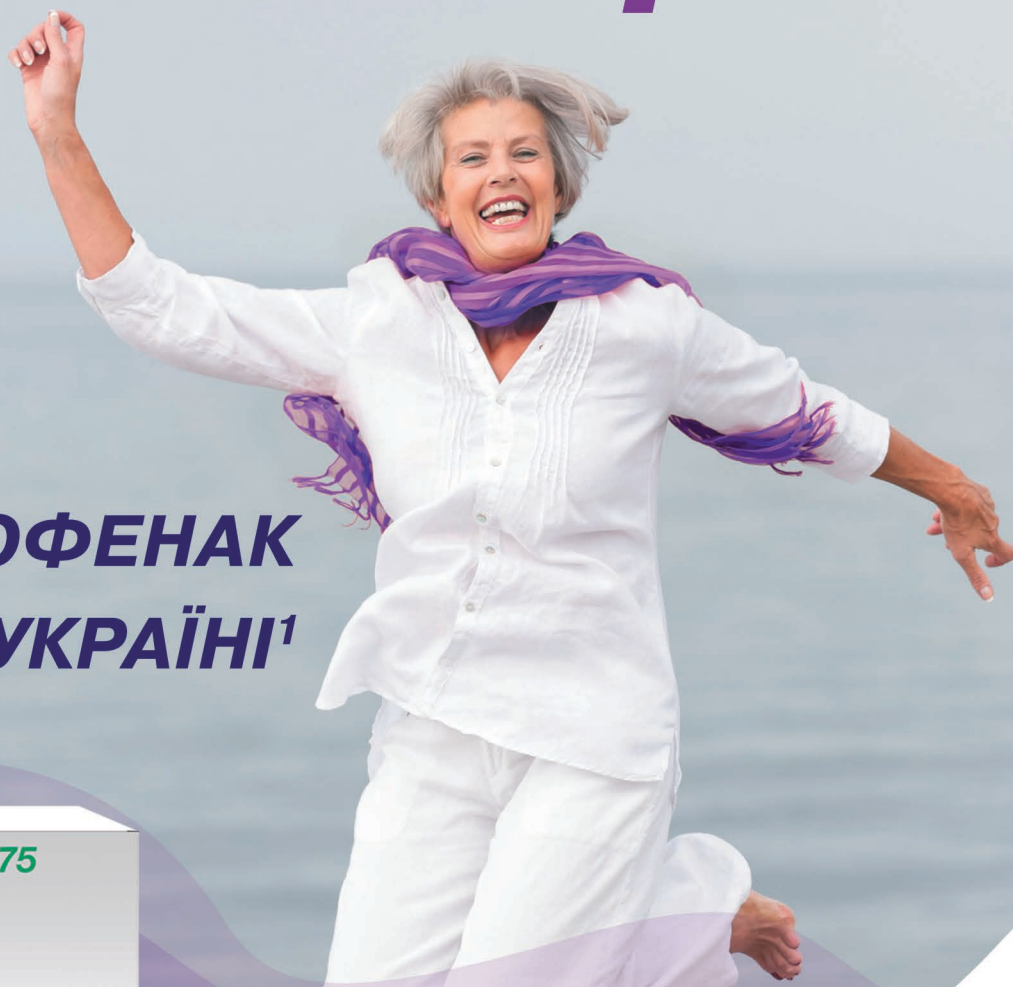
www.mif-ua.com



Том 17, № 2, 2021

Диклоберл® diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ¹



- ✓ «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²
- ✓ МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ
У ПЛАЗМІ ДОСЯГАЄТЬСЯ ЧЕРЕЗ
20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ^{3*}

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Склад.** Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання, Диклоберл® N 75

Препарат при внутрішньому вживанні введений призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спонділіту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та білірної колик; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Диклоберл® ретард

Поліпшення болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи: патологію суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, гострі напади подагри; гострі м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (наприклад, плечо-лопатковий періартрит), тенітис, тендовагітис, бурсит; інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровоотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровоотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровоотечі). Печерчатувальність до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяоперативних кровотеч, незротання крові, порушення гемостазу, гемопетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Пенікова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Шлечична хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективною дозі протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. **Дорослі.** Лікування Диклоберлом® N 75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у разі ін'єкцій. **Діти.** Диклоберл® N 75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Диклоберл® ретард. Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективною дозі, та слід застосовувати впродовж найкоротшого терміну. Рекомендована початкова доза диклофенаку для дорослих становить 75–150 мг на добу (1 капсула Диклоберл® ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатнім є застосування 1 капсули Диклоберл® ретард 100 мг на добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, Диклоберл® ретард необхідно застосовувати ввечері. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, запивати рідиною, бажано під час їжі. Діти: Диклоберл® ретард 100 мг не рекомендований для застосування дітям.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, паникреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергичний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N 75 – № 1562 від 08/07/2020, Диклоберл® ретард 100 мг від 06.03.2020 № 630). Перед застосуванням,

будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату.

Виробник. Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина, № UA/9701/04/01. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Сант'3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РП № UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmExplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Pavekka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78. 3. Інструкція для медичного застосування препарату (Диклоберл® N 75 № 1562 від 08/07/2020).

* Фармакологічні властивості.

UA-DIC-07-2020-VI-Visual. Затверджено 24.07.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у листопаді 2004 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 2, 2021

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних 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
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 17, № 2, 2021

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Передплатний індекс: 91338

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

*Practical-scientific reviewable journal
for neurologists-clinicians (pediatric and adult)*



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

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42,
тел. +38 (067) 325-10-26

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

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
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.

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet вченою радою Харківської медичної академії післядипломної освіти, протокол № 2 від 04.03.2021 р.

Українською та англійською мовами

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

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 14,42.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2021-inj-120.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Ukraine, 04107, Kyiv, PO Box 74

Tel./fax: +38(044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»)

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

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА

Перший заступник головного редактора

Станіслав Костянтинівич ЄВТУШЕНКО

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)

Волошин П.В. (Харків, Україна)

Волошина Н.П. (Харків, Україна)

Григорова І.А. (Харків, Україна)

Головченко Ю.І. (Київ, Україна)

Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)

Дзюк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко А.Є. (Харків, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Кузнецов В.В. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Мальцев Д.В. (Київ, Україна)

Мартинюк В.Ю. (Київ, Україна)

Міщенко Т.С. (Харків, Україна) —
заступник головного редактора

Морозова О.Г. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрич Т.І. (Львів, Україна)

Пашковський В.М. (Чернівці, Україна)

Поліщук М.Є. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Стоянов О.М. (Одеса, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Фартушна О.Є. (Київ, Україна)

Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)

Гайнетдінова Д.Д. (Казань, РФ)

Євстигнєєв В.В. (Мінськ, Білорусь)

Пономарьов В.В. (Мінськ, Білорусь)

Скоромець О.А. (Санкт-Петербург, РФ)

Столяров І.Д. (Санкт-Петербург, РФ)

Шалькевич Л.В. (Мінськ, Білорусь)

Curatolo Paolo, MD (Italy)

Dafin F. Muresanu (Romania)

Dulak Oliver, MD, PhD (France)

Eeg Olofsson Orvar, MD, PhD (Sweden)

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

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2021

© Донецький національний медичний університет, 2021

© Заславський О.Ю., 2021

Зміст

Contents

Огляд

Review

*Дзяк Л.А., Цуркаленко О.С.,
Чеха К.В., Сук В.М.*

Сучасні аспекти нейропатогенезу
й неврологічних проявів COVID-198

*L.A. Dziak, O.S. Tsurkalenko,
K.V. Chekha, V.M. Suk*

Modern aspects of neuropathogenesis and
neurological manifestations of COVID-198

Чемер Н., Шевченко Л.

Постінсультні судоми: оглядова стаття 18

Nataliia Chemer, Lesia Shevchenko

Post-stroke seizures: review article 18

Оригінальні дослідження

Original Researches

*Літовченко Т.А., Бородай О.М.,
Тондій О.Л.*

Якість життя пацієнтів
з посттравматичними нейропатіями
та плексопатіями,
що супроводжуються хронічним
нейропатичним больовим синдромом25

*T.A. Litovchenko, O.M. Borodai,
O.L. Tondiy*

Quality of life
of patients with post-traumatic
neuropathies and plexopathies
accompanied by chronic neuropathic
pain syndrome 25

*Тренет Г.С., Тренет Л.М.,
Гаврилюк Я.А.*

Ішемічний інсульт
як наслідок коагулопатії
при коронавірусній хворобі29

*H.S. Trepet, L.M. Trepet,
Ya.A. Havryliuk*

Ischemic stroke
as a consequence of coagulopathy
in coronavirus disease 29

*Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.,
Юзва О.О., Берегела О.В.*

Тривожно-невротичні розлади
в дитячому віці: класифікація,
діагностика й можливості терапії37

*L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnykov,
O.O. Yuzva, O.V. Berehela*

Anxiety and neurotic disorders
in childhood: classification,
diagnosis and treatment options 37

| | |
|--|---|
| <i>Лабунец І.Ф., Утко Н.А., Пантелеймонова Т.Н., Бутенко Г.М.</i> | <i>I.F. Labunets, N.A. Utko, T.N. Panteleymonova, G.M. Butenko</i> |
| Влияние экзогенного мелатонина на показатели поведения и оксидативного стресса в головном мозге стареющих мышей с экспериментальными моделями патологии нервной системы.....43 | The effect of exogenous melatonin on behavior and oxidative stress indicators in the brain of aging mice with experimental models of nervous system pathology.....43 |
| <i>Марценковський І.А., Марценковська І.І., Макаренко Г.В., Скрипник Т.О., Здорик І.Ф.</i> | <i>I.A. Martsenkovsky, I.I. Martsenkovska, H.V. Makarenko, T.O. Skrypyk, I.F. Zdoryk</i> |
| Педіатричний делірій при розладах аутистичного спектра. Клінічний і генетичний поліморфізм, зв'язок з онтогенетичними епілептичними енцефалопатіями, шизофренією, біполярним розладом.....51 | Pediatric delirium in autism spectrum disorders. Clinical and genetic polymorphism, connection with ontogenetic epileptic encephalopathies, schizophrenia, bipolar disorder51 |
| Практикуючому неврологу | To Practicing Neurologist |
| <i>Орос М.М., Санига І.І.</i> | <i>M.M. Oros, I.I. Sapiha</i> |
| Торакалгія як актуальна проблема в практиці невролога: діагностика та лікування66 | Thoracalgia as an actual problem in the practice of neurologist: diagnosis and treatment66 |
| <i>Літовченко Т.А., Літовченко А.В.</i> | <i>T.A. Litovchenko, A.V. Litovchenko</i> |
| Роль вірусних енцефалітів у розвитку епілептичних нападів і епілепсії73 | The role of viral encephalitis in the development of epileptic attacks and epilepsy73 |
| <i>Селюк М.М., Козачок М.М., Селюк О.В.</i> | <i>M.M. Seliuk, M.M. Kozachok, O.V. Seliuk</i> |
| Профілактика й лікування когнітивних дисфункцій з позиції ефективності й безпечності81 | Prevention and treatment of cognitive impairment from the standpoint of effectiveness and safety81 |
| <i>Опімах С.Г.</i> | <i>S.H. Opimakh</i> |
| Фармакотерапія нейропатичного болю: рекомендації міжнародних настанов87 | Pharmacotherapy of neuropathic pain: recommendations of international guidelines87 |

Оригінальний препарат

Кавінтон

Форме

Думай про майбутнє:
зберігай ясність мислення



GEDEON RICHTER

Представництво

«Ріхтер Гедеон НРТ» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50, 389-39-51,
тел./факс: 389-39-52;
e-mail: ukraine@richter.kiev.ua
www.richter.com.ua

Коротка інструкція для медичного застосування препарату

Склад: діюча речовина: вінпоцетин; 1 таблетка містить 10 мг вінпоцетину. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Вінпоцетин. Код АТХ N06B X18. **Показання.** *Неврологія.* Для лікування різних форм цереброваскулярної патології: стани після перенесеного порушення мозкового кровообігу (інсульту), вертебробазиллярної недостатності, судинної деменції, церебрального атеросклерозу, посттравматичної і гіпертонічної енцефалопатії. Сприяє зменшенню психічної і неврологічної симптоматики при цереброваскулярній патології. *Офтальмологія.* Для лікування хронічної судинної патології судинної оболонки ока та сітківки. *Оториноларингологія.* Для лікування старечої туговухості перцептивного типу, хвороби Мен'єра та шуму у вухах. **Противопоказання.** Вагітність, період годування груддю. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Застосування препарату дітям протипоказано (через відсутність даних відповідних клінічних досліджень). **Побічні реакції.** Кавінтон Форте є безпечним препаратом, що було підтверджено дослідженнями з оцінки безпеки, які включали дані про десятки тисяч пацієнтів і продемонстрували, що навіть ті небажані ефекти, які виникали найчастіше, реєструвалися з частотою менше 1%. Нечасто виникають ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$) гіперхолестеринемія, головний біль, вертиго, артеріальна гіпотензія, дискомфорт у животі, сухість у роті, нудота, зниження артеріального тиску. **Упаковка.** По 15 таблеток у блистері. 2 або 6 блистерів у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер». **Реєстраційне посвідчення:** № ЦА/4854/01/01, Наказ МОЗ України № 610 від 21.06.2016. Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед призначенням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³
- Берлітiон® 600 капсули не містять лактозу у складі³
- Вироблено в Німеччині¹⁻³



Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ¹⁻³. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тiоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тiоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тiоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тiоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 300 капсули містить 300 мг тiоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тiоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітiон® 300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тiоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 № 921, РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 № 803, РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 11.05.2018 № 908, РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ.



Представництво
«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

| | |
|--|---|
| <i>Robert Teasell, Norhayati Hussein, Magdalena Mirkowski, Danielle Vanderlaan, Marcus Saikaley, Mitchell Longval, Jerome Iruthayarajah</i> | <i>Robert Teasell, Norhayati Hussein, Magdalena Mirkowski, Danielle Vanderlaan, Marcus Saikaley, Mitchell Longval, Jerome Iruthayarajah</i> |
| Довідник клініциста, який проводить реабілітацію після інсульту. Розділ 4. Реабілітація верхньої кінцівки при геміплегічній формі ураження (http://www.ebrsr.com)91 | Stroke rehabilitation clinician handbook Section 4. Hemiplegic upper extremity rehabilitation (http://www.ebrsr.com)91 |
| <i>Коваленко О.Є., Притико Н.Г.</i> | <i>O.Ye. Kovalenko, N.G. Prityko</i> |
| Хронічна церебральна венозна дисфункція: діагностичні та лікувально-профілактичні аспекти 114 | Chronic cerebral venous dysfunction: diagnostic and treatment-and-prophylactic aspects..... 114 |
| Наші сучасники | Our contemporaries |
| Професор Степан Мілентійович Віничук — видатний лікар, науковець, лідер української неврології 121 | Professor Stepan M. Vynychuk — an outstanding medical doctor, scientist, and leader of Ukrainian neurology..... 121 |
| Вимоги до оформлення статей 123 | Guidelines for submitting articles 123 |

УДК 616.8-06:578.834:616.988.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229887>

Дзяк Л.А., Цуркаленко О.С., Чеха К.В., Сук В.М.

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Сучасні аспекти нейропатогенезу й неврологічних проявів COVID-19

Резюме. Коронавірусна інфекція є системною патологією, що викликає ураження нервової системи. Залучення центральної нервової системи при COVID-19 різноманітне як за клінічними проявами, так і за основними механізмами. Механізми взаємодії SARS-CoV-2 з нервовою системою включають пряме пошкодження вірусом центральної нервової системи, запально-опосередковане пошкодження, тромботичне пошкодження, а також ураження в результаті гіпоксії і порушення гомеостазу. У результаті впливу багатофакторних механізмів (вірусні, імунні, гіпоксичні, гіперкоагуляційні) інфекція SARS-CoV-2 може викликати цілий спектр неврологічних захворювань, залучаючи як центральну, так і периферичну нервову систему, а також ефекторні органи. Найбільш часто зустрічаються запаморочення, головний біль, зміна рівня свідомості, гострі цереброваскулярні захворювання, гіпогевзія, гіпосмія, периферичні невротатії, порушення сну, делірій, невралгія, міалгія. Встановлено, що структурні й функціональні зміни в різних органах і системах, а також багато неврологічних симптомів зберігаються після COVID-19 тривалий час. Незважаючи на численні клінічні звіти про неврологічні й психіатричні симптоми COVID-19, як і раніше, складно встановити, чи пов'язані вони з прямим або непрямим впливом вірусної інфекції, чи є вторинними щодо гіпоксії, сепсису, цитокінової реакції і поліорганної недостатності. Проникнувши в головний мозок, COVID-19 може впливати на роботу інших органів і систем, а також організму в цілому. З огляду на механізми ушкодження особи, які вижили після COVID-19, у яких інфекція досягла головного мозку, можуть стати прийнятливими до інших серйозних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, зниження когнітивних функцій, розсіяний склероз та інші аутоімунні захворювання. З урахуванням багатофакторного патогенезу COVID-19, що приводить до тривалого персистування клінічних симптомів у результаті порушення нейропластичності й нейрогенезу з формуванням холінергічної недостатності, доцільне застосування препарату Нейроксон® у дозуванні 1000 мг на добу, розділених на 2 прийоми, протягом 30 днів. Також доцільним видається рекомендувати більш тривалий медичний нагляд і контроль за людьми, які перехворіли на COVID-19, для профілактики, своєчасного виявлення й корекції віддалених ускладнень.

Ключові слова: SARS-CoV-2; COVID-19; нейроінвазії; нейрозапалення; нейротропізм; неврологічні ускладнення; запальна відповідь; спайковий білок

Вступ

Аналіз наявних літературних даних показав, що коронавірусна інфекція є системною патологією, що викликає ураження нервової системи [1–3]. Найбільш часто розвиваються: головний біль, втрата смаку й нюху, атаксія, менінгіт, когнітивна дисфункція, втрата пам'яті, судоми й порушення свідомості [4–11]. Тривалі дослідження продемонстрували, що вплив SARS-CoV-2 на головний, спинний мозок і периферичні нерви може бути особливо руйнівним і сприяти порушенням жит-

тєдіяльності організму навіть після елімінації вірусу. У проведених експериментальних дослідженнях виявлено тривале персистування вірусу в центральній нервовій системі (ЦНС) [12].

Отже, необхідність розуміння неврологічних проблем, пов'язаних з високою частотою пошкодження нервової системи, тяжкістю неврологічний проявів, тривалістю персистування вірусу в клітинах нервової системи, підкреслює високу актуальність систематизації і аналізу наявної інформації, що стосується меха-

нізмів пошкодження нервової системи, особливостей симптомокомплексу й можливостей терапевтичного втручання для корекції неврологічних проявів з урахуванням патогенезу.

Патогенез

Механізми взаємодії SARS-CoV-2 з нервовою системою складні й різноманітні. Згідно з наявними даними [6], неврологічні прояви обумовлені кількома механізмами (рис. 1).

1. Пряме пошкодження вірусом

А. Нейрогенний шлях

Найбільш складним і недостатньо вивченим є пряме пошкодження вірусом клітин нервової системи. Віремія, що виникає при інфікуванні COVID-19, призводить до поширення вірусу по організму з потоком крові. Нейротропізм може розвиватися двома основними шляхами: гематогенним і/або нейрогенним.

Нейрогенна передача вірусу через периферичні нерви (у першу чергу ретроградний рух через нюховий нерв у нюхову цибулину, минаючи гратчасту пластину) — це один зі шляхів, якими вірус може отримати доступ до ЦНС.

Встановлено, що інтраназальне інфікування мишей бляшкоутворюючими одиницями SARS-CoV-2 призвело до 100% смертності до 6-го дня після зараження. При цьому найвищі титри вірусу в легенях спостерігались на 3-й день, і вони знизилися на 5-й і 6-й дні після зараження. Тоді як у головному мозку високі рівні вірусу виявлялись у всіх тварин на 5-й і 6-й дні. Початок тяжкого захворювання в інфікованих мишей корелював з піковими рівнями вірусу в головному мозку, при цьому вони були приблизно

в 1000 разів вище, ніж пікові титри в легенях, що свідчить про високий реплікативний потенціал SARS-CoV-2 у мозку. Відносна регуляція мРНК цитокінів і хемокінів була приблизно в 10–50 разів вище в мозку порівняно з легенями, що переконливо свідчить про те, що велике нейрозапалення, яке супроводжується інфільтрацією лейкоцитів, кровотечею і загибеллю нейрональних клітин, сприяло клінічному захворюванню в цих мишей [12].

При ретельному регіональному картуванні нюхових нервових трактів і різних ділянок ЦНС у матеріалі автопсії осіб з COVID-19 за допомогою RT-qPCR вірусна РНК була виявлена в нюховій цибулині, нюховому тракті, нюховому горбку, у гангліях трійчастого нерва, у довгастому мозку й мозочку [9, 13, 14]. Виявлення реплікації вірусу в цих тканинах підтверджує, що SARS-CoV-2 може проникати в мозок, інфікувавши нервові закінчення очей, носової порожнини, ротоглотки і згодом взаємодіючи з рецепторами на поверхні нервових закінчень. Потім, після процесу ферментативного ендцитозу, він проходить через кальмодулін-залежний ретроградний шлях транспорту кальцію по інтернейронах до ядер мозку. Ця гіпотеза узгоджується з раніше опублікованими повідомленнями про те, що нейротропіні коронавіруси інфікують нюхові нейрони й передаються в мозок за допомогою аксонального транспортування [9, 15–17].

Ще один цікавий частий клінічний симптом COVID-19 — це гіпogeвзія [3, 18]. Відчуття смаку реалізується через лицевий нерв (від передніх двох третин язика), язиково-глотковий нерв і верхню горлову гілку блукаючого нерва (від задніх двох третин язика), інформація передається до ядра солітарного тракту в стовбурі мозку, а потім у таламус. Отже, ці черепні нерви

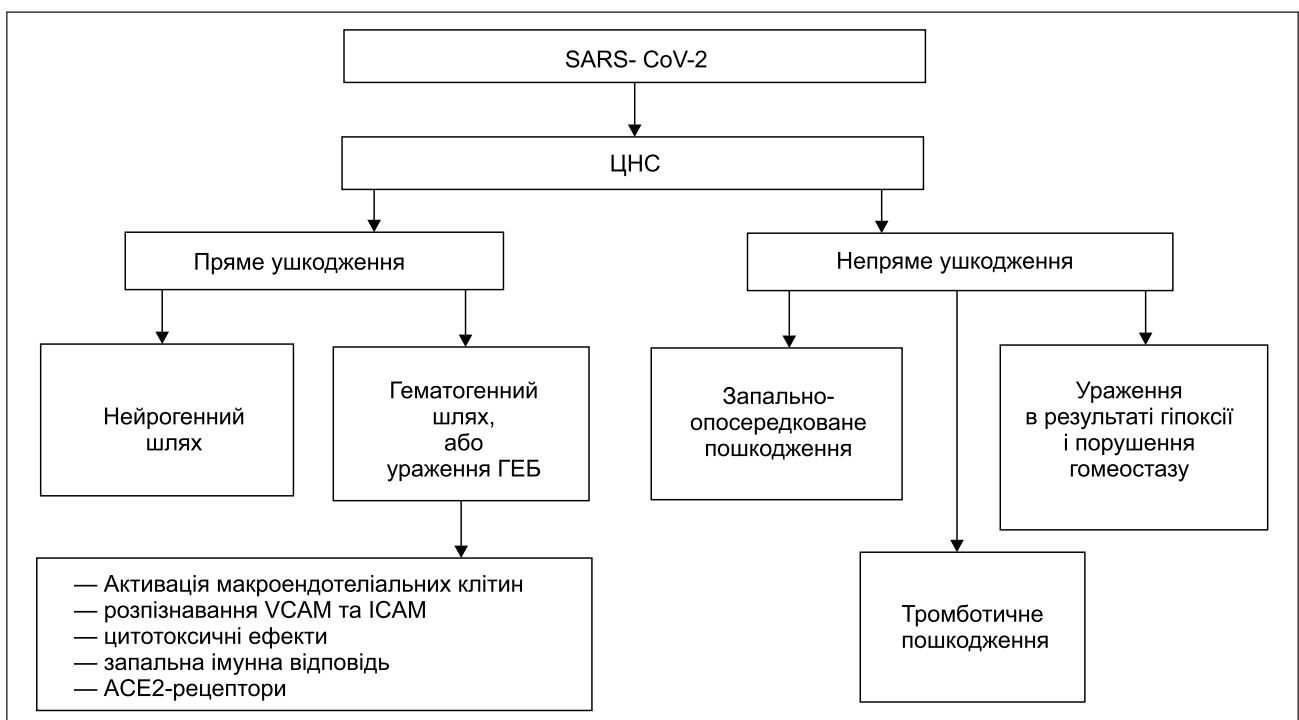


Рисунок 1. Патогенез ураження ЦНС SARS-CoV-2

також потенційно забезпечують транснейрональний шлях потрапляння вірусу в головний мозок [18–21].

Нейрогенний шлях поширення вірусу може пояснити втрату нюху, смаку, а також цим шляхом може відбуватися ураження стовбура мозку й кардіореспіраторного центру в довгастому мозку, що може потенційно сприяти порушенню дихання й настанню смерті. Крім присутності РНК вірусу, при COVID-19 у ЦНС виявлена значна втрата нейронів у грушоподібній та інфралімбічній корі, базальних гангліях і дорсальних ядрах шва в середньому мозку [14]. Дані зміни виявлені у хворих з тяжкою коронавірусною інфекцією, тому повною мірою не можуть бути перенесені на осіб з легким і помірно-тяжким перебігом захворювання. Однак вони становлять інтерес щодо розуміння патогенетичних особливостей захворювання й розвитку віддалених наслідків.

При проникненні SARS-CoV-2 всередину ЦНС через нюхову цибулину клітини нейроепітелію, пошкоджені вірусом, активують запальні клітини. ORF3a, ORF8b, білки E і шлях NF- κ B запускають шлях запалення, що призводить до виникнення цитокинового шторму, викликаючи подальше пошкодження нейронів, порушення процесів нейропластичності й нейрогенезу. Механізм взаємодії SARS-CoV-2 із ЦНС, що призводить до дисфункції нюхової системи, дозволяє припустити наявність взаємозв'язку між COVID-19 і нейродегенеративними захворюваннями, при яких порушення нюху також відіграє важливу роль.

Встановлено, що нюхова дисфункція є чутливим індикатором різних нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона й хвороба Альцгеймера. Основним фактором дисфункції нюху є холінергічна система базального переднього мозку, що регулює різні нейротрансмітери в головному мозку. Холінергічні нейрони проєктуються в нюхову цибулину й модулюють різні неврологічні дії, що стимулюють імунну відповідь, коли чужорідний агент вторгається в ЦНС. За наявності вираженого ушкодження або дефекту холінергічних нейронів виникає активація фенотипу M1 і медіаторів запалення, включно з інтерлейкіном (IL) 6, IL-12p40, IL-15 і фактором некрозу пухлини α (TNF- α), високий рівень яких призводить до нейрозапалення й загибелі клітин [22–24].

Б. Гематогенний шлях, або ураження гематоенцефалічного бар'єра

Інший шлях, яким вірус може проникнути в мозок, — це порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) [25].

Ендотеліальні клітини мікросудин, які утворюють гематоенцефалічний бар'єр, захищають ЦНС від широкого спектра токсинів і мікроорганізмів, виявлених у крові. Ці клітини експресують білки щільних контактів, що обмежують переміщення між сусідніми клітинами, і діють через специфічні транспортери й рецепторні білки, які контролюють вхід і вихід молекул, що надходять з крові в паренхіму мозку [26]. У недавньому дослідженні виявлено, що спайковий білок S1, часто зображуваний як червоні гілки вірусу, може долати гематоенце-

фалічний бар'єр у мишей [27]. Порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра під впливом SARS-CoV-2 може відбуватися за допомогою різних механізмів:

а) активація мікроендотеліальних клітин головного мозку вірусом SARS-CoV-2 викликає високу експресію судинних і міжклітинних молекул адгезії (VCAM і ICAM), індукує експресію і активацію матричних металопротеїназ (MMP), які руйнують білки щільних контактів;

б) розпізнавання VCAM і ICAM через інтегрини β 1 і β 2 викликає зв'язування циркулюючих лейкоцитів з ендотеліальними клітинами, що призводить до трансцелюлярної екстравазації. Цей процес сприяє проникненню вірусу в паренхіму головного мозку за допомогою механізму «троянського коня»;

в) реплікація вірусу SARS-CoV-2 викликає прямий клітинний стрес, пов'язаний з більшістю цитотоксичних ефектів, які призводять до дегенерації інфікованих клітин, викликаючи зморщування і лізис ендотеліальних клітин [25, 27];

г) активація запальної імунної відповіді SARS-CoV-2 також підвищує проникність ГЕБ, вразливі сприяючи екстравазації білків плазми й клітин крові, приводячи до активації лейкоцитів і тромбоцитів, що ще більшою мірою сприяє пошкодженню гематоенцефалічного бар'єра. Загибель ендотеліальних клітин порушує мікросередовище паренхіми головного мозку, забезпечуючи вільне проходження вірусу SARS-CoV-2 та інфікування інших клітин центральної нервової системи;

е) експресія рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) і протеїн-конвертази фурину (PCF) у мембрані ендотеліальних клітин мікросудин головного мозку сприяє інфікуванню SARS-CoV-2, який зв'язується з клітинами через субодиницю S1 свого білка.

Встановлено, що, подібно до SARS-CoV, SARS-CoV-2 для проникнення всередину клітин використовує рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2 [29]. Вірус закріплюється на ACE2 через білок-шип [30]. Відома експресія рецепторів ACE2 у легенях, серці, нирках, кишечнику, мозку і яєчках, що є потенційними мішенями COVID-19 [29]. У ЦНС ACE2 рецептори експресуються гліальними клітинами й нейронами [31], розташованими в різних ділянках мозку людини, включно з мигдалеподібним тілом, корою головного мозку й стовбуром мозку, причому найвищі рівні експресії виявляються в стовбурі мозку, де розташовується дихальний центр [9, 32]. Потрапивши в середовище нейронних тканин, вірус взаємодіє з рецепторами ACE2 та ініціює цикл розмноження, що супроводжується пошкодженням нейронів без істотного запалення [16]. Результатом інтерналізації ACE2, індукованого SARS-CoV-2, є втрата експресії ACE2 на рівні клітинної поверхні, що може поставити під загрозу здатність клітини метаболізувати ангіотензин II (Ang II), що являє собою ключовий посередник синтезу Ang-(1-7), який є одним з найбільш важливих серцево-судинних медіаторів периферичної дії ренін-ангіотензин-альдостероно-

вої системи (РААС) [30, 33]. У результаті відбувається зміна динамічного балансу між двома гілками РААС: (1) ACE/Ang II/AT1R із прозапальною активністю і (2) ACE2/Ang-(1-7)/MasR із протизапальними властивостями [33]. Ang II діє як паракринний медіатор у ЦНС: в основному в астроцитах, де через активацію TGF- β і локальну продукцію альдостерону він дає прозапальний ефект, що приводить до пошкодження. Більше того, за рахунок виробництва супероксиду Ang II прискорює старіння й дисфункцію самих астроцитів. Передбачається, що обидва ці процеси є кофактором, який призводить до розвитку когнітивної дисфункції, що визначає більш високий ризик розвитку деменції, тому що відомо, що при таких станах, як хвороба Альцгеймера, судинні когнітивні порушення й когнітивні порушення після інсульту, переважає вісь ACE/Ang II/AT1R, посилюючи й прискорюючи розвиток когнітивних порушень. Отже, збільшення співвідношення Ang II/Ang-(1-7), що відбувається після ендоцитозу ACE2, може викликати хронічну втрату функції ураженої тканини й порушення функціонування мозку [34]. Крім того, пряме й опосередковане ACE2 вірусне пошкодження ендотелію викликає ендотеліт і нейросудинну ендотеліальну дисфункцію. Це проявляється різними порушеннями, у тому числі довгостроковими. Щільність рецепторів ACE2 у ЦНС впливає на взаємодію організму з вірусом, обумовлюючи індивідуальні особливості патогенезу й розвиток ускладнень [35, 36].

Отже, SARS-CoV-2 може досягати ЦНС різними шляхами й викликати гострі захворювання, а також зберігатися в клітинах ЦНС і брати участь у формуванні відстрочених неврологічних наслідків.

Крім описаних механізмів прямого пошкодження вірусом нервової системи, досить часто відзначається опосередковане ураження, пов'язане з активацією запальних і протромботичних шляхів, що можуть мати стосунок до патогенезу системних симптомів і симптомів ЦНС.

2. Запально-опосередковане ушкодження

Накопичені дані свідчать про те, що пацієнти з COVID-19 можуть мати синдром цитокинового шторму, який характеризується підвищеним рівнем IL-1, IL-2, IL-6, фактора, що стимулює колонії гранулоцитів, який індукується інтерфероном γ білка 10, запального білка макрофагів 1 α і фактора некрозу пухлини α [37–39]. У пацієнтів з тяжким COVID-19 виявляються високі рівні інтерферону γ і IL-18 і гемофагоцитоз, що є важливими патологічними ознаками цитокинового шторму. Встановлено, що первинні культури гліальних клітин, які зазнали впливу коронавірусу, секретують прозапальні цитокини IL-6, IL-12, IL-15 і TNF- α .

При некротичній енцефалопатії, гострій некротичній мієлопатії, енцефаліті й гострому дисемінованому енцефаломієліті з негативною полімеразною ланцюговою реакцією в спинномозковій рідині цитокиновий шторм є найбільш імовірним механізмом ураження ЦНС. Отже, імунна відповідь і розвиток запалення відіграють важливу роль у патогенезі COVID-19 [40]. При

цьому індивідуальні особливості імунної відповіді (надмірна імунна відповідь із системним гіперзапаленням, спровокована зв'язуванням спайкового білка SARS-CoV-2 (S1) з клітинами, що експресують ACE2) являють собою предиктор смертності й тяжкості інфекції SARS-CoV-2, опосередкованої виробленням цитокинів і пов'язаних з ними медіаторів запалення.

У пацієнтів із SARS-CoV-2 було виявлено, що автоантитіла до спайк-білка коронавірусу реагують з епітеліальними й ендотеліальними клітинами людини й викликають цитотоксичність [21, 22]. Отже, пацієнти з COVID-19 можуть виробляти антитіла проти SARS-CoV-2, які також атакують антигени ендотеліальних клітин людини в судинах головного мозку або в нейронах (через порушений гематоенцефалічний бар'єр), що може призводити до набряку мозку й аутоімунного енцефаліту.

Гіперзапальна реакція у відповідь на вплив вірусу призводить до розвитку синдрому системної запальної відповіді, що виявляється високим рівнем С-реактивного білка, коагулопатією (підвищенням рівня D-димеру, зниженням рівня тромбоцитів і фібриногену), пошкодженням тканин (підвищення рівня лактатдегідрогенази, аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази), активацією гепатоцитів і макрофагів (підвищений рівень феритину) і цитопенії (тромбоцитопенія і лімфопенія) [39, 41].

3. Тромботичне пошкодження

У пацієнтів з COVID-19 відзначається підвищення рівня циркулюючих протромботичних факторів, що відображає стан гіперкоагуляції. Прозапальні цитокини викликають активацію ендотеліальних і моноклеарних клітин з експресією тканинного фактора, що призводить до активації каскаду коагуляції і генерації тромбіну. Циркуляція вільного тромбіну активує тромбоцити й призводить до тромбозу. Також передбачається, що зв'язування SARS-CoV-2 з рецептором ACE2 викликає дисбаланс ренін-ангіотензинової системи, сприяючи осі ACE1 — ангіотензин і розвитку ендотеліальної дисфункції, що призводить до тромбозів різного ступеня вираженості й локалізації, у тому числі ішемічних інсультів [37, 42, 43].

4. Ураження в результаті гіпоксії і порушення гомеостазу

Встановлено, що дифузний альвеолярний та інтерстиціальний запальний набряк при COVID-19 призводить до порушення альвеолярного газообміну й гіпоксії ЦНС. Анаеробний метаболізм у мітохондріях клітин головного мозку призводить до ацидозу, вазодилатації, посилення інтерстиціального набряку, обструкції церебрального кровотоку, внутрішньочерепної гіпертензії і коми [44]. У більшості пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії розвиваються симптоми гострої церебральної дисфункції, що виявляється делірієм, сплутаністю свідомості, психозом, які об'єднуються терміном «енцефалопатія критичних станів» або «мозковий синдром критичних станів». Ця енцефалопатія є незалеж-

ним предиктором смерті й пов'язана з довготривалою когнітивною дисфункцією. Механізми, що лежать в її основі, неоднорідні і багатofакторні, вони включають пряме пошкодження головного мозку, респіраторну, серцеву, ниркову або печінкову недостатність, сепсис, ендокринний або електролітний дисбаланс, вплив фармакологічних препаратів. Описана серія 18 пацієнтів з COVID-19, які померли у відділенні інтенсивної терапії і яким було виконано розтин. При автопсії в усіх було виявлено гостре гіпоксично-ішемічне пошкодження [44, 45].

Незважаючи на існування різних механізмів, у більшості випадків неврологічні прояви COVID-19 виникають у результаті їх комплексного впливу.

Клінічні прояви ураження ЦНС при COVID-19

Інфекція SARS-CoV-2 проявляється загальними симптомами у вигляді гарячки, кашлю, втоми, головного болю й задишки. З'являється все більше клінічних повідомлень про симптоми ураження ЦНС, такі як головний біль, нудота, блювання, порушення свідомості й гострі цереброваскулярні захворювання, включно з інсультом, тромбозом венозного синуса і внутрішньомозковою кровотечею [3, 11, 38, 46].

Більш специфічні неврологічні прояви у вигляді менінгоенцефаліту й гострої некротичної енцефалопатії описані в різних вікових групах. У цих пацієнтів найчастіше захворювання маніфестувало розвитком фебрильної гарячки, блювання, судом, пригнічення свідомості [47–50].

Крім того, проведений огляд літератури показав, що гострі цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) є одними з найбільш поширених серйозних неврологічних ускладнень, які спостерігаються в популяціях COVID-19 [42, 43]. В італійській, голландській і китайській когортах пацієнтів з COVID-19, які надійшли з підтвердженою інфекцією, частота ішемічного інсульту становила 2,5; 3,7 і 5 % відповідно, незважаючи на венозну тромбопрофілактику [51–53]. Характерно, що ЦВЗ розвиваються при COVID-19 не тільки в літніх осіб із супутніми серцево-судинними захворюваннями, але й у молодих, початково здорових пацієнтів. При цьому більш високі рівні D-димерів можуть вказувати на більш високий ризик цереброваскулярних захворювань (D-димер є продуктом деградації фібринового згустку і вказує на нещодавнє або поточне утворення згустку).

Багато авторів повідомляють про ураження спинного мозку й периферичної нервової системи в пацієнтів з COVID-19 (синдром Гієна — Барре, гострий мієліт) [54–56]. Також описано виникнення вогнищевої неврологічної симптоматики в результаті демієлінізуючих процесів, викликаних інфекцією SARS-CoV-2 [39]. Крім того, у пацієнтів з COVID-19 також реєструються неспецифічні психологічні проблеми, такі як тривога, депресія, безсоння і дистрес [57]: у 35 % пацієнтів, які перенесли COVID-19, легкі, а в 13 % — помірні або тяжкі психологічні симптоми [58].

Отже, згідно з даними поточних досліджень, у результаті дії багатofакторних механізмів (вірусні, імунні, гіпоксичні, гіперкоагуляційні) інфекція SARS-CoV-2 може викликати цілий спектр неврологічних захворювань (табл. 1), що залучають центральну нервову систему, периферичну нервову систему (ПНС) і ефекторні органи (м'язи). Серед проявів ЦНС, що мали місце у 24,8 % пацієнтів, найбільш частими були запаморочення (16,8 %), головний біль (13,1 %), зміна рівня свідомості (7,5 %) і гострі цереброваскулярні захворювання (2,8 %), що визначаються як ішемічний або геморагічний інсульт. Серед проявів ПНС, що мали місце у 8,9 % пацієнтів, найбільш поширеними були гіпогевзія (5,6 %), гіпосмія (5,1 %) і невралгія (2,3 %). Залучення м'язів у вигляді міалгій і підвищення рівня креатинінази в крові (> 200 Од/л) були виявлені в 10,7 % хворих [3]. На додаток до цього в пацієнтів у критичному стані спостерігалися ураження багатьох органів, у тому числі печінки, нирок і м'язів. Інші дослідження, проведені в усьому світі, підтвердили ці висновки [59].

Таблиця 1. Неврологічні прояви в пацієнтів з COVID-19

| Ураження ЦНС | Неврологічні прояви |
|-------------------------------------|--|
| Неспецифічні неврологічні прояви | Запаморочення, головний біль, нудота, порушення свідомості |
| Цереброваскулярні порушення | Ішемічний інсульт, внутрішньомозковий крововилив, венозний тромбоз, субарахноїдальний крововилив |
| Запальні захворювання | Менінгоенцефаліт, менінгіт, енцефаліт, мієліт |
| Демієлінізуючі захворювання | Постінфекційний гострий дисемінований енцефаломієліт, постінфекційний стовбуровий енцефаліт |
| | Гостра некротична енцефалопатія |
| Неспецифічні психіатричні симптоми | Тривога, депресія, безсоння, дистрес, сплутаність свідомості |
| Ураження ПНС | Гіпогевзія і гіпосмія |
| | Мононейропатія, краніальна полінейропатія, оптиконеврит |
| | Синдром Гієна — Барре |
| | Синдром Міллера — Фішера |
| | Невралгії |
| Неспецифічні ознаки ураження м'язів | Міалгія, міопатія, рабдоміоліз, підвищені рівні креатинінази й лактатдегідрогенази |

Лонг-ковід і постковід

Останнім часом стало з'являтися все більше даних про симптоми, які зберігаються тривалий час, а також про структурні й функціональні зміни в різних органах і системах після COVID-19 [60]. Стає ясно,

що симптоми COVID-19 (їх понад 30) навіть серед осіб з «легкою» формою захворювання зберігаються довгий час після гострої фази у великій кількості пацієнтів. Постковідний синдром (Post-COVID-19 syndrome), також відомий як Long Covid, являє собою наслідки коронавірусної інфекції, при якій до 20 % осіб, які перенесли коронавірусну інфекцію, страждають від довгострокових симптомів, які тривають до 12 тижнів, а у 2,3 % випадків — довше [61]. Постковідний синдром внесений до Міжнародного класифікатора хвороб (МКХ-10) у формулюванні Post COVID-19 condition.

У грудні 2020 року Національним інститутом здоров'я Великої Британії (NICE) була запропонована така класифікація постковідних станів [62]:

- гострий COVID-19 (симптоми, що тривають до чотирьох тижнів);
- тривалий симптоматичний COVID-19 (симптоми, що тривають від 4 до 12 тижнів);
- постковідний синдром (симптоми, що тривають понад 12 тижнів, не пояснюються альтернативним діагнозом, здатні змінюватися з часом, зникати і знову виникати, зачіпаючи багато систем організму).

На додаток до вищевказаних клінічних визначень було також запропоновано ввести термін «довгий COVID» (Long COVID), що включає період симптоматики в цілому від 4 тижнів і більше.

Проведене дослідження показало, що через два місяці після лікування не більше ніж 13 % пацієнтів були повністю безсимптомними, близько 30 % пацієнтів мали 1 або 2 залишкові симптоми, понад 50 % мали 3 або більше симптоми. Усього залишкові симптоми мали близько 2/3 пацієнтів. Найбільш часто реєстрованими симптомами під час і після COVID-19 були задишка й стомлюваність [63–66]. До типових симптомів також належать болі в м'язах і суглобах, втрата смаку й нюху [67, 68]. Отже, спостерігається тільки часткове відновлення симптомів і стану здоров'я хворих, і далеко не всі пацієнти повністю одужують навіть через декілька місяців після гострої фази хвороби. Залишкова симптоматика значною мірою залежить від віку, перебування в лікарні, тяжкості перебігу й наявності задишки на початку захворювання [69].

Слід зазначити, що розвиток симптомів постгострого і пролонгованого COVID-19 безпосередньо не залежить від тяжкості перебігу гострого COVID-19 або місця лікування — у стаціонарі або поза ним. Симптоми можуть із часом змінюватися, зникати і з'являтися знову, а також можуть змінюватися за інтенсивністю.

Симптоматика після COVID-19 у першу чергу пов'язана з дихальною системою, серцем і нервовою системою, рідше вражаються нирки, печінка, підшлункова залоза, селезінка, навіть шкіра й слизові оболонки, що, можливо, є наслідком прямого вторгнення вірусу в тканини, вираженого запалення, імунологічного дисбалансу, цитокінового шторму й порушення згортання крові з подальшими тромбоемболіями, як обговорювалося вище [70]. Слід враховувати, що залишкові со-

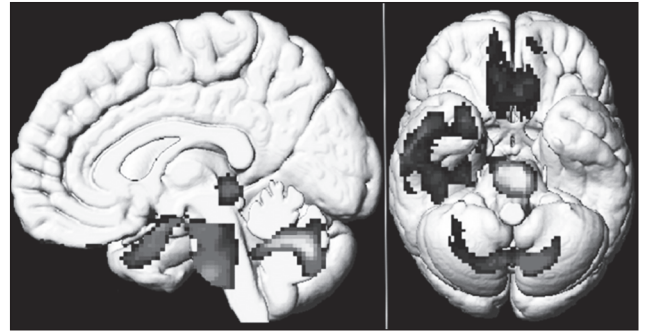


Рисунок 2. Гіпометаболізм мозку на 18F-FDG PET у пацієнтів із тривалим COVID. Порівняно зі здоровими суб'єктами в пацієнтів спостерігається гіпометаболізм у корі головного мозку, включно з нюховою звининою, правою скроневою часткою, мигдалиною і гіпокампом; поширюється до таламуса, моста, довгастого мозку й мозочка (p-воксель < 0,001 без корекції, p-кластер < 0,05 з поправкою на FWE; 3D-рендеринг SPM8)

матичні й функціональні проблеми також виявляються при легких формах COVID-19 і можуть зберігатися протягом тривалого періоду часу, порушуючи якість життя хворих.

Найбільш частими неврологічними резидуальними змінами, що реєструються в пацієнтів з COVID-19, є головний біль, запаморочення, шум у вухах, біль у м'язах, гемосенсорна дисфункція (аносмія і агевзія), периферичні невротатії, порушення сну, делірій (у літніх пацієнтів). Інсульт — рідкісний прояв у гострій фазі інфекції, однак він може виникати також у постгострій період, до 2–3 місяців після хвороби. Також описані відстрочені перепади настрою, порушення пам'яті й когнітивних функцій, фізичний дискомфорт [71]. У дослідженні британських колег, які використовували когнітивний опитувальник приблизно у 84 000 учасників, виявлена висока частота когнітивних порушень навіть у пацієнтів, які перенесли інфекцію в легкій формі, без задишки і будь-якої залишкової симптоматики [72, 73].

Також відзначена висока частота занепокоєння, виснаження, які можна узагальнити терміном «синдром хронічної втоми», що перебігає з хронічною емоційною нестабільністю й фізичною слабкістю і не дозволяє повноцінно виконувати роботу. Люди, які страждають від COVID-19, мають підвищений ризик розвитку депресії, посттравматичного стресу й зловживання токсичними речовинами [74]. Встановлено, що молоді пацієнти більш схильні до емоційних наслідків, ніж пацієнти, старші за 60 років [75, 76].

Проведення позитронно-емісійної томографії в пацієнтів, які перенесли коронавірус, у яких функціональні скарги зберігалися більше ніж через 3 тижні після появи перших симптомів інфекції, продемонструвало гіпометаболізм головного мозку в ділянці нюхової звинини, пов'язаних лімбічної і паралімбічної ділянок, а також його поширення на стовбур мозку й мозочок (рис. 2) [74]. Цей гіпометаболізм пов'язаний із симптомами і має значення біомаркера, що дозволяє ідентифікувати таких пацієнтів і потенційно стежити за ними.

З огляду на появу нових даних, пов'язаних з формуванням лонг-ковіду, починається пошук механізмів розвитку постковідного синдрому, а також проведення клінічних досліджень щодо потенційної можливості терапевтичних впливів, спрямованих на профілактику й лікування віддалених наслідків перенесеного коронавірусу або лонг-ковіду.

Відповідно до сучасних уявлень, найбільш значущими нейробіологічними процесами, що формують ендогенну захисну активність ЦНС, є нейротрофіка, нейропротекція, нейропластичність і нейрогенез. При цьому технології досягнення формування безлічі молекулярних шляхів, зв'язків, регулювання рівноваги засновані на фармакологічних і нефармакологічних підходах. Взаємно збагачувані шляхи регуляції нейрогенезу в процесі реабілітації хворих — синаптичний (гімнастика, масаж, заняття з логопедом, плавання тощо) і гуморальний (дотація нейротрофічних факторів і модуляція нейротрансмітерних процесів). Для збереження активності медіаторів, що відповідають за регенерацію і відновлення функції нервової тканини, у клінічній неврології використовують нейропротектори, серед яких ключове місце посідають цитиколіни (Нейроксон®). Нейроксон® — препарат, що має мультимодальну дію, забезпечує нейропротекцію і нейрорепарацію. Він активно впливає на нейромедіаторний баланс, посилюючи синтез ацетилхоліну в ЦНС, що обумовлює його призначення при когнітивних порушеннях різного генезу.

Крім того, Нейроксон® сприяє підвищенню вмісту попередників ендотеліальних клітин, збільшуючи активність ангіо- і неоваскулогенезу, а також відновлює цілісність нейрональних мембран, знижуючи активність фосфоліпази, і таким чином перешкоджає розвитку апоптозу.

Отже, з огляду на багатофакторний патогенез COVID-19, що приводить до тривалого персистування клінічних симптомів у результаті порушення нейропластичності й нейрогенезу з формуванням холінергічної недостатності, рекомендоване застосування препарату Нейроксон® у дозуванні 1000 мг на добу, розділених на 2 прийоми, протягом 30 днів.

Також доцільним видається рекомендувати більш тривалий медичний нагляд і контроль за людьми, які перехворіли на COVID-19, для профілактики, своєчасного виявлення й корекції віддалених ускладнень [69].

Висновки

Залучення ЦНС при COVID-19 різномірне як за клінічними проявами, так і за основними механізмами. У деяких випадках вдається верифікувати пряму вірусну інвазію ЦНС. У більшості пацієнтів з легкими формами захворювання (залежно від респіраторного статусу) запальні або цереброваскулярні порушення є переважаючими ускладненнями з боку центральної нервової системи. У цьому контексті задіяні механізми реалізуються через запальний (цитокіновий шторм), протромботичний і ендотеліальний (через ACE2) шляхи. У тяжкохворих пацієнтів з COVID-19 включаються

додаткові механізми, пов'язані з енцефалопатією критичних станів, такі як гіпоксія, системні порушення та вплив лікарських препаратів.

Незважаючи на численні клінічні звіти про неврологічні й психіатричні симптоми COVID-19, як і раніше, складно встановити, чи пов'язані вони з прямим або непрямим впливом вірусної інфекції, чи є вторинними щодо гіпоксії, сепсису, цитокінової реакції і поліорганної недостатності.

Гостра необхідність у більш глибокому розумінні неврологічних проблем, пов'язаних з COVID-19, привела до створення нейробанку даних COVID-19 (NeuroCOVID), бази даних, яка буде збирати клінічну інформацію про неврологічні симптоми, ускладнення і наслідки, пов'язані із зараженням SARS-CoV-2, а також про вплив COVID-19 на неврологічні стани, що існували раніше [5].

Проникнувши в головний мозок, COVID-19 може впливати на роботу інших органів і систем, а також організму в цілому. З огляду на механізми ушкодження особи, які вижили після COVID-19, у яких інфекція досягла головного мозку, можуть стати сприйнятливими до інших серйозних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, зниження когнітивних функцій, розсіяний склероз та інші автоімунні захворювання.

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

Список літератури

1. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* 2020. 109. 102433.
2. Rothan H.A., Acharya A., Reid S.P., Kumar M., Byrareddy S.N. Molecular Aspects of COVID-19 Differential Pathogenesis. *Pathogens.* 2020. 9. 538.
3. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020. 77(6). 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
4. Espinosa P.S., Rizvi Z., Sharma P., Hindi F., Filatov A. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy, MRI Brain and Cerebrospinal Fluid Findings: Case 2. *Cureus.* 2020. 12. e7930.
5. Filatov A., Sharma P., Hindi F., Espinosa P.S. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020. 12. e7352.
6. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Res. Ther.* 2020. 12. 69.
7. Mahammed A., Saba L., Vagal A., Leali M., Rossi A., Gaskill M., Sengupta S., Zhang B., Carriero A., Bachir S. et al. Imaging in Neurological Disease of Hospitalized COVID-19 Patients: An Italian Multicenter Retrospective Observational Study. *Radiology.* 2020. 297. E270-E273.
8. Parry A.H., Wani A.H., Yaseen M. Neurological Dysfunction in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Acad. Radiol.* 2020. 27. 1329-1330.

9. Baig A.M., Sanders E.C. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *J. Med. Virol.* 2020. 92. 1845-1857.
10. Adamczyk-Sowa M., Niedzela N., Kubicka-Baczyk K., Wierzbicki K., Jaroszewicz J., Sowa P. Neurological symptoms as a clinical manifestation of COVID-19: Implications for internists. *Polish Arch. Intern. Med.* 2020.
11. Wang H.Y., Li X.L., Yan Z.R., Sun X.P., Han J., Zhang B.W. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2020. 13. 1756286420917830.
12. Kumari P., Rothan H.A., Natekar J.P., Stone S., Pathak H., Strate P.G., Arora K., Brinton M.A., Kumar M. Neuroinvasion and Encephalitis Following Intranasal Inoculation of SARS-CoV-2 in K18-hACE2 Mice. *Viruses.* 2021 Jan 19. 13(1). 132. doi: 10.3390/v13010132. PMID: 33477869; PMCID: PMC7832889.
13. Kanjanaumporn J., Aejumaturapat S., Snidvongs K., Sere-sirikachorn K., Chusakul S. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020. 38. 69-77.
14. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020. 370. 856-860.
15. Perlman S., Evans G., Afifi A. Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain. *J. Exp. Med.* 1990. 172. 1127-1132.
16. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., Cassell M., Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J. Virol.* 2008. 82. 7264-7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08.
17. Dube M., Le Coupanec A., Wong A.H.M., Rini J.M., Des-forges M., Talbot P.J. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J. Virol.* 2018. 92. e00404-e00418.
18. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020. 395. 565-74
19. van Riel D., Verdijk R., Kuiken T. The olfactory nerve: A shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J. Pathol.* 2015. 235. 277-287.
20. Blinzinger K., Anzil A.P. Neural route of infection in viral diseases of the central nervous system. *Lancet.* 1974. 2. 1374-1375.
21. Durrant D.M., Ghosh S., Klein R.S. The Olfactory Bulb: An Immunosensory Effector Organ during Neurotropic Viral Infections. *ACS Chem. Neurosci.* 2016. 7. 464-469.
22. De Santis G. SARS-CoV-2: A new virus but a familiar inflammation brain pattern. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020. 87. 95-96.
23. Armocida D., Pesce A., Raponi I., Pugliese F., Valentini V., Santoro A., Berra L.V. Anosmia in COVID-19: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 through the nasolary epithelium and a possible spreading way to the central nervous system — A purpose to study. *Neurosurgery.* 2020. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa204>.
24. Mahalaxmi I., Kaavya J., Mohana Devi S., Balachandrar V. COVID-19 and olfactory dysfunction: A possible associative approach towards neurodegenerative diseases. *J. Cell. Physiol.* 2021. 236. 763-770. <https://doi.org/10.1002/jcp.29937>.
25. Alquisiras-Burgos I., Peralta-Arrieta I., Alonso-Palmares L.A. et al. Neurological Complications Associated with the Blood-Brain Barrier Damage Induced by the Inflammatory Response During SARS-CoV-2 Infection. *Mol. Neurobiol.* 2021. 58. 520-535. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02134-7>.
26. Keaney J., Campbell M. The dynamic blood-brain barrier. *FEBS J.* 2015. 282(21). 4067-4079. <https://doi.org/10.1111/febs.13412>.
27. Rhea E.M., Logsdon A.F., Hansen K.M. et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat. Neurosci.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8>.
28. Buzhdygan T.P., DeOre B.J., Baldwin-Leclair A., Bullock T.A., McGary H.M., Khan J.A., Razmpour R., Hale J.F., Galie P.A., Potula R., Andrews A.M., Ramirez S.H. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. *Neurobiol. Dis.* 2020 Dec. 146. 105131. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105131. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33053430; PMCID: PMC7547916.
29. Palasca O., Santos A., Stolte C., Gorodkin J., Jensen L.J. TISSUES 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression. 2018. Database 2018, bay003.
30. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020. 367. 6483. DOI: 10.1126/science.abb2507.
31. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020 Apr 1. 11(7). 995-998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167747; PMCID: PMC7094171.
32. Lukiw W.J., Pogue A., Hill J.M. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cellular and molecular neurobiology.* 2020. doi: 10.1007/s10571-020-00947-7; doi:10.1007/s10571-020-00947-7.
33. Panariello F., Cellini L., Speciani M., De Ronchi D., Atti A.R. How Does SARS-CoV-2 Affect the Central Nervous System? A Working Hypothesis. *Front Psychiatry.* 2020. 11. 582345. Published 2020 Nov 16. doi: 10.3389/fpsy.2020.582345.
34. Shang J., Wan Y., Luo C., Ye G., Geng Q., Auerbach A. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2020. 117. 11727-34. doi: 10.1073/pnas.2003138117.
35. Li Y.-C., Bai W.-Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020. 92. 552-5. doi: 10.1002/jmv.25728.
36. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020. 367. 1444-8. doi: 10.1126/science.abb2762.
37. Bodro M., Compta Y., Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020 Dec 11. 8(1). e923. doi: 10.1212/NXI.0000000000000923. PMID: 33310765; PMCID: PMC7808129.
38. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. 395. 497-506.
39. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S. et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020. 72. 1059-1063.
40. Reichard R., Kashani K.B., Boire N.A., Constantopoulos E., Guo Y., Lucchinetti C.F. Neuropathology of COVID-19: a spectrum

of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020. 140. 1-6.

41. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. 395. 1033-1034.

42. Beyrouth R., Adams M.E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. 91. 889-891.

43. Hess D.C., Eldahshan W., Rutkowski E. COVID-19-Related stroke. *Transl. Stroke Res.* 2020. 11. 322-325.

44. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 2268-2270.

45. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020. 323. 2052-2059.

46. Al-Sarraj S., Troakes C., Hanley B., Osborn M., Richardson M.P., Hotopf M., Bullmore E., Everall I.P. Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2021 Feb. 47(1). 3-16. doi: 10.1111/nan.12667. Epub 2020 Oct 20. PMID: 32935873.

47. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. 94. 55-8.

48. Huang Y.H., Jiang D., Huang J.T. SARS-CoV-2 detected in cerebrospinal fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis. *Brain Behav. Immun.* 2020. 87. 149.

49. Dixon L., Varley J., Gontsarova A., Mallon D., Tona F., Muir D. et al. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020. 7(5). e789.

50. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology.* 2020. 201187.

51. Li Y., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y., Mao L. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc. Neurol.* 2020.

52. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020. 191. 9-14.

53. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020. 191. 145-7.

54. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020. 19. 383-4.

55. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J. Clin. Neurosci.* 2020. 76. 233-5.

56. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S., Ruiz L., Invernizzi P., Cuzzoni M.G. et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 2574-6.

57. Domingues R.B., Mendes-Correa M.C., de Moura Leite F.B.V., Sabino E.C., Salarini D.Z., Claro I. et al. First case of SARS-COV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease. *J. Neurol.* 2020. doi: 10.1007/s00415-020-09996-w.

58. Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., Xu K.J., Ying L.J., Ma C.L. et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020. 368. m606.

59. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19. A systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2020. 413. 116832.

60. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.19.20214494>.

61. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. World Health organisation. <https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>.

62. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. Published date: 18 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/5-Management>.

63. Goertz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.

64. Long COVID: How to define it and how to manage it. *BMJ.* 2020. 370. m3489. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3489>.

65. Noor-Ul-Huda Maria, Ain Siddiq, Salman Yousuf. The Effects of COVID-19 on Hypothalamus: Is it Another Face of SARS-CoV-2 That May Potentially Control the Level of COVID-19 Severity? DOI: 10.13140/RG.2.2.24482.25289.

66. Lu Y., Li X., Geng D., Mei N., Wu P.Y., Huang C.C., Jia T., Zhao Y., Wang D., Xiao A., Yin B. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients — An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EclinicalMedicine.* 2020 Aug. 25. 100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32838240; PMCID: PMC7396952.

67. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *Br. Med. J.* 2020. 370. m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.

68. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A., Beaufilets E., Bourbao-Tournois C., Laribi S. et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.

69. Carfi A., Bernabei R., Landi F., Group ftGAC-P-ACS. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 2020. 324(6). 603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.

70. Galea S., Merchant R.M., Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern. Med.* 2020. 180(6). 817-818. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.1562.

71. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., Jolly A., Grant J.E., Patrick F. et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N = 84,285 online study. medRxiv 2020. DOI: 10.1101/2020.10.20.20215863.

72. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2020. 1-10. DOI: 10.1002/jmv.26368.

73. Cai X., Hu X., Ekumi I.O., Wang J., An Y., Li Z. et al. Psychological Distress and Its Correlates Among COVID-19 Sur-

vivors During Early Convalescence Across Age Groups. *Am. J. Geriatr. Psychiatr.* 2020. 28(10). 1030-1039. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.07.003.

74. Guedj E., Campion J.Y., Dudouet P. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4>.

75. Bhadelia N., Belkina A.C., Olson A. et al. Distinct Autoimmune Antibody Signatures Between Hospitalized Acute COVID-19 Patients,

SARS-CoV-2 Convalescent Individuals, and Unexposed Pre-Pandemic Controls. <https://doi.org/10.1101/2021.01.21.21249176>.

76. Becker R.C. COVID-19 and its sequelae: a platform for optimal patient care, discovery and training. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02375-w>.

Отримано/Received 02.02.2021

Рецензовано/Revised 17.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.02.2021 ■

L.A. Dziak, O.S. Tsurkalenko, K.V. Chekha, V.M. Suk
SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of MH of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Modern aspects of neuropathogenesis and neurological manifestations of COVID-19

Abstract. Coronavirus infection is a systemic pathology resulting in impairment of the nervous system. The involvement of the central nervous system in COVID-19 is diverse by clinical manifestations and main mechanisms. The mechanisms of interrelations between SARS-CoV-2 and the nervous system include a direct virus-induced lesion of the central nervous system, inflammatory-mediated impairment, thrombus burden, and impairment caused by hypoxia and homeostasis. Due to the multi-factor mechanisms (viral, immune, hypoxic, hypercoagulation), the SARS-CoV-2 infection can cause a wide range of neurological disorders involving both the central and peripheral nervous system and end organs. Dizziness, headache, altered level of consciousness, acute cerebrovascular diseases, hypogeusia, hyposmia, peripheral neuropathies, sleep disorders, delirium, neuralgia, myalgia are the most common signs. The structural and functional changes in various organs and systems and many neurological symptoms are determined to persist after COVID-19. Regardless of the numerous clinical reports about the neurological and psychiatric symptoms of COVID-19 as before

it is difficult to determine if they are associated with the direct or indirect impact of viral infection or they are secondary to hypoxia, sepsis, cytokine reaction, and multiple organ failure. Penetrated the brain, COVID-19 can impact the other organs and systems and the body in general. Given the mechanisms of impairment, the survivors after COVID-19 with the infection penetrated the brain are more susceptible to more serious diseases such as Parkinson's disease, cognitive decline, multiple sclerosis, and other autoimmune diseases. Given the multi-factor pathogenesis of COVID-19 resulting in long-term persistence of the clinical symptoms due to impaired neuroplasticity and neurogenesis followed by cholinergic deficiency, the usage of Neuroxon® 1000 mg a day with twice-day dosing for 30 days. Also, a long-term follow-up and control over the COVID-19 patients are recommended for the prophylaxis, timely determination, and correction of long-term complications.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; neuroinvasion; neuroinflammation; neurotrophy; neurologic complications; inflammatory response; protein S

Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С., Чеха Е.В., Сук В.М.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Современные аспекты нейропатогенеза и неврологических проявлений COVID-19

Резюме. Коронавирусная инфекция является системной патологией, вызывающей поражение нервной системы. Вовлечение центральной нервной системы при COVID-19 разнородно как по клиническим проявлениям, так и по основным механизмам. Механизмы взаимодействия SARS-CoV-2 с нервной системой включают прямое повреждение вирусом центральной нервной системы, воспалительно-опосредованное повреждение, тромботическое повреждение, а также поражение в результате гипоксии и нарушения гомеостаза. В результате воздействия многофакторных механизмов (вирусные, иммунные, гипоксические, гиперкоагуляционные) инфекция SARS-CoV-2 может вызывать целый спектр неврологических заболеваний, вовлекая как центральную, так и периферическую нервную систему, а также эффекторные органы. Наиболее часто встречаются головокружение, головная боль, изменение уровня сознания, острые цереброваскулярные заболевания, гипогевзия, гипосмия, периферические невропатии, нарушения сна, делирий, невралгия, миалгия. Установлено, что структурные и функциональные изменения в различных органах и системах, а также многие неврологические симптомы сохраняются после COVID-19 длительное время. Несмотря на многочисленные клинические отчеты о неврологических и психиатрических симптомах COVID-19, по-прежнему сложно установить, связаны ли они с прямым

или косвенным воздействием вирусной инфекции или являются вторичными по отношению к гипоксии, сепсису, цитокиновой реакции и полиорганной недостаточности. Проникнув в головной мозг, COVID-19 может влиять на работу других органов и систем, а также организма в целом. Исходя из механизмов повреждения, выжившие после COVID-19, у которых инфекция достигла головного мозга, могут стать восприимчивыми к другим серьезным заболеваниям, таким как болезнь Паркинсона, снижение когнитивных функций, рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания. Учитывая многофакторный патогенез COVID-19, приводящий к длительному персистированию клинических симптомов в результате нарушения нейропластичности и нейрогенеза с формированием холинергической недостаточности, целесообразно применение препарата Нейроксон® в дозировке 1000 мг в сутки, разделенных на 2 приема, на протяжении 30 дней. Также целесообразным представляется рекомендовать более длительное врачебное наблюдение и контроль за переболевшими COVID-19 для профилактики, своевременного выявления и коррекции отдаленных осложнений.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; нейроинвазия; нейровоспаление; нейротропизм; неврологические осложнения; воспалительный ответ; спайковый белок

UDC 616.832-004.2:616-08-039.71

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229889>Nataliia Chemer, Lesia Shevchenko
Kyiv Regional Clinical Hospital, Stroke Center, Kyiv, Ukraine

Post-stroke seizures: review article

Abstract. *There is a tendency towards growing number of strokes in aging population. One of the most significant complications of stroke is post-stroke seizures (PSS), which cause nearly 11 % of all cases of epilepsy. The most important risk factors of seizures after stroke are severity of the stroke, involvement of the cortex and intracerebral hemorrhage. There are two main forms of PSS — early- and late-onset seizures. The pathogenesis of early-onset seizures is mainly due to cytotoxic and metabolic changes in the ischemic focus in contrast to late-onset seizures, which mostly occur as a result of persistent changes in nervous system excitability. There are following types of seizures in adult patients with post-stroke complications: simple partial, generalized tonic-clonic and generalized seizures. Evaluation of electroencephalography and computed tomography results is an important diagnostic tool of the first line. At the same time, brain magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography are the more preferable methods of neuroimaging due to their more informative grade in detecting cortical malformations, small lesions and cavernomas. Pharmacological management of PSS is traditionally divided into two main categories: prophylactic and symptomatic treatment. Prophylactic antiepileptic treatment in stroke patients, including those with intracerebral haemorrhage to prevent an attack, is not recommended by the American Heart Association and European Stroke Organisation guidelines. Some authors indicate that diuretics, in particular thiazides and furosemide, may be protective, reducing the risk of seizures. Carbamazepine, sodium valproate, lamotrigine, oxcarbazepine or gabapentin are the most used symptomatic drugs recommended as a first-line treatment.*

Keywords: *epilepsy; stroke; seizures; treatment*

Introduction

There is an increase in the number of strokes around the world and therefore, various complications of stroke have a significant impact on the outcome and quality of life after stroke. The most significant complication of stroke is post-stroke seizure (PSS). It has been reported that cerebrovascular disorders account for 11 % of all cases of epilepsy [1]. Furthermore, for the elderly population, stroke is the most common cause of epilepsy [2, 3]. In patients > 60 years of age, almost 50 % of first seizures occur due to ischemic stroke [4]. Silverman et al. [5] have stated that seizures occur in 5 to 20 % of all stroke patients but recurrent seizures occur only in a small number of patients. According to one study, the risk of late seizures is 4 % one year after a stroke, while 5 years after it, this risk is 8 % [6]. The main important risk factors of seizures after stroke are the severity of the stroke, involvement of the cortex and bleeding. In particular, seizures are rather a consequence

of hemorrhagic than ischemic stroke [7]. Bladin et al. [8] reported that the incidence of seizures was 10.6 % among 265 patients with intracerebral hemorrhage vs 8.6 % among 1,632 with ischemic stroke. Another prospective series [9] reported that seizures occurred in 4.4 % of 1,000 patients, including 15.4 % with lobar or extensive intracerebral hemorrhage, 8.5 % with subarachnoid hemorrhage, 6.5 % with cortical infarction, and 3.7 % with hemispheric transient ischemic attacks.

Classification

Early- and late-onset seizures are the two main forms of PSS. The classification of post-stroke seizures is based on their timing after stroke onset. The time between early- and late-onset seizures is two weeks. In turn, an early-onset seizure can occur within 24–48 hours up to 1 week after a stroke. Late-onset seizures occur 2 weeks after stroke onset [10]. Szaflarski et al. [11] found that the

incidence of early-onset seizures in the first 24 hours of a stroke was 3.1 %. Late-onset seizure has a peak within 6–12 months after a stroke. The frequency of late seizures is from 3 to 4.5 % [12].

There is some confusion in the literature regarding the definitions of late-onset seizures and post-stroke epilepsy. Some authors do not consider late-onset seizures as post-stroke epilepsy, whereas other studies defined the latter in case of two unprovoked seizures, with an interval > 24 hours, that occurred after a stroke [13].

Pathophysiology

The pathogenesis of early-onset seizures is mainly due to cytotoxic and metabolic changes in the ischemic focus such as glutamate excitotoxicity, depolarization, hypoxia and global hypoperfusion in the brain structures. Depolarization is caused by an increase in intracellular Ca^{2+} and Na^+ , which is observed during acute ischemic injury, leads to paroxysmal discharge of nerve cells. These ionic shifts play an important role in epileptogenesis [14]. An imbalance of neurotransmitters is also crucial in the pathogenesis of early post-stroke seizures. In particular, there is an increase in the level of the excitatory neurotransmitter glutamate and a decrease in the content of the inhibitory neurotransmitter γ -aminobutyric acid. Glutamate excitotoxicity is a well-established mechanism of cell death in experimental stroke models [15]. The degree of damage to nerve cells, edema, which may result in the breakdown of compensatory antiepileptic systems, is also important. Unlike early-onset seizures, late-onset seizures occur as a result of persistent changes in nervous system excitability. Late-onset seizures are explained by the presence of post-ischemic fibrosis or cortical atrophy in the brain, emphasizing the role of the focus as a source of seizures [10]. The processes of glial scarring, as well as the replacement of healthy cell parenchyma with neuroglia and immune cells supporting abnormal neuronal excitability, are considered the most likely cause of late seizures [1, 5].

Clinical manifestation

It should be borne in mind that most seizures are caused by focal lesions. In a study [10] about one-third of cases presented with tonic-clonic (generalized) seizures and the remaining two-thirds usually present with partial/focal seizures. Early-onset seizures usually present with a focal onset while generalized tonic-clonic seizures are more common in late-onset seizures [10]. Cordonnier et al. [16] observed the following types of seizures in adult patients with post-stroke epilepsy: simple partial (in five cases), generalized tonic-clonic without signs of focal onset (in three cases), and one of 202 stroke patients had secondary generalized seizures. According to Conrad et al. [17], in almost 41 % of patients, seizures were classified as partial, and 57 % had generalized seizures. The frequency of status epilepticus is about 9 % of all cases of post-stroke event [10]. Patients with early post-stroke seizures had the highest risk of status epilepticus. Şadiye Gümüşyayla et al. [18] reported status epilepticus in nearly 77.1 % of patients with early post-stroke seizures. Status epilepticus had been registered in patients with acute ischemic stroke more often than with hemorrhagic stroke

(62 and 21.62 %, respectively), and with stroke in the left hemisphere (54 %) compared to those with stroke in the right hemisphere (27 %), bilateral (10.81 %), and intraventricular (8.1 %) [18].

The localization and size of the ischemic lesion also affect the timing of the occurrence of post-stroke attacks. One study found that patients with cortical and larger infarction involving the middle cerebral artery had a significantly higher risk (33 %) of late-onset seizures [19]. According to another study [20], 21 (13.7 %) of 153 patients had post-stroke seizures. The seizures were focal and motor and began with clonic movements in the face and hands. In 11 patients, convulsions were accompanied by a violation of awareness, as well as focal convulsions with a motor onset with clonic movements of the face and limbs, with transformation into bilateral tonic-clonic convulsions. Late-onset seizures were observed in 13.5 % of 615 long-term survivors with a hemorrhagic stroke [21].

Diagnosis

Modern technologies allow us to compare the clinical picture with the results of electroencephalography (EEG) and computed tomography that are extremely important diagnostic tools to determine the cause of seizures after a stroke. At the same time, brain magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography are the preferred imaging methods, as they are more informative in detecting cortical malformations, small lesions and cavernomas [10]. Nowadays, EEG is one of the most used diagnostic methods in case of seizures. According to several studies [13], the main types of EEG disorders in patients with stroke are: 1) non-specific abnormalities; 2) interictal epileptiform abnormalities; 3) ictal abnormalities. It was also found that EEG can be normal in about 5 % of cases, which in turn does not exclude epileptogenicity [10]. In addition, it is known that about 10 % of patients without epilepsy have non-specific EEG abnormalities, and about 1 % can have interictal epileptiform abnormalities without seizures [22]. Another study [23] found that the absence of EEG disturbances did not exclude the occurrence of acute symptomatic seizures. At the same time, the presence of periodic discharges on the EEG was a predictor of epileptiform activity. With regard to non-specific manifestations on the EEG, focal or diffuse slowing may indicate a risk of seizures [24]. A study by Mecarelli et al. [25] analyzed the EEG of 232 stroke patients. Focal or diffuse slowing was found in 84 % of them and lateralized periodic discharges, which are related to interictal epileptiform abnormalities, — in 6 %. It was also found that 85.7 % of patients with lateralized periodic discharges had seizures. Therefore, lateralized periodic discharges may be an indicator of post-stroke seizures. As a rule, EEG is performed in a standard regimen (20–45 min). Also, it can be conducted in the extended form (from 1 to 2 hours), or even daily monitoring of computed EEG is carried out [13]. But there is still no definite guidance regarding how to conduct an EEG and in which patients with a stroke it should be performed. Also, there are no clear instructions regarding the optimal time for EEG or registration of epileptic activity.

Treatment

Usually, pharmacological management for PSS is divided into two main categories: prophylactic treatment and symptomatic treatment. The American Heart Association and European Stroke Organisation have stated that the prophylactic antiepileptic treatment in stroke patients, including people with intracerebral haemorrhage to prevent an attack, is not recommended [13]. In addition, the interaction between antiepileptic drugs and nimodipine, which is used to prevent vasospasm in subarachnoid hemorrhage, may have deleterious effect, in particular, there is a decrease in the concentration of nimodipine in plasma [26]. Regarding prophylactic treatment, some studies are indicating that diuretics, in particular thiazides and furosemide, may have protective effects that reduce the risk of seizures [27]. Statins, which are used in patients for primary and secondary prevention of cardiovascular events, can have an anticonvulsant and anti-inflammatory effect. Guo et al. [28] found that statin use was associated with a reduced risk of epilepsy in patients with post-stroke seizures. Perhaps, the presence of an antiepileptogenic effect of these drugs may be due to the impact on the stabilization of blood-brain barrier. There are disagreements on the timing of prescribing antiepileptic drugs. Some authors recommend initiating the use of an antiepileptic drug after an early post-stroke seizure, while others recommend starting treatment only after a late seizure [29]. There is a piece of evidence that about 88 % of cases of monotherapy may control seizures after stroke [10]. According to the recommendations of the National Institute for Health and Care Excellence and Scottish Intercollegiate Guidelines Network, the first-line therapy for partial seizures and secondary generalized seizures consists of carbamazepine, sodium valproate, lamotrigine, or oxcarbazepine [30, 31]. Along with this, gabapentin is also used as the first-line drug [32]. As an alternative, phenytoin, phenobarbital and clonazepam monotherapy can be used [10]. Some studies demonstrated no difference in effectiveness of levetiracetam and carbamazepine or any significant advantage of one of the drugs, but levetiracetam is better tolerated, also when it is used for one year as a primary monotherapy for focal epilepsy in the elderly [33, 34].

It was found that early-onset seizures can increase the risk of repeated attacks by no more than 33 %, which is slightly higher than a single unprovoked attack in cases of a different etiology [13]. However, several studies are indicating that treatment for 1 month may help prevent late-onset seizures [13]. As for late seizures, the risk of recurrent seizures increases to 90 % [10]. Taking into account the current studies, there were no significant differences in the effectiveness of the different antiepileptic drugs used, both newer and older generations [13]. Combined medications should be used carefully, especially the combination of valproate and topiramate as it can lead to valproate-induced encephalopathy [35]. Based on the fact that elderly people have reduced metabolism, in particular hepatic metabolism, carbamazepine

that affects the latter should be administered in minimal doses. The same applies to levetiracetam or pregabalin, which influence renal metabolism. Therefore, in this case, creatinine clearance control is very important [36]. Moreover, the interaction between antiepileptic drugs and other agents should be considered. A study [37] has shown that drugs such as carbamazepine, phenytoin, phenobarbital and primidone can reduce the effectiveness of oral anticoagulants, calcium antagonists, steroids, antimicrobial and antitumor drugs. Valproic acid increases the concentration of phenobarbital and lamotrigine [37]. Taking into account the comorbidities in stroke patients and the need for them to use anticoagulants, according to some authors [38], the use of novel oral anticoagulants is not a clear contraindication for using levetiracetam in the treatment of post-stroke epilepsy. Recent study indicates that eslicarbazepine acetate may be the antiepileptic drug of choice for the treatment of patients with focal seizures due to its good tolerability [39].

Conclusions

The significant prevalence of cerebrovascular diseases and their role in the occurrence of post-stroke epilepsy determine a comprehensive and systematic approach to both primary prevention and the subsequent treatment of this pathology. One of the leading mechanisms of the occurrence of post-stroke epilepsy is cytotoxic and metabolic changes in the stroke area. Early-onset seizures usually present with a focal onset while generalized tonic-clonic seizures are more common in late-onset seizures. Among the diagnostic capabilities, EEG is the optimal diagnostic tool in seizures. Treatment with diuretics and statins as a prophylactic treatment of seizures should be studied. As the first-line drugs for symptomatic treatment, carbamazepine, sodium valproate, lamotrigine, oxcarbazepine or gabapentin are recommended.

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

References

1. Camilo O., Goldstein L.B. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004. 35. 1769-1775.
2. Luhdorf K., Jensen L.K., Plesner A.M. Etiology of seizures in the elderly. *Epilepsia*. 1986. 27(4). 458-463.
3. Olsen T.S. Post-stroke epilepsy. *Curr. Artheroscler. Rep.* 2001 Jul. 3(4). 340-344.
4. Yang H., Rajah G., Guo A., Wang Y., Wang Q. Pathogenesis of epileptic seizures and epilepsy after stroke. *Neurol. Res.* 2018. 40(6). 426-432.
5. Silverman I.E., Restrepo L., Mathews G.C. Poststroke seizures. *Arch. Neurol.* 2002 Feb. 59(2). 195-201.
6. Marian Galovic et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (The SeLECT Score): a multi-variable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol.* 2018 Feb. 17(2). 143-152.

7. Charlotte Germonpré, Robrecht Raedt, Paul Boon, Veerle De Herdt. Early seizures following hemorrhagic stroke in the rat collagenase model. 13th National Congress of the Belgian Society for Neuroscience, Brussels, Belgium, May 24, 2019.
8. Bladin C.F., Alexandrov A.V., Bellavance A., Bornstein N., Chambers B., Coté R., Lebrun L., Pirisi A., Norris J.W. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch. Neurol.* 2000 Nov. 57(11). 1617-22.
9. Kilpatrick C.J., Davis S.M., Tress B.M., Rossiter S.C., Hopper J.L., Vandendriessen M.L. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch. Neurol.* 1990. 47. 157-169.
10. Myint P.K., Staufenberg E.F.A., Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad. Med. J.* 2006 Sep. 82(971). 568-572.
11. Szaflarski J.P., Rackley A.Y., Kleindorfer D.O., Houry J., Woo D., Miller R., Alwell K., Broderick J.P., Kissela B.M. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia.* 2008. 49(6). 974-981.
12. Rossi C., De Herdt V., Dequatre-Ponchelle N., Hénon H., Leys D., Cordonnier C. Incidence and predictors of late seizures in intracerebral hemorrhages. *Stroke.* 2013. 44(6). 1723-1725.
13. Xu M.Y. Poststroke seizure: optimising its management. *Stroke and Vascular Neurology.* 2019. 4. e000175.
14. Sitajayalakshmi S., Mani J., Borgohain R., Mohandas S. Post stroke epilepsy. *Neurology India.* 2002 Dec. 50(1). S78-S84.
15. Wen-Jing Xie, Ming Dong, Qun Liu, Hong-Mei Meng. Early predictors and prevention for post-stroke epilepsy: changes in neurotransmitter levels. *Translational Neuroscience.* 7(1). Published online: 18 Feb 2016.
16. Cordonnier C., Hénon H., Derambure P., Pasquier F., Leys D. Influence of pre-existing dementia on the risk of post-stroke epileptic seizures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005. 76(12). 1649-1653.
17. Conrad J., Pawlowski M., Dogan M., Kovac S., Ritter M.A., Evers S. Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features. *Seizure.* 2013. 22(4). 275-282.
18. Şadiye Gümişyayla, Gönül Vural. Early seizures after stroke: neurology intensive care unit experience. *Turk. J. Neurol.* 2018. 24(1). 49-54.
19. Shiho Okuda, Shin Takano, Masao Ueno, Hirotohi Hamaguchi, Fumio Kanda. Clinical Features of late-onset post-stroke seizures. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease.* 2012. 21(7). 583-586.
20. Rosane Brondani, Andrea Garcia de Almeida, Pedro Abraham Cherubini, Thais Leite Secchi, Marina Amaral de Oliveira, Sheila Cristina Ouriques Martins, Marino Muxfeldt Bianchin. Risk factors for epilepsy after thrombolysis for ischemic stroke: a cohort study. *Front. Neurol.* 2020 Jan 23.
21. Lahti A.-M., Saloheimo P., Huhtakangas J. et al. Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2017. 88(23). 2169-75.
22. Yum A., Shvarts V. Ictal and interictal epileptiform electroencephalogram patterns. In: V. Wasade, M. Spanaki (eds). *Understanding epilepsy: a study guide for the boards.* 2019. 239-250.
23. Carla Bentes, Hugo Martins, Ana Rita Peralta, Carlos Morgado, Carlos Casimiro, Ana Catarina Franco, Ana Catarina Fonseca, Ruth Gerald, Patrícia Canhão, Teresa Pinho e Melo, Teresa Paiva, José M. Ferro. Early EEG predicts poststroke epilepsy. *Epilepsia Open.* 2018 Jun. 3(2). 203-212.
24. Siddiqui M., Yaqoob U., Bano A., Malik A., Khan F.S., Siddiqui K. EEG findings in post stroke seizures: an observational study. *Pak. J. Med. Sci.* 2008. 24(3). 386-389.
25. Mecarelli O., Pro S., Randi F. et al. EEG patterns and epileptic seizures in acute phase stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2011. 31. 191-198.
26. Joseph W. Doria, Peter B. Forgacs. Incidence, implications and management of seizures following ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019 May 27. 19(7). 37.
27. Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2016. 9(5). 424-435.
28. Guo J., Li J. et al. Statin treatment reduces the risk of post-stroke seizures. *Neurology.* 2015. 85(8). 701-707.
29. Winstein C.J., Stein J., Arena R., Bates B., Cherney L.R., Cramer S.C., Deruyter F., Eng J.J., Fisher B., Harvey R.L., Lang C.E., MacKay-Lyons M., Ottenbacher K.J., Pugh S., Reeves M.J., Richards L.G., Stiers W., Zorowitz R.D., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016 Jun. 47(6). e98-e169.
30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Guideline 70. Diagnosis and management of epilepsy in adults. 2003.
31. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) CG20. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2004.
32. Oros M.M., Smolanka V.I., Sofilkanih N.V., Borovik O.I., Luts V.V., Andrukh P.G. Epilepsy after ischemic stroke: is it worth administering anticonvulsants after the first attack? *Wiad. Lek.* 2018. 71(2, pt 1). 269-272.
33. Consoli D., Bosco D., Postorino P., Galati F., Plastino M., Perticoni G.F., Ottonello G.A., Passarella B., Ricci S., Neri G., Toni D., EPIC Study. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovasc. Dis.* 2012. 34(4). 282-9.
34. Konrad J. Werhahn, Eugen Trinka et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia.* 2015 Mar. 56(3). 450-9.
35. Young Noh, Dong Wook Kim, Kon Chu, Soon-Tae Lee, Keun-Hwa Jung, Hye-Jin Moon, Sang Kun Lee. Topiramate increases the risk of valproic acid-induced encephalopathy. *Epilepsia.* 2013 Jan. 54(1). e1-4.
36. Sang Kun Lee. Epilepsy in the elderly: treatment and consideration of comorbid diseases. *J. Epilepsy Res.* 2019 Jun. 9(1). 27-35.
37. Gaetano Zaccara, Emilio Perucca. Interactions between anti-epileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disorders.* 2014 Dec. 16(4). 409-31.
38. Tim J. von Oertzen, Eugen Trinka, Natan M. Bornstein. Levetiracetam and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and epilepsy: a reasonable combination. *European Heart Journal.* 2019 Dec 7. 40(46). 3800-3801.
39. Francisco Sales, João Chaves, Rob McMurray, Rui Loureiro, Hélder Fernandes, Vicente Villanueva. Eslicarbazepine acetate in post-stroke epilepsy: clinical practice evidence from Euro-Esli. *Acta Neurol. Scand.* 2020 Jul. doi: 10.1111/ane.13323.

Received 01.02.2021

Revised 19.02.2021

Accepted 01.03.2021 ■

Чемер Н., Шевченко Л.

Київська обласна клінічна лікарня, Інсультний центр, м. Київ, Україна

Постінсультні судоми: оглядова стаття

Резюме. Спостерігається тенденція до збільшення числа інсультів у старіючого населення. Одним з найбільш значних ускладнень інсульту є постінсультні судоми, що обумовлюють майже 11 % всіх випадків епілепсії. Найбільш важливими факторами ризику судом після інсульту є його тяжкість, ураження кори і внутрішньомозковий крововилив. Існує дві основні форми постінсультних судом — із раннім і пізнім початком. Патогенез ранніх судом в основному обумовлений цитотоксичними і метаболічними змінами в ішемічному осередку на відміну від судом із пізнім початком, що найчастіше виникають у результаті стійких змін збудливості нервової системи. У дорослих пацієнтів із постінсультними ускладненнями виділяють наступні типи судом: прості парціальні, генералізовані тоніко-клонічні і генералізовані. Оцінка результатів електроенцефалографії і комп'ютерної томографії — важливий діагностичний інструмент першої лінії. У той же час магнітно-резонансна то-

мографія головного мозку і магнітно-резонансна ангиографія є кращими методами нейровізуалізації, оскільки вони більш інформативні при виявленні кортикальних порушень, невеликих ушкоджень і каверн. Фармакологічне лікування постінсультних судом традиційно ділиться на дві основні категорії: профілактичне і симптоматичне. Профілактичне лікування антиконвульсантами пацієнтів з інсультом, у тому числі з внутрішньомозковою кровотечею, для запобігання нападу не рекомендується в інструкціях Американської кардіологічної асоціації та Європейської організації з боротьби з інсультами. Деякі автори вказують, що діуретики, зокрема тіазиди і фуросемід, можуть мати захисну дію, знижуючи ризик судом. Карбамазепін, вальпроат натрію, ламотриджин, окскарбазепін або габапентин є найбільш популярними симптоматичними препаратами, рекомендованими як терапія першої лінії.

Ключові слова: епілепсія; інсульт; судоми; лікування

Чемер Н., Шевченко Л.

Киевская областная клиническая больница, Инсультный центр, г. Киев, Украина

Постинсультные судороги: обзорная статья

Резюме. Наблюдается тенденция к увеличению числа инсультов у стареющего населения. Одним из наиболее значительных осложнений инсульта являются постинсультные судороги, которые обуславливают почти 11 % всех случаев эпилепсии. Наиболее важными факторами риска судорог после инсульта являются его тяжесть, поражение коры и внутримозговое кровоизлияние. Существуют две основные формы постинсультных судорог — с ранним и поздним началом. Патогенез ранних судорог в основном обусловлен цитотоксическими и метаболическими изменениями в ишемическом очаге в отличие от судорог с поздним началом, которые чаще всего возникают в результате стойких изменений возбудимости нервной системы. У взрослых пациентов с постинсультными осложнениями выделяют следующие типы судорог: простые парциальные, генерализованные тонико-клонические и генерализованные. Оценка результатов электроэнцефалографии и компьютерной томографии — важный диагностический инструмент первой линии. В то же время магнитно-резонансная томография головного моз-

га и магнитно-резонансная ангиография являются более предпочтительными методами нейровизуализации, поскольку они более информативны при обнаружении кортикальных нарушений, небольших повреждений и каверном. Фармакологическое лечение постинсультных судорог традиционно делится на две основные категории: профилактическое и симптоматическое. Профилактическое лечение антиконвульсантами пациентов с инсультом, в том числе с внутримозговым кровоизлиянием, для предотвращения приступа не рекомендуется в руководствах Американской кардиологической ассоциации и Европейской организации по борьбе с инсультами. Некоторые авторы указывают, что диуретики, в частности тиазиды и фуросемид, могут иметь защитное действие, снижая риск судорог. Карбамазепин, вальпроат натрия, ламотриджин, окскарбазепин или габапентин являются наиболее часто используемыми симптоматическими препаратами, рекомендованными в качестве терапии первой линии.

Ключевые слова: эпилепсия; инсульт; судороги; лечение

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Міастеній
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

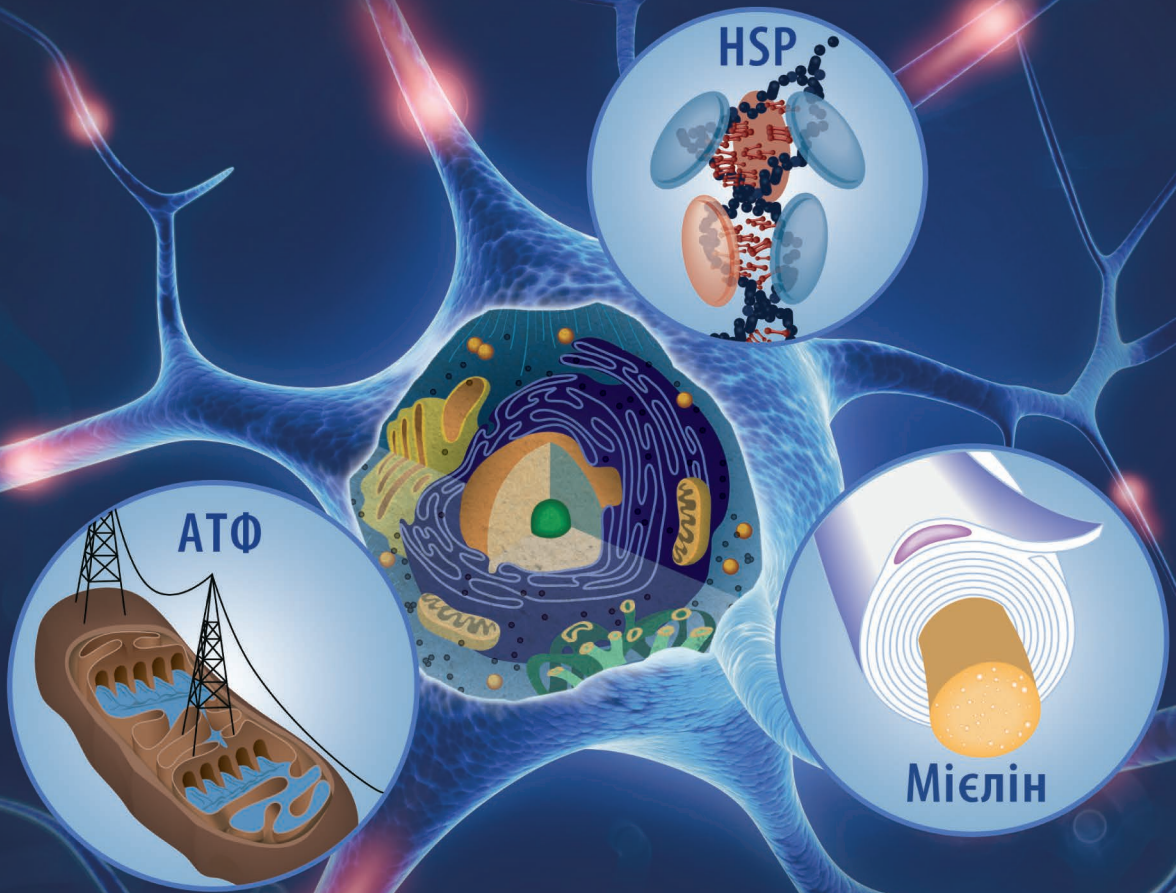
🌐 www.vivereclinic.com

📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок**.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкуруну; активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби.

Код АТХ N06B X. Фармакологічні властивості. Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відокремленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочку руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, геляторпротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональним, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурун® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінасангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабоумстві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромах Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією; церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апарічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, м'явих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском.

Противопозання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендують проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурун® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перифубарно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регистраційне посвідчення № UA7560101 від 17.01.2018

УДК 616.833-009.7-001.3:364.2-781.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229890>Літовченко Т.А.¹, Бородай О.М.^{1, 2}, Тондїй О.Л.¹¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна²Військово-медичний клінічний центр, м. Харків, Україна

Якість життя пацієнтів з посттравматичними нейропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом

Резюме. Актуальність. Сучасна концепція дослідження якості життя створює можливості для вивчення різних аспектів життєдіяльності пацієнтів, оцінювання стану хворого в динаміці та ставить нові питання з приводу розробки подальших підходів до комплексної оцінки якості життя пацієнтів із різноманітною неврологічною патологією, у нашому випадку пацієнтів із посттравматичними нейропатіями та плексопатіями. **Мета дослідження:** визначення та вивчення якості життя пацієнтів із посттравматичними нейропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. **Матеріали та методи.** Обстежені 73 чоловіки з нейропатіями та плексопатіями, які були розділені на дві групи. До I групи увійшли 44 пацієнти з посттравматичними нейропатіями та плексопатіями. До II групи (групи контролю) увійшли 29 пацієнтів з компресійно-ішемічними нейропатіями та плексопатіями без проявів хронічного нейропатичного больового синдрому. Пацієнтам проводились клініко-неврологічне обстеження, електронейроміографія, ультразвукове дослідження. Для визначення нейропатичного характеру болю використовували опитувальники DN4, PainDetect та для оцінки вираженості болю застосовували візуальну аналогову шкалу. Якість життя оцінювалась згідно з опитувальником MOS SF-36. **Результати.** Проведене дослідження показало суттєве зниження якості життя пацієнтів із посттравматичними нейропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. Якість життя пацієнтів порівняно з контрольною групою вірогідно нижча за шкалами фізичного функціонування, рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, інтенсивності болю, психічного здоров'я. В обох групах пацієнти з нейропатіями та плексопатіями, за даними опитувальника MOS SF-36, мали знижені показники якості життя. У I групі було діагностовано хронічний нейропатичний больовий синдром у 32 пацієнтів (72,7%). Показники вираженості болю відповідали за ВАШ $7,85 \pm 1,52$ бала, згідно з опитувальником DN4 — $7,83 \pm 1,06$ бала, PainDetect — $23,20 \pm 3,55$ бала.

Ключові слова: хронічний нейропатичний больовий синдром; посттравматичні нейропатії та плексопатії; якість життя

Вступ

Одним із значущих критеріїв ефективності лікування та реабілітаційних заходів є оцінка якості життя. За визначенням ВООЗ, якість життя — це сприйняття індивідами їх положення у житті в контексті культури та системи цінностей, у яких вони живуть

відповідно до поставленої мети, очікувань, норм та турбот. Сучасна концепція дослідження якості життя створює можливості для вивчення різних аспектів життєдіяльності пацієнтів, оцінювання стану хворого в динаміці та ставить нові питання з приводу розробки подальших підходів до комплексної оцінки

якості життя пацієнтів із різноманітною неврологічною патологією, у нашому випадку пацієнтів із посттравматичними нейропатіями та плексопатіями. Нейропатичний біль є частою скаргою пацієнтів із травматичними пошкодженнями нервів кінцівок. Ураження або захворювання, що залучають соматосенсорну нервову систему, як це не парадоксально, може призвести не тільки до втрати функції, але й до посилення больової чутливості та спонтанного болю. Цей нейропатичний біль, як правило, є хронічним, він постійно зберігається або проявляється повторними болісними епізодами. Біль може бути результатом етіологічно різноманітних розладів, що впливають на периферичну або центральну нервову систему. Причиною може бути метаболічна патологія, нейродегенеративні, судинні, спадкові або аутоімунні захворювання, пухлини, травматичні ушкодження, інфекції, вплив токсинів. Хронічний біль також виникає при неврологічних станах невідомої етіології, наприклад ідіопатичних нейропатіях [1, 7, 8]. Травми периферичних нервів та плечового сплетення, як правило, викликають серйозні порушення в ураженій кінцівці. Частота нейропатичного болю висока, досягає 95 % випадків [2]. Нейропатичний біль може з'являтися відразу або через кілька місяців після травматичного ушкодження, його інтенсивність, як правило, збільшується з часом та пов'язана з механізмами пластичності симпатичної нервової системи [3, 4, 9, 10]. Інструменти оцінювання, розроблені експертами світових провідних центрів відповідно до принципів доказової медицини та вимог Good Clinical Practices, створили можливість кількісної оцінки основних сфер діяльності людини, що разом з клінічними, лабораторними та інструментальними методами досліджень розширює уявлення лікаря про стан здоров'я хворого [5, 11, 13].

Мета дослідження: визначення та вивчення якості життя пацієнтів із посттравматичними нейропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом.

Матеріали та методи

У ВМКЦ м. Харкова з 2015 по 2020 р. обстежені 73 чоловіки з нейропатіями та плексопатіями, які були розділені на дві групи. За віком пацієнти розподілились так: від 18 до 44 років — 48 хворих (65,7 %), від 44 до 59 років — 25 хворих (34,3 %). До I групи увійшли 44 пацієнти з посттравматичними нейропатіями та плексопатіями, із яких з нейропатіями — 33, плексопатіями — 11, внаслідок вогнепальних поранень, переломів кісток верхніх та нижніх кінцівок, вивихів суглобів, пошкоджень, завданих ножом, склом, ріжучими та колючими інструментами, забою м'яких тканин. До II групи (групи контролю) увійшли 29 пацієнтів із компресійно-ішемічними нейропатіями та плексопатіями без проявів хронічного нейропатичного больового синдрому, з нейропатіями — 25, плексопатіями — 4. Пацієнтам проводились клініко-неврологічне обстеження, електронеуроміогра-

фія, ультразвукове дослідження. Для визначення нейропатичного характеру болю використовували опитувальники DN4, PainDetect та для оцінки вираженості болю застосовували візуальну аналогову шкалу. Якість життя оцінювалась згідно з 36 пунктами опитувальника MOS SF-36, згрупованими у 8 шкал: фізичне функціонування, рольове функціонування, обумовлене фізичним станом, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування, рольове функціонування, обумовлене емоційним станом, психічне здоров'я. Шкали групуються в два інтегральних показники «фізичний компонент здоров'я» та «психологічний компонент здоров'я» [6, 12].

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою пакета прикладних програм Statistica 7.0 фірми StatSoft Inc. (США) для персонального комп'ютера за програмою в операційному середовищі Statistica for Windows та за прикладними програмами пакета Excel, із використанням критерію t Стьюдента. При $p < 0,05$ різниця вважалася вірогідною.

Результати та обговорення

В обох групах без вірогідної різниці ($p > 0,05$) характерними неврологічними розладами були рухові порушення, які проявились периферичним парезом або плегією відповідної групи м'язів та супроводжувались зниженням або втратою сухожильних і періостальних рефлексів. Порушення чутливості були представлені позитивними та негативними симптомами. До негативних симптомів відносились анестезія та гіпестезія в зоні іннервації кінцівок. Позитивні симптоми у хворих були представлені алодинією, гіпералгезією, гіперпатією, дизестезією, гіперестезією. Особливий інтерес становила позитивна симптоматика у зв'язку з тим, що біль частіше зустрічається при часткових ушкодженнях нервів із неповним перериванням нервових волокон. У I групі було діагностовано хронічний нейропатичний больовий синдром у 32 пацієнтів (72,7 %). Показники вираженості болю відповідали за ВАШ $7,85 \pm 1,52$ бала, згідно з опитувальником DN4 — $7,83 \pm 1,06$ бала, PainDetect — $23,20 \pm 3,55$ бала. II група пацієнтів із компресійно-ішемічними нейропатіями та плексопатіями також була оцінена за шкалами та опитувальниками для виявлення хронічного нейропатичного больового синдрому. Пацієнти, які мали прояви нейропатичного больового синдрому, були виключені з групи контролю.

В обох групах хворі з нейропатіями та плексопатіями, за даними опитувальника MOS SF-36, мали знижені показники якості життя. Згідно з оцінкою за шкалою фізичного функціонування, у зв'язку з наявністю хронічного нейропатичного больового синдрому пацієнти з посттравматичними нейропатіями та плексопатіями ($25,0 \pm 3,2$ бала) мали вірогідно значимі ($p < 0,05$) більш низькі результати порівняно з II групою ($40,0 \pm 2,2$ бала).

Таблиця 1. Показники якості життя за опитувальником MOS SF-36 у пацієнтів з нейропатіями та плексопатіями, бали

| Шкали | Пацієнти з посттравматичними нейропатіями та плексопатіями, I група, n = 44 | Пацієнти з компресійно-ішемічними нейропатіями та плексопатіями, II група (контролю), n = 29 |
|----------------------------------|---|--|
| Фізичне функціонування | 25,0 ± 3,2* | 40,0 ± 2,2 |
| Рольове функціонування | 26,0 ± 1,4* | 46,0 ± 2,5 |
| Інтенсивність болю | 20,0 ± 3,9* | 70,0 ± 3,1 |
| Загальний стан здоров'я | 33,0 ± 2,5 | 37,0 ± 2,9 |
| Життєва активність | 32,0 ± 1,3 | 36,0 ± 3,7 |
| Соціальне функціонування | 45,0 ± 3,9 | 48,0 ± 2,6 |
| Емоційне функціонування | 39,0 ± 3,6 | 45,0 ± 3,9 |
| Психічне здоров'я | 25,0 ± 2,2* | 40,0 ± 1,4 |
| Фізичний компонент здоров'я | 27,0 ± 3,5* | 48,0 ± 3,3 |
| Психологічний компонент здоров'я | 26,0 ± 2,7* | 44,0 ± 1,8 |

Примітка: * — $p < 0,05$, вірогідна різниця порівняно з контрольною групою.

Показник за шкалою рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, у I групі (26,0 ± 1,4 бала) був також вірогідно нижчий ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі (46,0 ± 2,5 бала). Рольове функціонування інтерпретується як схильність до виконання звичайної для віку та соціальної приналежності роботи (переміщення на роботу, сама робота, домашнє господарство). У пацієнтів із посттравматичними нейропатіями та плексопатіями зниження рольового функціонування обумовлене руховими розладами та посилюється у зв'язку з хронічним нейропатичним больовим синдромом з явищами алодинії, гіперпатії, дизестезії. За шкалою інтенсивності болю у пацієнтів I групи були отримані низькі результати (20,0 ± 3,9 бала), що обумовлено формуванням стійкого больового синдрому, який обмежував повсякденну діяльність хворих та позначався на якісній оцінці життя. За допомогою шкали загального стану здоров'я пацієнтами оцінювалося суб'єктивне сприйняття попереднього та теперішнього стану здоров'я, визначались його перспективи. У I та II групах були знижені показники загального стану здоров'я та життєвої активності без вірогідної різниці ($p > 0,05$), що свідчить про те, що пацієнти обох груп відчувають себе втомленими та знесиленими основним захворюванням. Шкала соціального функціонування дозволяє оцінити порушення взаємопорозуміння з сім'єю, можливості адекватного професійного спілкування. При оцінці показників за шкалою соціального функціонування відмічалось зниження до 45,0 ± 3,9 бала у I групі та до 48,0 ± 2,6 бала у II групі, ці результати пов'язані з болісними проявами. Вірогідне зниження якості життя за інтегральним показником «психологічний компонент здоров'я» у пацієнтів із посттравматичними нейропатіями та плексопатіями (26,0 ± 2,7 бала) порівняно з пацієнтами з компресійно-ішемічними нейропатіями та плексопатіями (44,0 ± 1,8 бала), які не

супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом, пов'язане з негативним впливом нейропатичного болю на емоційний статус та зниженням соціальної активності.

Висновки

Проведене дослідження показало суттєве зниження якості життя пацієнтів при посттравматичних нейропатіях та плексопатіях, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. Якість життя пацієнтів порівняно з контрольною групою вірогідно нижча за шкалами фізичного функціонування, рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, інтенсивності болю, психічного здоров'я. Інформація про індивідуальну якість життя сприяє більш точному плануванню та своєчасній корекції програми лікування хворого, що особливо важливо в терапії захворювань, які мають тривалий перебіг. Оцінка якості життя пацієнтів поруч з традиційними діагностичними методами виступає цінним та надійним показником загального стану хворого, допомагає при визначенні ефективності лікувально-реабілітаційної програми, дозволяє скласти повну та об'єктивну картину захворювання.

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

Список літератури

1. St John Smith E. *Advances in understanding nociception and neuropathic pain*. J. Neurol. 2018 Feb. Vol. 265(2). P. 231-238. DOI: 10.1007/s00415-017-8641-6.
2. Lovaglio A.C., Socolovsky M., Di Masi G., Bonilla G. *Treatment of neuropathic pain after peripheral nerve and brachial plexus traumatic injury*. Neurol. India. 2019. Vol. 67. Suppl S1. P. 32-7. DOI: 10.4103/0028-3886.250699.

3. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb. Vol. 14(2). P. 162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.

4. Socolovsky M., Malessy M., Lopez D., Guedes F., Flores L. Current concepts in plasticity and nerve transfers: relationship between surgical techniques and outcomes. *Neurosurg. Focus.* 2017 Mar. Vol. 42(3). E13. DOI: 10.3171/2016.12.FOCUS16431. PMID: 28245665.

5. Оспанова Т.С. Досвід вивчення якості життя у пропедевтичній клініці. Харків: ХХМУ, 2017. С. 112.

6. Ware J.E., Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care.* 1992. Vol. 30. P. 473-483. DOI: 10.1097/00005650-199206000-00002.

7. Julian T., Syeed R., Glasgow N., Angelopoulou E., Zis P. B₁₂ as a Treatment for Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020 Jul 25. 12(8). 2221. DOI: 10.3390/nu12082221.

8. Girach A., Julian T.H., Varrassi G., Paladini A., Vadalouka A., Zis P. Quality of life in painful peripheral neuropathies: A systematic review. *Pain Res. Manag.* 2019. 23. 1-9. DOI: 10.1155/2019/2091960. (Accessed on 19 June 2020).

9. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F., Brochet B., Bruxelle J., Cunin G., Fermanian J., Ginies P., Grun-Overdyking A.

et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005. 114. 29-36. DOI: 10.1016/j.pain.2004.12.010. (Accessed on 19 June 2020).

10. Van der Cruyssen F., Peeters F., Gill T., De Laet A., Jacobs R., Politis C., Renton T. Signs and symptoms, quality of life and psychosocial data in 1331 post-traumatic trigeminal neuropathy patients seen in two tertiary referral centres in two countries. *J. Oral. Rehabil.* 2020 Oct. 47(10). 1212-1221. DOI: 10.1111/joor.13058.

11. Dydyk A.M., Negrete G., Cascella M. Median Nerve Injury. 2021 Jan 16. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.* PMID: 31971749.

12. Cherif F., Zouari H.G., Cherif W., Hadded M., Cheour M., Damak R. Depression Prevalence in Neuropathic Pain and Its Impact on the Quality of Life. *Pain Res. Manag.* 2020 Jun 16. 2020. 7408508. DOI: 10.1155/2020/7408508.

13. Rubin D.I. Brachial and lumbosacral plexopathies: A review. *Clin. Neurophysiol. Pract.* 2020 Aug 13. 5. 173-193. DOI: 10.1016/j.cnp.2020.07.005.

Отримано/Received 04.01.2021

Рецензовано/Revised 20.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.02.2021 ■

T.A. Litovchenko¹, O.M. Borodaj^{1, 2}, O.L. Tondiy¹

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Military Medical Clinical Center, Kharkiv, Ukraine

Quality of life of patients with post-traumatic neuropathies and plexopathies accompanied by chronic neuropathic pain syndrome

Abstract. Background. The modern concept of quality of life research creates opportunities for studying various aspects of patients' lives, assessing the patient's condition in dynamics and raises new questions about developing further approaches to a comprehensive assessment of the quality of life of patients with various neurological pathologies, in our case, the patients with post-traumatic neuropathy and plexopathies. **Materials and methods.** Seventy-three men with neuropathies and plexopathies were examined, who were divided into two groups. Group I included 44 patients with post-traumatic neuropathy and plexopathy. The second (control) group included 29 patients with compression-ischemic neuropathies and plexopathies without manifestations of chronic neuropathic pain. Patients underwent clinical and neurological examination, electroneuromyography, ultrasound. DN4 and PainDetect questionnaires were used to determine the neuropathic nature of the pain, and a visual ana-

log scale was used to assess pain severity. The quality of life was assessed according to the MOS SF-36 questionnaire. **Results.** The study showed a significant reduction in the quality of life of patients with post-traumatic neuropathy and plexopathy accompanied by chronic neuropathic pain. The quality of life of patients compared to the control group is significantly lower on the scales of physical functioning, role functioning due to physical condition, the intensity of pain, mental health. In both groups, patients with neuropathies and plexopathies according to the MOS SF-36 questionnaire had reduced quality of life. In group I, chronic neuropathic pain was diagnosed in 32 patients (72.7 %). The indicators of pain corresponded to VAS 7.85 ± 1.52 points, according to the questionnaire DN4 — 7.83 ± 1.06, PainDetect Test — 23.20 ± 3.55.

Keywords: chronic neuropathic pain syndrome; post-traumatic neuropathy and plexopathy; quality of life

УДК 616.5-002.524

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229891>Трепет Г.С.¹, Трепет Л.М.², Гаврилюк Я.А.¹¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», м. Київ, Україна

Ішемічний інсульт як наслідок коагулопатії при коронавірусній хворобі

Резюме. Мета: порівняти стан згортальної системи крові в пацієнтів з ішемічним інсультом та коронавірусною хворобою та в пацієнтів з ішемічним інсультом без коронавірусної хвороби. **Матеріали та методи.** Обстежені 40 хворих у гострому періоді мозкового ішемічного інсульту віком від 69 до 87 років (середній вік — $77,30 \pm 2,08$ року). Пацієнти були розділені на дві групи: I група — SARS-CoV-2-позитивні, II група — SARS-CoV-2-негативні. I групу становили 20 хворих (9 жінок та 11 чоловіків) віком від 69 до 84 років (середній вік — $76,9 \pm 3,0$ року). У II групу увійшли 20 хворих (10 жінок та 10 чоловіків) віком від 72 до 87 років (середній вік $78,5 \pm 2,5$ року). **Результати.** У 12 (60 %) пацієнтів I групи було захворювання середнього ступеня тяжкості, у 8 (40 %) — відзначено тяжкий перебіг. Вираженість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS вірогідно не відрізнялася в пацієнтів обох клінічних груп: у I групі він становив $14,0 \pm 0,7$ бала, у II — $10,00 \pm 1,37$ бала, що відповідало інсульту середнього ступеня тяжкості, рівень значимості $p = 0,05$. У неврологічному статусі в обох групах спостерігалися руховий та сенсорний дефіцит у поєднанні з мовленнєвими розладами й атаксичні порушення. Середній показник протромбінового індексу (ПТИ) в I групі становив 101 ± 6 %, у II — 83 ± 2 %, $p = 0,01$. Рівень фібриногену в I групі становив $401,0 \pm 18,6$ мг/дл, у II групі — 250 ± 12 мг/дл, що може призводити до тимчасової гіперкоагуляції і спричинювати розвиток тромбоемболії ($p < 0,05$). У I групі рівень D-димеру дорівнював 465 ± 8 нг/мл, у II — 175 ± 4 нг/мл ($p < 0,05$). **Висновки.** Отримані дані свідчать, що для SARS-CoV-2-позитивних пацієнтів з ішемічним інсультом порівняно із SARS-CoV-2-негативними пацієнтами з ішемічним інсультом характерна наявність коагулопатії, про що свідчать вірогідно вищі рівні фібриногену, ПТИ, D-димеру та помірна тромбоцитопенія, а також вірогідно вищі рівні C-реактивного білка, що вказує на наявність гострого запального процесу, який також спричиняє тромбоутворення.

Ключові слова: ішемічний інсульт; коронавірусна хвороба; D-димер; неврологічний дефіцит; C-реактивний білок

Вступ

У грудні 2019 року в м. Ухань, Китай, було діагностовано кілька випадків незрозумілої пневмонії, а потім її діагностували в інших регіонах світу, що створило глобальну пандемію [1]. На момент написання статті пандемія охопила понад 217 країн, у них зафіксовані понад 55,6 мільйона підтверджених випадків та понад 1,34 мільйона смертельних випадків [2]. У більшості пацієнтів захворювання характеризується лихоманкою, сухим кашлем, задишкою з

особливостями інтерстиціальної пневмонії на рентгенологічному дослідженні або комп'ютерній томографії. COVID-19 — захворювання, що викликається вірусом SARS-CoV-2 та переважно вражає нижні дихальні шляхи, спричиняючи розвиток двобічної полісегментарної пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому [3].

Коронавірусна хвороба — 2019 (COVID-19) перетворилася на глобальну пандемію, що вражає мільйони людей. Останнім часом ми зустрічаємо дуже багато публі-

кацій на тему ураження ЦНС на фоні COVID-19, порушення в системі гемостазу, тромботичних ускладнень, розвитку системних васкулітів [4]. Однак взаємозв'язок між COVID-19 та гострими цереброваскулярними захворюваннями залишається незрозумілим. Чи можна вважати COVID-19 фактором ризику розвитку інсульту, досі не встановлено. Також мало відомо про будь-які конкретні характеристики інсульту, асоційованого з COVID-19.

Учені дійшли висновку, що новий коронавірус SARS-CoV-2 через рецептори ACE2 [5] призводить до загального запалення ендотелію, оскільки цей рецептор експресується в легенях, серці, нирках та ендотелії судин. Пряма вірусна інвазія клітин ендотелію викликає запалення, або ендотеліт, що був розглянутий як один із субстратів для тромботичних ускладнень COVID-19 [6]. Це, у свою чергу, може спричинити серйозні порушення мікроциркуляції, що призводить до поліорганної недостатності.

За даними американських учених, у третини пацієнтів із коронавірусною інфекцією виявляються неврологічні симптоми. У більшості випадків ідеться про легкий головний біль або порушення нюху й смаку [7].

У понад 80 % пацієнтів із COVID-19 спостерігаються порушення смакових і нюхових відчуттів. Агевзія (розлад смаку) або аносмія (втрата нюху) виникають на самому початку інфекції, на підставі цих симптомів можна діагностувати ранню стадію захворювання на COVID-19. Ці специфічні симптоми свідчать про те, що нервова система уразлива щодо впливу SARS-CoV-2 [8].

Brent Griffith et al. у журналі «Radiology» вперше описують ураження головного мозку, що виникло внаслідок коронавірусної інфекції COVID-19 у вигляді гострої геморагічної некротизуючої енцефалопатії, ураження тканин мозку з ділянками крововиливів і некрозу через пошкодження гематоенцефалічного бар'єра і так званого «цитокінового шторму» — безконтрольної гіперактивації імунної системи. На КТ і МРТ головного мозку було виявлене симетричне ураження таламуса, на МРТ також виявили ураження медіальних відділів скроневих часток [9].

У період лікування хворого з коронавірусною інфекцією важливо запобігати не тільки легенеvim, а й іншим можливим ускладненням, одним із яких може бути інсульт.

У проведеному метааналізі всіх досліджень, які виявляли інсульти в пацієнтів із коронавірусною інфекцією, був зареєстрований 108 571 пацієнт із COVID-19, із яких у 1106 пацієнтів був ішемічний або геморагічний інсульт, що дало в метааналізі загальну об'єднану частоту гострих серцево-судинних захворювань 1,4 %. Ці дослідження проводились у різних країнах із різними етнічними та демографічними ознаками.

На підставі даних 829 випадків встановлено, що найпоширенішими механізмами інсульту були крипто-

генний (44,7 %), кардіоемболія (21,9 %) та атеросклероз великих судин (10,6 %). Рідко повідомлялося про інсульти малих артерій (3,3 %).

Порівняно з пацієнтами з інсультами без COVID-19 особи з цереброваскулярними хворобами та COVID-19 були молодшими, страждали від більш тяжкого інсульту, інсульт частіше був спричинений оклюзією великих артерій. Середній показник NIHSS у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом становив 15 балів, а картина оклюзії великих судин була описана у 79,6 % випадків.

Ще в кінці квітня минулого року американський нейрохірург Томас Окслі з медичного центру Маунт-Синай розповів виданню «Washington Post» про декілька пацієнтів віком від 33 до 49 років, які надійшли в його клініку з інсультами та COVID-19. Більшість цих пацієнтів не мали серцево-судинних захворювань в анамнезі. У неврологічному статусі в них виявляли руховий та сенсорний дефіцит у поєднанні з мовленнєвими розладами, а також часткову втрату зору та атаксичні порушення. Один пацієнт помер, а інші знаходилися в реабілітаційних установах, реанімації чи в інсультному відділенні. Тільки один був виписаний додому, але потребував подальшого інтенсивного догляду. Найефективнішим методом лікування інсульту великих судин у даному випадку є механічна тромбекстракція, яку необхідно проводити протягом перших 6 годин, а в інших випадках впродовж 24 годин [10, 11].

Виникнення інсульту у хворих на COVID-19 не дає прямих доказів причинового зв'язку між цими двома захворюваннями. Як і в усіх спостережних дослідженнях, залишкова плутанина може бути поясненням, оскільки значна частина пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19 та інсультом, має кілька судинних факторів ризику; також деякі фактори, пов'язані з COVID-19, такі як менш контрольовані судинні фактори ризику та психічний стрес, можуть спричинювати інсульт. Однак низка доказів свідчить про те, що COVID-19 може бути тригером або фактором ризику розвитку інсульту, принаймні в частині випадків.

Для багатьох пацієнтів, інфікованих коронавірусом, характерною є гіперкоагуляція, і ця схильність до утворення тромбів призводить до більшої частоти інсультів у хворих, включаючи молодих пацієнтів [12]. Однією з причин інсульту в осіб молодого віку є антифосфоліпідний синдром, гіпергомоцистеїнемія, прийом оральних контрацептивів, тромбофілія, системні захворювання сполучної тканини, васкуліти, вроджені аномалії судин [13].

Найчастіша картина коагулопатії, що спостерігається в пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, характеризується підвищенням рівня бета-фібриногену та D-димеру. Це корелює з паралельним зростанням маркерів запалення (наприклад, С-реактивного білка — СРБ) [14].

У деяких пацієнтів, які померли від інфекції SARS-CoV-2, на автопсії були виявлені тромби у великих су-

динах легень і тромби з великою кількістю тромбоцитів у мікроциркуляторному руслі легень та інших органів [15–19]. Останнє викликало підозру на тромботичну мікроангіопатію (ТМА). Більше того, у крові пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, часто підвищені рівні лактатдегідрогенази і феритину, що також характерне для ТМА [20].

Неврологи з США порівняли ризик розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів із COVID-19 та грипом. Виявилось, що в першому випадку ризик у 7,6 раза вищий. Вони вивчили дані 1916 осіб із COVID-19, які отримували допомогу в приймальному відділенні або були госпіталізовані у дві клінічні лікарні Нью-Йорка. З усіх пацієнтів із коронавірусною інфекцією 31 особа (1,6 %) мала гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом [21].

Голландські вчені також відзначають підвищену кількість тромботичних ускладнень, виявлених у 184 тяжкохворих на COVID-19 із пневмонією. Тромботичні ускладнення, що спостерігалася в дослідженні в 31 % випадків, включали як венозні, так і артеріальні тромбози. Їх серія включала пацієнтів із легеневою емболією, глибоким венозним тромбозом, ішемічним інсультом, інфарктом міокарда або системною артеріальною емболією. Зважаючи на це, використання профілактичної антикоагуляції може бути доцільним [22].

Можна говорити про кілька механізмів, унаслідок дії яких при COVID-19 підвищується ризик розвитку ішемії головного мозку.

«Journal of Alzheimer Disease» опублікував статтю, що докладно описує дію COVID-19 на нервову систему, у якій вказані три стадії пошкодження головного мозку, викликаного коронавірусом. Перша — пошкодження, викликані вірусом, обмежені клітинами епітелію носа й рота, а основні симптоми включають тимчасову втрату смаку й нюху. Друга стадія — вірус викликає запалення, відоме як «цитокіновий шторм», що призводить до утворення кров'яних тромбів. Цитокіни — молекули, що відповідають за передачу клітинам, в основному лімфоцитам, інформації про стан імунної системи. Третя стадія — вибуховий рівень «цитокінового шторму» пошкоджує гематоенцефалічний бар'єр — захисний ізолюючий шар у кровоносних судинах головного мозку. У результаті вміст крові, маркери запалення й вірусні частинки проникають у мозок, і в пацієнтів з'являється неврологічна симптоматика. Нарешті, периваскулярні мікрокрововиливи, видимі на дифузійно-зважених зображеннях МРТ головного мозку, були описані в декількох осіб із тяжкою формою COVID-19 і неврологічними ускладненнями. Розташування їх у мозолистому тілі, підкірці та білій речовині було подібним до такого в пацієнтів із гіпоксичною дихальною недостатністю та сепсисом, що свідчить про потенційну роль церебральної гіпоксії у спричиненні пошкодження головного мозку при тяжкому COVID-19.

Лікарі повинні стежити за станом цих пацієнтів протягом певного терміну, оскільки в деяких

із них у майбутньому можуть з'явитися зниження когнітивних функцій, дефіцит уваги, затьмарення свідомості, хвороба Альцгеймера, депресія, безсоння, хвороба Паркінсона або прискорене старіння мозку [23].

Мета: порівняти стан згортальної системи крові в пацієнтів з ішемічним інсультом та коронавірусною хворобою і пацієнтів з ішемічним інсультом без коронавірусної хвороби.

Матеріали та методи

На базі відділення цереброваскулярної патології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва обстежені 40 хворих у гострому періоді мозкового ішемічного інсульту віком від 69 до 87 років (середній вік — $77,30 \pm 2,08$ року). Пацієнти були поділені на дві групи: I група — SARS-CoV-2-позитивні та II група — SARS-CoV-2-негативні. I групу становили 20 хворих (9 жінок та 11 чоловіків) віком від 69 до 84 років (середній вік — $76,9 \pm 3,0$ року). II групу — 20 хворих (10 жінок та 10 чоловіків) віком від 72 до 87 років (середній вік — $78,5 \pm 2,5$ року).

В анамнезі в обох групах були такі супутні захворювання: гіпертонічна хвороба (ГХ), атеросклероз, ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет (ЦД), ожиріння. У жодного хворого не було антитромботичної терапії в анамнезі.

Ступінь тяжкості коронавірусної хвороби був визначений за допомогою Міжнародної шкали класифікації COVID-19 [24].

Вираженість неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою NIHSS, ступінь інвалідизації — за шкалою Ренкіна. Орофарингеальні зразки були досліджені методом полімеразної ланцюгової реакції на виявлення РНК коронавірусу nCoV-2019 на приладі CFX-96.

Усім пацієнтам на момент надходження були проведені КТ/МРТ головного мозку, що підтвердили ішемічний інсульт, загальний аналіз крові, були визначені показники фібриногену, протромбінового індексу (ПТІ), D-димеру, СРБ.

Використовували статистичні методи розрахунку стандартного відхилення, непараметричної статистики.

Результати та обговорення

Різниця між наявністю ГХ, ІХС, ЦД, атеросклерозу, ожиріння в обох групах статистично не значима, $p > 0,05$.

У 12 (60 %) пацієнтів I групи було захворювання середнього ступеня тяжкості, у 8 (40 %) — тяжкий перебіг.

Вираженість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS вірогідно не відрізнялася в пацієнтів обох клінічних груп: у I групі він становив $14 \pm 0,7$ бала, у II — $10,00 \pm 1,37$ бала, що відповідало інсульту середнього ступеня тяжкості, рівень значимості $p = 0,05$. У неврологічному статусі в обох групах спостерігалися руховий та сенсорний дефіцит у поєднанні з мовленнєвими розладами, а також атаксичні порушення.

Середній рівень ПТІ в I групі становив 101 ± 6 %, у II — 83 ± 2 %, $p = 0,01$.

Рівень фібриногену в I групі становив $401,0 \pm 18,6$ мг/дл, у II групі — 250 ± 12 мг/дл, що може призводити до тимчасової гіперкоагуляції і спричинювати розвиток тромбоемболії ($p < 0,05$).

У I групі рівень D-димеру дорівнював 465 ± 8 нг/мл, у II — 175 ± 4 нг/мл ($p < 0,05$).

У пацієнтів із SARS-CoV-2 із позитивним результатом відмічалися вищі рівні СРБ (середнє значення в I групі 116 ± 5 мг/дл, у II групі — 7 ± 2 мг/дл, $p = 0,000000$) та схильність до помірної тромбоцитопенії, що виникає, імовірно, через підвищене руйнування тромбоцитів унаслідок ушкодження ендотелію судин (в I групі рівень тромбоцитів був 130 ± 5 Г/л, у II групі — $205,0 \pm 7,8$ Г/л, $p = 0,000000$), а також тенденція до помірного лейкоцитозу (в I групі показник лейкоцитів був 11 ± 3 Г/л, у II групі — $6,0 \pm 2,4$ Г/л) та лімфопенії (в I групі — $13,0 \pm 1,5$, у II групі — 22 ± 3), що може вказувати на посилення запальної реакції, однак ці показники не досягали статистичної значущості.

Лікування відрізнялося в пацієнтів обох клінічних груп. У II групі терапію проводили за стандартним протоколом ведення пацієнтів з ішемічним інсультом (наказ № 602, 2012 р.), за оновленими рекомендаціями Американської асоціації серця та Американської асоціації з вивчення інсульту 2019 р. Для лікування хворих I групи користувалися протоколом МОЗ «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» № 762.

Для поліпшення мозкової перфузії в первинно ішемізованій ділянці використовували антитромбоцитарні засоби — аспірин по $160\text{--}325$ мг/добу впродовж 5 діб із подальшим зменшенням дози до $75\text{--}100$ мг/добу. Пацієнтам із кардіоемболічним підтипом інфаркту з високим ризиком реемболії проводили ранню терапевтичну антикоагуляцію з використанням низькомолекулярного гепарину в малих або середніх дозах упродовж 7 діб із подальшим переходом на прийом нових оральних антикоагулянтів. Водночас гепаринотерапію обережно проводили після розвитку територіального інфаркту через ризик геморагічної трансформації. Артеріальний тиск у перші години та 1–2 дні підтримували на рівні $160\text{--}180$ мм рт.ст., після чого проводили планову гіпотензивну терапію: інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, блокатори Са-каналів, β -адреноблокатори, тiazидні діуретики.

Із метою вторинної профілактики ішемічного інсульту призначали статинотерапію.

Для нейтралізації вільних радикалів патогенетично обґрунтованим вважали застосування препарату з цитопротекторними та антиоксидантними властивостями едаравону (Ксаврон). Препарат призначали по 30 мг у 100 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу тривалістю 10–14 днів. Доцільність використання в лікуванні гострого мозкового інсульту та коронавірусної хвороби едаравону ґрунтується на доведених механізмах фармакологічної дії: здатності впливати на мітохондріальну проникність, блокувати сигналь-

ні шляхи початку запалення (інтерлейкіни-1, -6, -18), здатності працювати в синергізмі з водорозчинними антиоксидантами (у цитоплазмі), цілеспрямовано взаємодіяти з пероксильними радикалами. Завдяки своїй амфільності він поглинає як жиро-, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалові електрон; пригнічує окиснення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримує цей ланцюжок. Протизапальні властивості едаравону обумовлені пригніченням каскаду «цитокінового шторму», що відіграє важливу роль у патогенезі тяжких форм COVID-19 і розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому [27]. Едаравон має численні плейотропні властивості (протизапальні, імуномодуючі, антицитокінові, антиапоптогенні, антинекротичні, антифіброзні, мембраностабілізуючі, протекторні щодо легенів) [28].

Едаравон легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр на відміну від інших акцепторів вільних радикалів, що обумовлює його виражений лікувальний ефект [29].

На момент виписки або переведення в неврологічне відділення практично в усіх пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу спостерігався істотний регрес неврологічного дефіциту: зменшення мовленнєвих та рухових розладів. На 14-ту добу відзначали вірогідне зниження неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS: у I групі — $4,00 \pm 0,33$ бала, у II — $8,00 \pm 1,05$ бала, $p < 0,05$.

Розподіл пацієнтів з урахуванням показника інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна був таким: у I групі в 5 (25 %) обстежених неврологічні порушення не виявлені (0 балів); у 12 (60 %) — відсутність суттєвих порушень або легке порушення життєдіяльності (1–2 бали); у 3 (15 %) хворих зберігалось помірне порушення життєдіяльності, обмеження рухових функцій, у II групі у 20 хворих зберігалось помірне порушення життєдіяльності.

Отримані дані свідчать, що застосування комплексної цитопротективної терапії в пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу та COVID-19 на додаток до традиційної схеми лікування допомагає значно зменшити неврологічний дефіцит, підвищити функціональну незалежність.

Висновки

1. Отримані дані свідчать, що для SARS-CoV-2-позитивних пацієнтів з ішемічним інсультом порівняно із SARS-CoV-2-негативними пацієнтами з ішемічним інсультом характерна наявність коагулопатії, про що свідчать вірогідно вищі рівні фібриногену, ПТІ, D-димеру та помірна тромбоцитопенія, а також вірогідно вищі рівні СРБ, що вказує на наявність гострого запального процесу, який спричиняє розвиток тромботворення. Аналіз подібних клінічних випадків є необхідним для того, щоб клініцисти могли звернути увагу на можливе виникнення тромботичних ускладнень, а

також лікарі повинні проявляти пильність щодо появи симптомів та ознак гострого ішемічного інсульту в пацієнтів із COVID-19.

2. На підставі отриманих результатів дослідження можна стверджувати, що в пацієнтів із коронавірусною хворобою необхідно проводити антикоагулянтну терапію (застосування низькомолекулярного гепарину) та контролювати ПТІ, рівні фібриногену, D-димеру, кількість тромбоцитів.

3. Установлена висока терапевтична ефективність препарату едаравон у лікуванні гострого ішемічного інсульту на фоні COVID-19, що було доведено вірогідно більш вираженим зменшенням неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS та більш сприятливою оцінкою функціонального стану за шкалою Ренкіна.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 727-733.
- Coronavirus: COVID-19. 18 November 2020. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E. et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J. Thromb. Haemost.* 2020. doi: 10.1111/jth.1482.
- Iba T., Levy J.H., Levi M. et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit. Care Med.* 2020. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458.
- Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *BioRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985.
- Goshua G. et al. Endotheliopathy is essential in COVID-19 associated coagulopathy. *EHA Congress. Abstract LB2605.*
- Machado C., Gutierrez J. Anosmia and Ageusia as Initial or Unique Symptoms after SARS-CoV-2 Virus. *Preprints.* Posted: 16 April 2020. DOI: 10.20944/preprints202004.0272.v1.
- Keyhan S., Fallahi R., Cheshmi B. Dysosmia and dysgeusia due the novel 2019 novel Coronavirus: a hypothesis that needs further investigation. *Maxillofacial Plastic and Resonstructive Surgery.* 2020. 42.
- Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology.* Published online: Mar 31, 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
- Li Y., Wang M., Zhou Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. March 13, 2020. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3550025
- Umapathi T., Kor A.C., Venketasubramanian N. et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J. Neurol.* 2004. 251. 1227-1231.
- Glatter R. Why Is COVID-19 Coronavirus Causing Strokes In Young And Middle-Aged People. Apr 27, 2020. <https://www.forbes.com/sites/robertglatter/2020/04/27/why-is-covid-19-coronavirus-causing-strokes-in-young-and-middle-aged-people/>
- Rahma Beyrouti et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2020. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323586. <https://jnnp.bmj.com/content/early/2020/04/30/jnnp-2020-323586>
- Young K. COVID-19: Stroke in Young Adults/New Presentation in Kids/ACS Admissions. *The New England Journal of Medicine.* 2020, April 28.
- Ning Tang et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Klok F.A., Kruij M., van der Meer N.J.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb. Res.* 2020. 191. 148-150.
- Pinna P., Grewal P., Hall J.P. et al. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J. Neurol. Sci.* 2020. 415. 116969.
- Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020. 77. 1-9.
- Ömer Karadaş, Bilgin Öztürk, Ali Rıza Sonkaya. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol. Sci.* 2020. 41. 1991-1995.
- Fan S., Xiao M., Han F. et al. Neurological manifestations in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study. *Front. Neurol.* 2020. 11. 806. 21. Markus H.S. and Brainin M. COVID-19 and stroke — a global World Stroke Organization perspective. *Int. J. Stroke.* 2020. 15. 361-364.
- Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischemic stroke associated with COVID-19. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. 91. 889-891.
- Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020 May. 18(5). 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
- Садое'як І.Д., Микучак І.В. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», Наказ МОЗ України № 2116, від 17 вересня 2020 року. 6-22.
- Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. *J. Thromb. Haemost.* doi: 10.1111/jth.12155.
- Lahiri D., Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus.* 2020. 12(4). e7889. doi: 10.7759/cureus.7889.
- Watanabe K. et al. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2018 Jan. 62 (1). 20-38.
- Pradhan B., Pradhan G., Pradhan D. Edaravone: A Free Radical Scavenger with Multiple Pleotropic Actions can be a Potential Game Changer Agent in Prevention and Alleviation of COVID-19 — Induced Cytokine Storm. *Journal of Medical Science And Clinical Research.* 2020. 8 (7). 227-236.
- Toth A.E., Walter F.R., Bocsik A. et al. Edaravone Protects against Methylglyoxal-Induced Barrier Damage in Human Brain Endothelial Cells. *PLoS ONE.* 2014. 9(7). e100152.

Отримано/Received 13.02.2021

Рецензовано/Revised 23.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021 ■

H.S. Trepet¹, L.M. Trepet², Ya.A. Havryliuk¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²MNPE "Oleksandrivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

Ischemic stroke as a consequence of coagulopathy in coronavirus disease

Abstract. Objective: to compare the state of the coagulation system in patients with ischemic stroke and coronavirus disease in those with ischemic stroke without coronavirus disease. **Materials and methods.** We examined 40 patients in the acute period of cerebral ischemic stroke, aged from 69 to 87 years (average age of 77.30 ± 2.08 years). They were divided into two groups: group I — SARS-CoV-2-positive, group II — SARS-CoV-2-negative. Group I consisted of 20 individuals (9 women and 11 men) aged 69 to 84 years (average age of 76.9 ± 3.0 years). Group II included 20 patients (10 women and 10 men) aged 72 to 87 years (average age of 78.5 ± 2.5 years). **Results.** Twelve (60 %) patients of group I had a moderate disease severity, 8 (40 %) — severe. The severity of neurologic deficits on the National Institutes of Health Stroke Scale did not differ significantly in patients of both clinical groups: in group I it was 14.0 ± 0.7 points, in group II — 10.00 ± 1.37 points, which corresponded to moderate stroke, the significance level $p = 0.05$. In the neurological status, motor and sensory

deficits were observed in both groups in combination with speech disorders and ataxia. The average level of prothrombin index in group I was 101 ± 6 %, in II — 83 ± 2 %, $p = 0.01$. The level of fibrinogen in group I was 401.0 ± 18.6 mg/dl, in group II — 250 ± 12 mg/dl, which can lead to temporary hypercoagulation and the development of thromboembolism ($p < 0.05$). In group I, the level of D-dimer was 465 ± 8 ng/ml, in group II — 175 ± 4 ng/ml ($p < 0.05$). **Conclusions.** The data suggest that SARS-CoV-2-positive patients with ischemic stroke compared to SARS-CoV-2-negative ones with ischemic stroke are characterized by the presence of coagulopathy, as evidenced by significantly higher levels of fibrinogen, prothrombin index, D-dimer and moderate thrombocytopenia, as well as significantly higher levels of C-reactive protein that indicates the presence of an acute inflammatory process, which also causes thrombosis.

Keywords: ischemic stroke; coronavirus disease; D-dimer; neurologic deficit; C-reactive protein

Трепет Г.С.¹, Трепет Л.М.², Гаврилюк Я.А.¹

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²КНП «Александровская клиническая больница г. Киева», г. Киев, Украина

Ишемический инсульт как следствие коагулопатии при коронавирусной болезни

Резюме. Цель: сравнить состояние свертывающей системы крови у пациентов с ишемическим инсультом и коронавирусной болезнью и у пациентов с ишемическим инсультом без коронавирусной болезни. **Материалы и методы.** Обследованы 40 больных в остром периоде мозгового ишемического инсульта в возрасте от 69 до 87 лет (средний возраст — $77,30 \pm 2,08$ года). Пациенты были разделены на две группы: I группа — SARS-CoV-2-положительные, II группа — SARS-CoV-2-отрицательные. I группу составили 20 больных (9 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 69 до 84 лет (средний возраст — $76,9 \pm 3,0$ года). Во II группу вошли 20 больных (10 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 72 до 87 лет (средний возраст — $78,5 \pm 2,5$ года). **Результаты.** У 12 (60 %) пациентов I группы было заболевание средней степени тяжести, у 8 (40 %) — отмечено тяжелое течение. Выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS достоверно не отличалась у пациентов обеих клинических групп: в I группе он составил $14,0 \pm 0,7$ балла, во II группе — $10,00 \pm 1,37$ балла, что соответствовало инсульту средней степени тяжести, уровень значимости $p = 0,05$. В неврологическом статусе в обеих группах наблюдались двигательный и сенсорный дефицит

в сочетании с речевыми расстройствами и атаксические нарушения. Средний уровень протромбинового индекса (ПТИ) в I группе составил 101 ± 6 %, во II — 83 ± 2 %, $p = 0,01$. Уровень фибриногена в I группе составил $401,0 \pm 18,6$ мг/дл, во II группе — 250 ± 12 мг/дл, что может приводить к временной гиперкоагуляции и способствовать развитию тромбоза ($p < 0,05$). В первой группе уровень D-димера равен 465 ± 8 нг/мл, во второй — 175 ± 4 нг/мл ($p < 0,05$). **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют, что для SARS-CoV-2-положительных пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с SARS-CoV-2-негативными пациентами с ишемическим инсультом характерно наличие коагулопатии, о чем свидетельствуют достоверно более высокие уровни фибриногена, ПТИ, D-димера и умеренная тромбоцитопения, а также достоверно более высокие уровни C-реактивного белка, что указывает на наличие острого воспалительного процесса, который также вызывает тромбообразование.

Ключевые слова: ишемический инсульт; коронавирусная болезнь; D-димер; неврологический дефицит; C-реактивный белок

Мама
заговорить?

Бабуся
пiде на
гойдалки?



Дiзнайтесь бiльше
про ефективне
лiкування

КСАВРОН

едаравон 30 мг



ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА

СКЛАД: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.** Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (ОН), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або кроволиві у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекисне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку. На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Тяжка форма ниркової недостатності. Пiперутливiсть до складових препаратy. **УПАКОВКА.** По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упакoвцi, по 1 чарунковій упакoвцi у пацiці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упакoвцi, по 2 чарункові упакoвки у пацiці з картону. Категорія вiдпуску. За рецептом. РП МОЗ України: УА/16780/01/01 по 21.06.2023
Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.
У зображенні використано фотографії акторів.

 ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua



ПОКРАЩУЄ РОБОТУ МОЗКУ

стимулює пам'ять і навчання,
підвищує фізичну працездатність¹



ЗАСПОКОЮЄ

усуває психоемоційне
напруження,
тривожність, страх¹



Біфрен® – ПРАЦЮЙ СПОКІЙНО ТА ЕФЕКТИВНО

Тривожно-невротичні стани, хронічна втома²:
1–2 капс. 3 раз/день 2–3 тижні¹

Запаморочення³:
1 капс. 3 раз/день 12 днів¹

1. Інструкція із застосування ЛЗ Біфрен, Р.П. № UA/12087/01/01.

2. В якості клінічного прояву астеничного розладу.
3. Запаморочення при дисфункціях вестибулярного апарату судинного та травматичного генезу.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату БІФРЕН.

Склад. Діюча речовина: фенібут. 1 капсула містить фенібуту 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори та ноотропні засоби. Код АТС N06B X. **Фармакологічні властивості.** Біфрен® є похідним γ-аміномасляної кислоти та фенілетиламіну. Домінуючою є його антигіпоксична та антиамнестична дія. Має транквілізуючі властивості, стимулює пам'ять і навчання, підвищує фізичну працездатність; усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх і поліпшує сон; подовжує та посилює дію снодійних, наркотичних, нейролептичних і протисудомних

засобів. **Показання.** Астеничні та тривожно-невротичні стани (емоційна лабільність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги), неспокій, страх, тривожність, невроз нав'язливих станів; у дітей – заїкання, енурез, тики; у людей літнього віку – безсоння, нічний неспокій. Профілактика стресових станів, перед операціями або болючими діагностичними дослідженнями. Як допоміжний засіб під час лікування абстинентного синдрому при алкоголізмі. Призначати також при хворобі Мен'єра, запамороченнях, пов'язаних із дисфункцією вестибулярного апарату, для профілактики захитування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гостра ниркова недостатність. Дитячий вік до 11 років. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зменшенні дози вираженість побічної дії зменшується). З боку шлунково-кишкового тракту: нудота

(на початку лікування), блювання, діарея, біль в епігастральній ділянці. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ТОВ «Фарма Старт». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції до лікарського засобу. Р.П. № UA/12087/01/01
UA-BIFR-PUB-092020-025

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

УДК 616.89-008.441.1-07-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229892>

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В.
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,
м. Київ, Україна

Тривожно-невротичні розлади в дитячому віці: класифікація, діагностика й можливості терапії

Резюме. У даній роботі розглядаються патогенез і причини зростання поширеності тривожних розладів і невротичних станів у дітей, підходи до менеджменту пацієнтів, роль фармакологічних і нефармакологічних методів корекції таких розладів. Особливу увагу приділено визначенню й діагностиці окремих нозологічних форм тривожних розладів у дітей. Також наведені результати власного клінічного спостереження дітей з неврозподібними станами, тривожними розладами й порушеннями сну й використання сучасної фармакотерапії в корекції цих порушень.

Ключові слова: тривожний розлад і невротичний стан; обсесивно-компульсивний розлад; конверсійний розлад; соціальна фобія; панічний розлад; заїкання; синаптична пластичність; фенібут; шкала PAS

Вступ

Протягом останніх десятиліть значну увагу наукової спільноти привертають стрімко зростаючі в дитячій популяції тривожні розлади й невротичні стани [1]. Дана патологія вийшла на провідне місце у 2020 році через підвищений рівень стресу в суспільстві, що розвинувся у зв'язку з глобальною пандемією інфекції, викликаной коронавірусом, — COVID-19, і значною кількістю спровокованих нею суспільних обмежень. Оскільки діти є однією з найбільш вразливих до дії стресових факторів верств населення, такі явища, як вимушена тривала ізоляція під час локдауну, перехід на дистанційне навчання, дистанційна робота батьків, вимушене носіння захисних масок і дотримання соціальної ізоляції в громадських місцях, страх захворіти на коронавірусну інфекцію і страх хвороби близьких, стали провідними чинниками формування низки тривожних і невротичних розладів у дітей [2, 3].

Якщо порівняно нещодавно ці стани вважалися малопоширеними й порівняно легкими в дитячому віці, то на сьогодні їх небезпека і вплив на якість життя дітей і їх родин виявилися недооціненими. На даний час тривожні й невротичні розлади залишаються однією з найменш

вивчених і найбільш складних проблем сучасної дитячої неврології, що обумовлено як зростанням їх поширеності в усіх країнах світу, складністю диференціальної діагностики, так і неоднозначністю стратегій лікування.

Тривога є емоційним станом, що супроводжується очікуванням небезпечної або негативної події. Тому при безсіді з тривожною дитиною важливо переконатися в тому, що її емоційний стан і поведінка пов'язані з очікуванням якоїсь загрози. Наприклад, дитина може відмовлятися виходити на вулицю або ходити до школи, що може бути пов'язане зі страхом зараження інфекційною хворобою. У даному випадку стан дитини обумовлений неадекватним сприйняттям конкретної загрози. При тривожних розладах буде спостерігатися постійне передчуття загрози, що може набувати форм неспокою, нав'язливих роздумів, тривожного уникнення певних ситуацій або негативних думок. Крім емоційних і поведінкових симптомів, тривожні діти часто скаржаться на цілу низку фізичних проявів, які є наслідком підвищеного збудження вегетативної нервової системи: головний біль, болі в животі, нудоту, блювання, діарею, запори, м'язові болі й спазми. Характерними є порушення нічного сну у вигляді труднощів із засинанням або частих пробуджень (інсомнії), жахливі

сновидіння, парасомнії (сноходіння, сноговоріння, нічні терори), рухові розлади під час сну [4–6].

У рамках тривожних розладів у дітей можна виділити декілька окремих нозологічних форм [4]:

— тривожний розлад, викликаний страхом перед розлукою, — страх або неспокій з приводу того, що з людиною, до якої дитина прив'язана, станеться щось погане;

— генералізований тривожний розлад — схильність до неспокою через широкий діапазон страхів, що станеться щось негативне;

— соціальна фобія — страх та уникання соціальних контактів через очікувану негативну оцінку оточуючих;

— специфічні фобії — страхи щодо тварин, комах, темряви, клоунів, голосних звуків (грози), чужих людей, злодіїв, крові, шприців, ін'єкцій тощо;

— панічний розлад — страх раптових панічних атак, що супроводжуються соматичними симптомами (нестача повітря, серцебиття, пітливість) і страхом смерті або втрати свідомості;

— агорафобія — страх та уникання ситуацій і місць, з яких неможливо швидко вибратися (натопт, громадські заклади й транспорт, кінотеатри тощо).

Справжній панічний розлад та агорафобія рідко зустрічаються в дітей дошкільного й молодшого шкільного віку й характерні переважно для підлітків [4].

Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) є одним з найбільш частих у спектрі неврологічних захворювань у дітей і підлітків. За різними даними, його поширеність становить 1–4 % усієї популяції [7]. У даний час ОКР визначається Діагностичним і статистичним керівництвом психічних розладів Американської психіатричної асоціації 5-го видання (DSM-5) як стан, що проявляється нав'язливими ірраціональними думками, потягами чи ідеями (обсеїї) в поєднанні з нав'язливою поведінкою, ритуалами (компульсії), які дитина змушена повторювати з метою зменшення тривоги. Зазначені симптоми обов'язково мають негативний вплив на якість життя й часто поєднуються з іншими нервово-психічними розладами [8]. Психологічні переживання при цьому сфокусовані на очікуванні певної загрози чи небезпеки (наприклад, зараження інфекційною хворобою), а ритуальна поведінка дозволяє сконцентруватися на відчутті запобігання цій загрози або її відвернення (наприклад, миття рук, обробка речей антисептиком) [9].

Інші симптоми ОКР можуть включати імпульсивність, епізоди люті, агресивну поведінку й нав'язливі звички, пов'язані з вживанням їжі при розладах харчування. Часто виникають різноманітні страхи, що стосуються гігієни, забруднення, чистоти, дотримання одноманітності в розміщенні побутових речей у певному порядку, ритуали при вдяганні й виконанні повсякденних справ [4, 8, 9].

ОКР — це хронічний стан, який вражає людей з раннього дитинства і до дорослого віку й має властивості спектра розладів, до яких належать як певні обсесивно-компульсивні риси, так і явний ОКР. ОКР часто залишається недіагностованим тривалий час, і нерідко діти нашкоджуються на нерозуміння їх патологічної поведінки з боку батьків, членів родини й однолітків [10].

З тривогою у дітей пов'язана ціла низка властивостей темпераменту, у тому числі: поведінкова загальмованість,

замкнутість, сором'язливість і боязливість. У дітей з вираженою загальмованістю в ранньому віці в подальшому відзначається високий ризик виникнення тривожних розладів [11].

До найбільш частих ознак загальмованості у віці 2–5 років належать [4]:

— занурення в себе в нових ситуаціях;

— нерішучість при встановленні контактів з новими людьми або однолітками;

— непривітність;

— труднощі з сепарацією від об'єкта прив'язаності;

— мовчазність;

— уникнення зорового контакту, погляд у сторону;

— небажання досліджувати нові ситуації.

Стиль виховання тривожних дітей зазвичай характеризується надмірною опікою, нав'язливістю з боку батьків, рідше — негативізмом. На думку дослідників, загальмовані діти здатні провокувати своїх батьків на гіперопіку, що, у свою чергу, викликає в дітей надмірну тривогу. Висловлювалися припущення, що тривожні батьки підвищують ризик тривоги у своїх дітей шляхом моделювання своїх власних страхів і стратегій вирішення проблем [4].

Одним із специфічних стресових факторів, що можуть відігравати значну роль у розвитку невротичних станів, є булінг (цькування) й глузування. Тривожні діти частіше піддаються знущанням і глузуванню з боку однолітків, ними часто нехтують, і вони рідше приймаються в колектив однолітками. У даному випадку також складно встановити напрям причинно-наслідкового зв'язку, але існує висока ймовірність, що тривожні діти більш часто піддаються цькуванню з боку однолітків [12].

Розлади адаптації формуються, коли психогенний чинник має підгострий, але пролонгований характер (зміна місця проживання, садочка, школи, розлучення батьків тощо). У клінічній структурі переважає депресивний синдром на астенічному фоні. Зниження настрою, емоційна лабільність, туга й плаксивість, як правило, нетривалі й неглибокі, слабо виражені соматовегетативні симптоми. На відміну від тяжкої ендогенної депресії стан дітей погіршується у вечірні години. Характерними є дифузні іпохондричні й астенічні скарги, сльозливість, порушення сну із частим прокиданням. У ці проміжки з'являється тривога, виникають серцебиття, страхи, побоювання за своє життя або суїцидальні думки з тенденцією до самошкодуючої поведінки [13].

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) являє собою сукупність симптомів, таких як підвищене збудження (нервозність), нав'язливі думки й флешбеки (наприклад, відчуття напруги при нагадуванні про травму), відчуженість (наприклад, неможливість згадати важливі аспекти психотравмуючої події, апатія і втрата інтересу до життя), реакції уникнення, що виникли після важкої (такої, що загрожувала життю) події [14, 13]. Незважаючи на те, що багато дітей в нашій державі переживали небезпечні для життя події, зокрема пов'язані з бойовими діями на Донбасі, ПТСР у дітей діагностується відносно рідко.

Дисоціативний (конверсійний) розлад є найтяжчою реакцією на гостру психотравмуючу подію. У клінічній картині виділяють три головні симптомокомплекси: ру-

хові, сенсорні й вегетативні порушення. Рухові розлади представлені гіперкінезією або акінезією. Гіперкінези бувають різноманітними: грубий ритмічний тремор голови й кінцівок, тики, хореєформні посіпування, блефароспазм, глосолабільний спазм тощо. Акінезії спостерігаються у вигляді істеричного парезу й паралічу. Їх перебіг відбувається за типом моно-, парапарезу, рідко — геміпарезу й плегії. Вони можуть імітувати центральні спастичні й периферичні м'язові паралічі. Класичними є порушення ходи — абазія або неможливість стояти — астазія. При цьому тонус м'язів, сила й об'єм рухів у кінцівках зберігаються в положенні лежачи. Відносно рідко спостерігаються втрата голосу — афонія, параліч язика, м'язів ший, кінцівок, істеричні контрактури. Локалізація істеричних паралічів не збігається з топографією нервів; не буває патологічних рефлексів. Одним з характерних істеричних проявів є напади занепокоєння. Хворий кидається, кричить, благає про допомогу, іноді намагається бігти без будь-якої мети. У рідкісних випадках у відповідь на раптові й сильні психотравмуючі дії настає так званий емоційний параліч: тривала апатія з байдужим ставленням до загрозової ситуації та індіферентна реєстрація того, що відбувається навколо [13].

Особливою формою конверсійного розладу є так званий синдром Мюнхгаузена (імітуючий розлад), що належить до межової психічної патології, являючи собою одну з форм розладу особистості і її поведінки, коли індивід звертається до лікаря з приводу соматичних симптомів — або уявних, або викликаних навмисно, і стверджує, що вони є ознаками реального патологічного стану. Однак суть полягає не в тому, щоб отримати матеріальну вигоду. Основною метою життя таких пацієнтів є госпіталізація, причому процес лікування й перебування в лікарні для них важливіший, ніж результат. Відзначено, що подібні стани можуть виникати після реального соматичного захворювання, втрати близької людини, унаслідок самотності. Таким особистостям властиві порушення самооцінки, управління собою, у них сильна потреба в залежності, а при серйозному розчаруванні можливий відхід у світ фантазій [15].

Заїкання, що також має назву логоневрозу або розладу плавності мовлення дитячого віку, — це порушення мовлення, при якому дитина може повторювати або подовжувати слово, склад, приголосний або голосний звук. Діти, які заїкаються, знають, що хочуть сказати, але не можуть швидко й плавно це зробити. Під час розмови можуть з'являтися паузи, коли дитина доходить до проблемного слова або звука [16].

Заїкання в дітей раннього віку буває нормальним етапом розвитку мовлення, коли мовленнєві навички недостатньо розвинені, щоб встигати за тим, що дитина хоче сказати. Від заїкання страждають приблизно 5 % дітей, більшість з яких переростають це порушення, і 1 % дорослих. Іноді заїкання стає хронічним і зберігається в старшому віці. Тоді це може впливати на самооцінку й спілкування з оточуючими.

Середі великих людей, які заїкалися, були Мойсей, Демосфен, Льюїс Керролл, Сомерсет Моєм, Вінстон Черчілль, Георг VI, Брюс Вільс, актриса Емілі Блант.

Симптоми заїкання можуть включати:

- труднощі з початком слова, фрази або речення;
- подовження слів або звуків у слові;
- повторення слів або звуків у слові;
- паузи при вимові слів (розірвані слова) або речень;
- вставляння додаткових слів, таких як «м-м-м», при переході до наступного слова;
- напруження або гримаси перед вимовою слова;
- тривога перед спілкуванням;
- проблеми зі спілкуванням.

Заїкання може супроводжуватися:

- кліпанням очима;
- тремором губ або щелепи;
- тиками м'язів обличчя;
- посмикуванням головою;
- стисканням кулаків.

Заїкання може посилюватися, коли дитина збуджена, втомлена або перебуває в стані стресу або коли вона почуває себе ніяково, поспішає або знаходиться під впливом соціального тиску. Такі ситуації, як відповідь на уроці або спілкування з незнайомими людьми, можуть бути особливо стресовими для дітей із заїканням. Зазвичай заїкання минає, коли діти розмовляють самі із собою, співають або спілкуються в спокійних умовах.

Раніше розвиток заїкання помилково пов'язували з дефектами мовлення й голосового апарату, тривогою, психічною травмою, «переляком» або дефектами виховання. Протягом останніх двох десятиліть дослідження показали, що основні причини заїкання пов'язані з порушеннями нейромедіаторних систем і рецепторів у мозку.

Основні дослідження сконцентровані на вивченні ролі дофаміну — нейромедіатора, що регулює емоції і точні рухи, необхідні для розбірливого мовлення. Оскільки високі рівні дофаміну в мозку пов'язані з появою заїкання, ліки, що повинні лікувати це порушення, націлені на рецептори дофаміну. Відомо, що люди з певною версією гена рецептора D2, який збільшує активність дофаміну, з більшою імовірністю страждають від заїкання [17].

Стандартне МРТ-обстеження зазвичай не виявляє змін у мозку дітей із заїканням. Припускають, що порушення лежать на рівні зв'язків між різними частинами мозку. Наприклад, у лівій півкулі мозку люди, які заїкаються, часто мають більш слабкі зв'язки між центрами слуху й експресивного мовлення (Брока). Також виявлені структурні відмінності в мозолистому тілі, що вказує на порушення міжпівкульної взаємодії [16, 17].

Ці дані вказують на те, що заїкання може бути результатом невеликих затримок у комунікації між частинами мозку. Процес мовлення особливо страждає від таких затримок, тому що його потрібно координувати з блискавичною швидкістю. У дітей, які припиняють заїкатися, зв'язки між ділянками слуху й мовленнєвими рухами із часом посилюються. Але цього не відбувається з дітьми, які продовжують заїкатися.

Також виявлений зв'язок між заїканням і роботою складних нейронних мереж. У мозку є так звана мережа пасивного режиму роботи мозку (default mode network) —

це кілька взаємодіючих ділянок головного мозку, активних у стані, коли людина не зайнята виконанням будь-якого завдання. При заїканні ця мережа починає втручатися в роботу мереж, відповідальних за увагу й точні рухи, і тим самим уповільнює мовлення.

Ці зміни в розвитку й структурі мозку можуть бути генетично детермінованими. Згідно з даними статистики, у чоловіків із заїканням імовірність появи сина з мовленнєвими порушеннями становить 22 %, тоді як для жінок така ймовірність становить 36 %. Мутації в чотирьох генах — GNPTAB, GNPTG і NAGPA і AP4E1 — лежать в основі кожного п'ятого випадку заїкання [18].

GNPTAB, GNPTG і NAGPA є генами, відповідальними за правильну роботу лізосом — структур, що виконують функцію внутрішньоклітинного перетравлювання великих молекул. В осіб з мутаціями цих генів відзначається зменшення кількості астроцитів у мозолистому тілі. Обмеження кількості астроцитів незначно уповільнює комунікацію між півкулями мозку, що помітно не тільки щодо мовлення, але й щодо розвитку моторики.

Поглиблене медичне обстеження показане у випадках, якщо заїкання:

- триває понад 6 міс.;
- поєднується з іншими порушеннями мовлення, поведінки, загальної моторики або тиками;
- посилюється зі зростанням дитини;
- супроводжується м'язовими спазмами обличчя;
- впливає на навчання або спілкування в школі;
- викликає тривогу, страх і уникнення спілкування.

Лікування заїкання має бути комплексним і передбачає логопедичну корекцію, когнітивно-поведінкову психотерапію і, у тяжких випадках, медикаментозну терапію або застосування електронних пристроїв для покращання швидкості мовлення. Зокрема, розроблений препарат екопіпам, який вибірково блокує дію дофаміну на рецепторах D1, не зачіпаючи рецептори D2, отже, викликаючи менше побічних ефектів, ніж антипсихотичні препарати, такі як оланзапін або рисперидон [17].

В основі розвитку тривожних, невротичних і тикозних розладів у дітей лежать порушення синаптичної пластичності, що викликаються дисбалансом збудження й гальмування в незрілому мозку, який розвивається. Відомо, що зміни в гальмівній трансмісії впливають на пізнавальні процеси й навчання, порушуючи їх нормальний розвиток. Для нормального функціонування мозку важливе значення має баланс між збудливими й гальмівними нейромедіаторами. Порушення співвідношення між гальмуючим нейротрансмітером — гамма-аміномасляною кислотою (ГАМК) і збуджуючими — глутаматом і аспартатом є одним з механізмів розвитку тривожних розладів. Пригнічення ГАМКергічних синапсів призводить до порушення контролю ГАМК над іонно-електролітною рівновагою з подальшим формуванням стійкого синаптичного потенціалу деполаризації. Формування стійкої деполаризації призводить до наростання процесу збудження нейронів. Порушення балансу між системами збудження й гальмування, зокрема у вигляді зменшення концентрації ГАМК, призводить до

розвитку серйозних патологічних зрушень у центральній нервовій системі (ЦНС) [19, 20].

Тому одним з кардинальних напрямків лікування тривожно-невротичних розладів у дітей є застосування ГАМКергічних препаратів, що сприяють відновленню балансу в системі збудження-гальмування в ЦНС і нормалізації концентрації ГАМК [20–22].

Лікування невротичних і тривожних розладів у дітей передбачає в більшості випадків поєднання психотерапії і психоосвіти родини з призначенням фармакологічної терапії. Альтернативою антидепресантам із групи селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну в амбулаторній практиці є призначення препаратів ГАМКергічної дії, що потенціюють дію ГАМК у мозку й нормалізують баланс нейромедіаторів. Як відомо, ГАМК у чистому вигляді не розчиняється у жирах, що знижує її надходження до мозку. Для кращого проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр, а відповідно, для кращого проникнення в речовину мозку необхідно було приєднати до молекули ГАМК розчинний у жирах радикал.

Таку формулу ГАМК має молекула фенібут, що являє собою бета-феніл-гамма-аміномасляну кислоту. Ця сполука полегшує передачу імпульсів у ЦНС шляхом безпосереднього впливу на ГАМКергічні рецептори й використовується як антигіпоксанти та антиамнестичний засіб; має властивості денного транквілізатора, зменшує вираженість когнітивних розладів, тривоги, страху, нормалізує сон, покращує фізичну й розумову діяльність, має властивості потенціювати дію антиконвульсантів.

З огляду на широту спектру клінічної дії, а також високу безпечність фенібуту у багатьох випадках є засобом вибору в дитячій психоневрології. Препарат застосовують при логоневрозах, тиках функціонального й органічного походження в дітей, тривожних та астенічних станах при неврозах і психопатіях, порушеннях сну, розладах поведінки у дітей з РАС.

Метою дослідження було визначення ефективності молекули фенібуту (бета-феніл-гамма-аміномасляна кислота) у капсулах по 250 мг щодо зменшення вираженості клінічних проявів у дітей з неврозоподібними станами, тривожними розладами й порушеннями сну.

Матеріали та методи

Під час дослідження було обстежено 35 дітей віком від 6 до 12 років. Серед них були 21 хлопчик і 14 дівчат, які перебували на обстеженні й лікуванні у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Усім дітям було встановлено діагноз неврозоподібного стану на підставі клінічного огляду й консультації психолога, результатів шкали SCAS (Spence Children's Anxiety Scale), що застосовується для діагностики дитячої тривожності.

Дослідження проводилося згідно з принципами біоетики й деонтології і було узгоджене з локальною етичною комісією.

Усім дітям було проведено комплексне обстеження, яке включало збір анамнезу з уточненням особливостей перебігу пре- і перинатального періоду, клініко-невроло-

Таблиця 1. Результати лікування обстежених дітей, Mean (SD)

| Субшкала | До лікування | | Після лікування | |
|------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| | Основна група (n = 20) | Група порівняння (n = 15) | Основна група (n = 20) | Група порівняння (n = 15) |
| Генералізована тривога | 4,24 (1,25) | 4,26 (1,24) | 2,04 (2,51) | 3,15 (2,57) |
| Соціальна тривожність | 5,27 (1,65) | 5,42 (1,47) | 2,29 (4,02) | 4,66 (3,74) |
| Обсесивно-компульсивний розлад | 3,03 (1,74) | 3,28 (1,15) | 1,09 (1,75) | 2,83 (2,08) |
| Страх перед тілесними ушкодженнями | 4,46 (1,26) | 4,54 (1,81) | 3,92 (4,60) | 3,51 (4,37) |
| Сепараційна тривога | 4,77 (1,17) | 4,12 (1,48) | 2,29 (2,58) | 3,73 (2,85) |
| Загальний бал | 26,27 (7,87) | 25,12 (8,79) | 15,65 (11,94) | 20,28 (11,83) |

гічне обстеження, оцінювання за шкалою тривожності для дітей дошкільного віку PAS (The Preschool Anxiety Scale), електроенцефалографію.

Усі діти були розділені на 2 групи залежно від методу лікування, що застосовувався. Дітям 1-ї групи (20 дітей) призначався фенібут у капсулах у дозі 250 мг 1 раз на день протягом 1 місяця в поєднанні з когнітивно-поведінковою психотерапією (10 сеансів). Групу порівняння становили 15 дітей, які отримували лише когнітивно-поведінкову психотерапію.

Результати лікування оцінювалися за допомогою шкали тривожності PAS після закінчення курсу лікування. Шкала PAS складається з 28 тверджень, кожне з яких вимагає від батьків відповіді про те, наскільки ситуація, описана в ньому, справедлива для їх дитини. Те, як часто вони стикаються з подібними ситуаціями, батьки оцінюють за 5-бальною шкалою в діапазоні від 0 (немає, ніколи не буває) до 4 балів (так, майже завжди). За підсумками оцінки батьками 28 тверджень підраховується загальний бал, що відображає ступінь тривожності дитини в цілому, а також бали за 5 субшкалами, кожна з яких репрезентує конкретний аспект тривожності: генералізована тривога, соціальна тривожність, обсесивно-компульсивний розлад, страх перед тілесними ушкодженнями і сепараційна тривога.

Результати

Для оцінки ефективності лікування використовувалася шкала тривожності для дітей дошкільного віку PAS (The Preschool Anxiety Scale), що складається з 5 субшкал:

- 1) генералізована тривога;
- 2) соціальна тривожність;
- 3) обсесивно-компульсивний розлад;
- 4) страх перед тілесними ушкодженнями;
- 5) сепараційна тривога.

Оцінювання проводилося двічі — до початку лікування та після.

Клінічні результати проведеного лікування наведені в табл. 1.

У табл. 1 наочно подані середні показники балів за окремими субшкалами.

Помітно, що суттєвих відмінностей за окремими субшкалами тривожності й за загальним балом між

основною групою і групою спостереження в середніх показниках до початку лікування не відмічалось. У дітей основної групи, які отримували фенібут протягом 1 місяця в поєднанні з психотерапією, відмічалось зниження загального рівня тривожності після курсу лікування на 40,4 %. У той же час у групі порівняння, у якій діти отримували лише психотерапію, загальний рівень тривожності знизився на 19,3 %. У дітей першої групи ми відмічали виражене зменшення тривоги, дратівливості, емоційної лабільності, гіперактивності й стереотипної поведінки, нормалізацію засинання й нічного сну. Також у дітей даної групи відмічалось покращення мовлення й комунікативних функцій, збільшення інтересу до занять, покращення пам'яті й концентрації уваги, мовних і когнітивних функцій.

Висновки

Призначення препарату ГАМКергічної дії фенібут (бета-феніл-гамма-аміномасляна кислота) у капсулах по 250 мг у дітей з тривожними й невротичними станами призводить до покращення якості життя завдяки швидкій нормалізації емоційної і поведінкової сфери. Дітям з переважанням у симптомокомплексі тривоги, дратівливості, гіперактивності, стереотипної поведінки, порушень нічного сну рекомендоване застосування фенібуту в складі комплексної терапії з включенням психотерапевтичних методів. У дітей даної групи відмічається виражене зменшення тривоги, дратівливості, емоційної лабільності й гіперактивності, препарат сприяє покращенню життєвого тону, збільшенню інтересу до занять, покращенню пам'яті й концентрації уваги, мовних і когнітивних функцій. Нормалізація засинання й покращення нічного сну відмічається протягом 1 місяця прийому фенібуту.

Отже, після проведення клінічних спостережень у групах дітей, включно з пацієнтами раннього шкільного віку, можемо вважати фенібут (бета-феніл-гамма-аміномасляна кислота) у капсулах по 250 мг безпечним і максимально зручним для використання у вказаних вікових категоріях.

Конфлікт інтересів. Стаття підготовлена за підтримки компанії Асіно.

Список літератури

1. Data and Statistics on Children's Mental Health | CDC (2020, June 15). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/childrensmentalhealth/data.html>.
2. Nissen J.B., Højgaard D., Thomsen P.H. The immediate effect of COVID-19 pandemic on children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *BMC Psychiatry*. 2020. 20. 511. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02905-5>.
3. Duan L., Shao X., Wang Y. et al. An investigation of mental health status of children and adolescents in china during the outbreak of COVID-19. *J. Affect. Disord.* 2020. 275. 112-118. doi:10.1016/j.jad.2020.06.029.
4. Rey J.M., Martin A. (eds). *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2019.
5. Bhatia M.S., Goyal A. Anxiety disorders in children and adolescents: Need for early detection. *J. Postgrad. Med.* 2018. 64(2). 75-76. doi:10.4103/jpgm.JPGM_65_18.
6. Wehry A.M., Beesdo-Baum K., Hennelly M.M., Connolly S.D., Strawn J.R. Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Curr. Psychiatry Rep.* 2015. 17(7). 52. doi:10.1007/s11920-015-0591-z.
7. Krebs G., Heyman I. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Arch. Dis. Child.* 2015. 100(5). 495-499. doi:10.1136/archdischild-2014-306934.
8. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health [Internet]*. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2016 Jun. Table 3.13, DSM-IV to DSM-5 Obsessive-Compulsive Disorder Comparison. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519704/table/ch3.113>.
9. Nazeer A., Latif F., Mondal A., Azeem M.W., Greydanus D.E. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and management. *Transl. Pediatr.* 2020. 9 (Suppl. 1). S76-S93. doi:10.21037/tp.2019.10.02.
10. Alvarenga P.G., do Rosario M.C., Cesar R.C. et al. Obsessive-compulsive symptoms are associated with psychiatric comorbidities, behavioral and clinical problems: a population-based study of Brazilian school children. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2016. 25(2). 175-182. doi:10.1007/s00787-015-0723-3.
11. Luis-Joaquin G.L., Lourdes E.F., José A.M.M. Behavioral Inhibition in Childhood as A Risk Factor for Development of Social Anxiety Disorder: A Longitudinal Study. *Int. J. Environ. Res Public Health*. 2020 Jun 2. 17(11). 3941. doi: 10.3390/ijerph17113941. PMID: 32498359; PMCID: PMC7312477.
12. Pontillo M., Tata M.C., Aversa R., Demaria F., Gargiulo P., Guerrera S., Pucciarini M.L., Santonastaso O., Vicari S. Peer Victimization and Onset of Social Anxiety Disorder in Children and Adolescents. *Brainsciences*. 2019. 9(6). 132. <https://doi.org/10.3390/brainsci9060132>.
13. Михайлов Б.В. Розлади психіки і поведінки екстремально-психогенного походження. *Психічне здоров'я*. 2015. 2. 9-18. http://nbuv.gov.ua/UJRN/PsZd_2015_2_3.
14. Fariba K., Gupta V. Posttraumatic Stress Disorder In Children. [Updated 2020 Oct 5]. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559140/>
15. Gehlawat P., Gehlawat V.K., Singh P., Gupta R. Munchausen syndrome by proxy: an alarming face of child abuse. *Indian J. Psychol. Med.* 2015. 37(1). 90-92. doi:10.4103/0253-7176.150850.
16. Smith A., Weber C. Childhood Stuttering: Where Are We and Where Are We Going? *Seminars in speech and language*. 2016. Vol. 37. 4. 291-297. doi:10.1055/s-0036-1587703.
17. Donaghy M.A., Smith K.A. Management options for pediatric patients who stutter: current challenges and future directions. *Pediatric Health Med. Ther.* 2016. 7. 71-77. Published 2016 Jul 7. doi:10.2147/PHMT.S77568.
18. Frigerio-Domingues C., Drayna D. Genetic contributions to stuttering: the current evidence. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2017. 5(2). 95-102. Published 2017 Feb 19. doi:10.1002/mgg3.276.
19. Brooks-Kayal A. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children. *Epilepsia*. 2011. 52 (Suppl. 1). 13-20. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02906.x.
20. Кирилова Л.Г. Порушення метаболізму нейромедіаторів у дітей із розладами аутистичного спектра (огляд літератури та власні дані). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017. 4. 7-14. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2017_4_3.
21. Прокопів М.М., Соколова Л.І. ГАМК-ергічна корекція в психоневрології: ретроспектива та сучасність. *Український неврологічний журнал*. 2013. № 2. С. 118-122. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2013_2_20.

UA-NP-BIFR-PIM-042021-002

Отримано/Received 03.02.2021

Рецензовано/Revised 15.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2021 ■

L.H. Kyrlyova, O.O. Miroshnykov, O.O. Yuzva, O.V. Berehela

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

Anxiety and neurotic disorders in childhood: classification, diagnosis and treatment options

Abstract. This paper considers the pathogenesis and causes of increasing the prevalence of anxiety disorders and neuroticism in children, approaches to patient management, the role of pharmacological and non-pharmacological methods of correction for such disorders. Particular attention is paid to the definition and diagnosis of certain nosological forms of anxiety disorders in children. The results of own clinical observation of children with

neurosis-like conditions, anxiety disorders and sleep disorders and the use of modern pharmacotherapy in the correction of these disorders are also presented.

Keywords: anxiety disorder and neuroticism; obsessive-compulsive disorder; conversion disorder; social phobia; panic disorder; stuttering; synaptic plasticity; phenibut; Preschool Anxiety Scale

УДК 612.82:612.67:616.8.001.572

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229893>

Лабунец І.Ф., Утко Н.А., Пантелеймонова Т.Н., Бутенко Г.М.

Государственное учреждение «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», г. Киев, Украина

Влияние экзогенного мелатонина на показатели поведения и оксидативного стресса в головном мозге стареющих мышей с экспериментальными моделями патологии нервной системы

Резюме. Актуальность. Существует связь нарушений функционирования нервной системы с развитием оксидативного стресса при болезни Паркинсона и рассеянном склерозе. Показано влияние возраста на развитие этих патологий и антиоксидантные свойства гормона мелатонина. **Цель:** исследовать эффект введения мелатонина на поведение, факторы оксидативного стресса и антиоксидантной защиты головного мозга стареющих мышей с экспериментальными моделями паркинсонизма и демиелинизации. **Материалы и методы.** Мыши линии 129/Sv в возрасте 15–16 мес. получали нейротоксины 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП) в дозе 30 мг/кг 1 раз или купризон ежедневно с пищей в течение трех недель. Мелатонин вводили в дозе 1 мг/кг ежедневно в 18:00 с 7–8-го дня действия токсинов. Оценивали содержание малонового диальдегида (МДА), активность антиоксидантных ферментов в головном мозге, а также показатели поведения в тестах «открытое поле», на ригидность и в ротарод-тесте. **Результаты.** Двигательная, эмоциональная и исследовательская активность мышей с моделями паркинсонизма и демиелинизации ниже, чем у интактных мышей. Мышечный тонус снижается под действием купризона; после инъекции МФТП тонус растет, а длина шага уменьшается. Под влиянием мелатонина у мышей с паркинсонизмом повышается число квадратов, длина шага и снижается время удержания на валу; у мышей с купризоновой диетой повышается число квадратов, стоек и болюсов. В головном мозге экзогенный мелатонин снижает повышенное под действием нейротоксинов содержание МДА и увеличивает сниженную активность супероксиддисмутазы и каталазы при паркинсонизме, каталазы и глутатионпероксидазы при демиелинизации. **Выводы.** Положительное влияние мелатонина на поведение стареющих мышей с МФТП-моделью паркинсонизма и купризоновой моделью демиелинизации опосредовано усилением антиоксидантной защиты головного мозга.

Ключевые слова: нейротоксины МФТП и купризон; паркинсонизм; демиелинизация; мелатонин; старение, малоновый диальдегид и антиоксидантные ферменты головного мозга; поведенческие реакции

Введение

Известно, что болезнь Паркинсона (БП) и рассеянный склероз являются распространенными прогрессирующими патологиями центральной нервной системы (ЦНС), развитие которых приводит к инвалидизации пациентов [1, 2]. Факты встречаемости рассеянного склероза не только у молодых, но и у лиц старше 45

лет, а также преимущественного выявления БП у пожилых людей указывают на связь этих заболеваний с возрастом. Нарушения функционального состояния ЦНС при БП и рассеянном склерозе характеризуются двигательными, эмоциональными, вегетативными и когнитивными проявлениями [1, 2]. Важную роль в развитии таких нарушений нервной системы играет

оксидативный стресс. Так, по данным авторов, свободные радикалы и активные формы кислорода повреждают дофаминергические нейроны черной субстанции головного мозга и миелин нервных окончаний [3, 4]. Нами показана сопряженность развития оксидативного стресса в головном мозге и выраженных изменений двигательной, эмоциональной и исследовательской активности животных с экспериментальными моделями паркинсонизма и демиелинизации [5–7].

Использование медикаментозных средств по-прежнему является основным методом лечения пациентов разного возраста с БП и рассеянным склерозом. Вместе с тем длительное применение лекарственных препаратов часто сопровождается значительными побочными метаболическими эффектами [4, 8]. Поэтому представляется важным поиск средств с антиоксидантными свойствами, которые способны одновременно улучшить нарушенное функциональное состояние ЦНС при этих патологиях. Одним из таких средств может быть гормон эпифиза мелатонин, который регулирует биоритмы организма, проявляет антиоксидантные, антиапоптотические, противовоспалительные, иммуномодулирующие и нейротрофические свойства [9, 10]. Важно, что с возрастом при БП/паркинсонизме и рассеянном склерозе содержание мелатонина в циркуляции снижается [10–12]. Нами показано выраженное антиоксидантное, нейропротекторное и ремиелинизирующее действие экзогенного мелатонина у взрослых животных с экспериментальными моделями паркинсонизма и демиелинизации [7, 13]. В то же время у стареющих животных с такими патологиями ЦНС эффекты мелатонина остаются недостаточно исследованными.

Цель — исследовать влияние мелатонина на поведение, факторы оксидативного стресса и антиоксидантной защиты головного мозга стареющих мышей с экспериментальными моделями паркинсонизма и демиелинизации.

Материалы и методы

Животные. Исследования проводили на мышах — самках линии 129/Sv (генотип Н-2^b) в возрасте 15–16 мес. (стареющие) из питомника ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины». По нашим данным, мыши линии 129/Sv разного возраста чувствительны к повреждающим эффектам нейротоксинов разной природы [5, 6]. Животных содержали в стандартных условиях вивария при фиксированном режиме освещения 12 : 12. Для получения биологического материала (головной мозг) мышей декапитировали в утреннее время суток под эфирным наркозом. Все экспериментальные исследования проводили согласно закону Украины «О защите животных от жестокого поведения» и «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и другой научной целью» (Страсбург, 1986).

Модели. Экспериментальную модель паркинсонизма воспроизводили у стареющих мышей путем подкожного (в область шеи) однократного введения се-

лективного для дофаминергических нейронов черной субстанции головного мозга нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) (Sigma, США) в дозе 30 мг/кг [5]. Нами показано, что у стареющих мышей через 18 дней после введения МФТП развиваются морфофункциональные изменения ЦНС [5]. Экспериментальную модель демиелинизации индуцировали у стареющих мышей с помощью ежедневного в течение трех недель приема с пищей (0,2 % от суточного корма) нейротоксина купризона (бис(циклогексанон)-оксалдигидразон) (Sigma, США) [4, 6]. По нашим данным, подобный прием купризона позволяет получить у стареющих мышей линии 129/Sv не только демиелинизирующий, но и нейротоксический эффект [6, 7].

Мелатонин (Sigma, США) вводили стареющим животным внутривнутрибрюшинно, ежедневно в 18:00, из расчета 1 мг/кг: мышам с экспериментальной моделью паркинсонизма — с 7-го до 18-го дня после однократной инъекции МФТП; мышам с экспериментальной моделью демиелинизации — с 8-го до 21-го дня купризоновой диеты. Выбор указанных сроков начала введения мелатонина при изучаемых патологиях связан с выявлением уже в этих периодах действия используемых нейротоксинов признаков структурных и функциональных изменений в нервной системе, а также нарушений метаболизма нейромедиаторов [6, 14].

Экспериментальные группы. Стареющих мышей с моделью паркинсонизма разделили на следующие группы (в каждой по 10 животных): интактные животные; мыши контрольной группы, которым вводили МФТП и растворитель мелатонина (0,9% раствор хлорида натрия); мыши, которым вводили МФТП и мелатонин. Стареющих мышей с моделью демиелинизации разделили на такие группы (по 10 особей в группе): интактные, которые находились на обычном рационе вивария; контрольные мыши, получавшие купризон и инъекции растворителя мелатонина; мыши, получавшие купризон и инъекции мелатонина.

На 18-й день после инъекции МФТП и на 21-й день купризоновой диеты, а также одновременно у интактных мышей проводили поведенческие тесты. На следующий день (соответственно 19-й и 22-й день эксперимента) всех мышей декапитировали и извлекали головной мозг для проведения биохимических исследований.

Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты. Содержание малонового диальдегида (МДА) в головном мозге определяли по интенсивности цвета триметинового комплекса, образующегося между тиобарбитуровой кислотой и МДА [15]. Активность антиоксидантных ферментов измеряли в супернатанте гомогенатов головного мозга мышей спектрофотометрическим методом (спектрофотометр μ Quant, Bio-Tek, США), как нами было описано ранее [5]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по способности фермента угнетать реакцию аутоокисления адреналина (Fluka, Германия) в адренохром при pH 10,2 и выражали в условных единицах из расчета на 1 мг белка за 1 мин. Активность каталазы оценивали по

кинетики разрушения H_2O_2 (Riedel-deHaën, Германия) и выражали в микромолях утилизованной H_2O_2 на 1 мг белка за 1 мин. Активность глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР) измеряли по уменьшению никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) в соединенной глутатионредуктазной реакции с добавлением в реактивную смесь соответствующих реагентов (Sigma, США) и выражали в наномолях окисленного NADPH на 1 мг белка за 1 мин. Содержание белка в головном мозге измеряли по методу Лоури.

Поведение у мышей с моделью паркинсонизма исследовали в тестах «открытое поле», на ригидность и в ротарод-тесте, а с купризоновой моделью демиелинизации — в тесте «открытое поле» и ротарод-тесте [16, 17]. Тест «открытое поле» дает возможность оценить у животных горизонтальную двигательную (количество пересеченных квадратов), вертикальную двигательную (количество вертикальных стоек), эмоциональную (число фекальных болюсов) и исследовательскую (количество заглядываний в норки — норковый рефлекс) активность. Длительность тестирования мышей 3 мин. Ротарод-тест позволяет оценить координацию, чувство равновесия и мышечный тонус мышей. Скорость оборотов барабана в установке изменяли последовательно с 10 оборотов в 1 мин (об/мин) (3 V, 300 mA) до 20 об/мин (5 V, 300 mA). Данные представляли в виде суммарного времени (секунды) удержания на валу при 10 и 20 об/мин. Ригидность у животных изучали по изменению длины тела (миллиметры) и походки. Для оценки походки стопы мышей обрабатывали нетоксическими растворами краски разного цвета и по отпечаткам измеряли длину шага, длину и ширину стопы (миллиметры).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Для статистического анализа использовали программу Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Поведение, факторы оксидативного стресса и антиоксидантной защиты головного мозга стареющих мышей с МФТП-моделью паркинсонизма и их изменения после введения мелатонина. Установлено, что у мышей под влиянием МФТП число квадратов, вертикальных стоек, болюсов, заглядываний в норки, длина шага уменьшались, тогда как время удержания на валу значительно увеличивалось по сравнению с интактными животными (табл. 1). После инъекций мелатонина число квадратов было существенно больше, чем у мышей контрольной группы, однако меньше, чем у интактных животных (табл. 1). Под влиянием экзогенного мелатонина время удержания на валу и длина шага достигали значений показателей интактной группы животных.

Содержание МДА в головном мозге стареющих мышей повышалось после введения МФТП, тогда как активность СОД и каталазы снижалась (табл. 2). Инъекции мелатонина привели к существенному снижению содержания МДА, а также повышению активности СОД и каталазы. При этом значения МДА и каталазы соответствуют таковым в интактной группе животных.

Следовательно, под влиянием экзогенного мелатонина у стареющих мышей с МФТП-моделью паркинсонизма наблюдались положительные изменения показателей поведения и баланса факторов оксидативного стресса и антиоксидантной защиты головного мозга.

Поведение, факторы оксидативного стресса и антиоксидантной защиты головного мозга стареющих мышей с купризоновой моделью демиелинизации и их изменения после введения мелатонина. Установлено, что у стареющих мышей с купризоновой диетой число квадратов, стоек, болюсов, заглядываний в норки, а также время удержания

Таблица 1. Влияние введения мелатонина на показатели поведения у стареющих мышей с МФТП-моделью паркинсонизма, $M \pm m$

| Показатель | Экспериментальная группа | | |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|
| | Интактные мыши | МФТП + 0,9% NaCl (контроль) | МФТП + мелатонин |
| Число квадратов | 39,51 ± 4,20 | 16,18 ± 2,12* | 25,26 ± 3,21** |
| Число стоек | 1,62 ± 0,19 | 0,12 ± 0,03* | 0,23 ± 0,05* |
| Число болюсов | 3,12 ± 0,31 | 2,02 ± 0,21* | 1,82 ± 0,11* |
| Число заглядываний в норки | 0,71 ± 0,19 | 0,12 ± 0,04* | 0,11 ± 0,03* |
| Удержание на валу, с | 203,72 ± 15,21 | 740,31 ± 18,42* | 282,12 ± 13,43* |
| Длина тела, мм | 100,10 ± 3,22 | 98,12 ± 2,12 | 100,22 ± 3,13 |
| Длина шага, мм | 34,28 ± 1,90 | 29,19 ± 1,51* | 35,23 ± 1,42* |
| Длина стопы, мм | 13,31 ± 0,58 | 13,72 ± 0,52 | 14,82 ± 0,72 |
| Ширина стопы, мм | 8,62 ± 0,21 | 8,73 ± 0,32 | 9,82 ± 0,53 |

Примечания (здесь и в табл. 2–4): * — $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; * — $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

на валу меньше, чем у мышей интактной группы (табл. 3). После инъекций мелатонина число квадратов, стоек и болюсов повышалось по сравнению с группой контроля и при этом не отличалось от значений у интактных животных (кроме числа стоек).

Содержание МДА в головном мозге стареющих мышей с купризоновой диетой выше, чем в интактной группе, тогда как активность каталазы и ГП меньше (табл. 4). После введения мелатонина наблюдалось

снижение содержания МДА и повышение активности ГП до значений, регистрируемых у интактных животных. В группе мышей с экзогенным мелатонином активность СОД превышала таковую у интактных животных.

Итак, после инъекций мелатонина у стареющих мышей с купризоновой диетой улучшение поведенческих реакций сочеталось со снижением содержания МДА в головном мозге и повышением активности антиоксидантных ферментов.

Таблица 2. Влияние введения мелатонина на показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты головного мозга стареющих мышей с МФТП-моделью паркинсонизма, $M \pm m$

| Показатель | Экспериментальная группа | | |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|
| | Интактные мыши | МФТП + 0,9% NaCl (контроль) | МФТП + мелатонин |
| Малоновый диальдегид (нмоль/мг) | 3,21 ± 0,19 | 3,92 ± 0,21* | 3,03 ± 0,14# |
| Супероксиддисмутаза (ед/мг·мин) | 11,42 ± 1,19 | 4,59 ± 0,91* | 8,52 ± 0,81** |
| Каталаза (мкмоль/мг·мин) | 1,62 ± 0,21 | 1,12 ± 0,10* | 1,61 ± 0,12# |
| Глутатионпероксидаза (нмоль/мг·мин) | 7,02 ± 1,21 | 7,54 ± 0,92 | 7,67 ± 1,32 |
| Глутатионредуктаза (нмоль/мг·мин) | 20,21 ± 1,82 | 18,82 ± 1,74 | 20,42 ± 1,92 |

Таблица 3. Влияние введения мелатонина на показатели поведения у стареющих мышей с купризоновой моделью демиелинизации, $M \pm m$

| Показатель | Экспериментальная группа | | |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | Интактные мыши | Купризон + 0,9% NaCl (контроль) | Купризон + мелатонин |
| Число квадратов | 43,52 ± 2,91 | 17,22 ± 3,41* | 40,43 ± 4,12# |
| Число стоек | 0,45 ± 0,08 | 0,12 ± 0,05* | 0,25 ± 0,03** |
| Число болюсов | 2,21 ± 0,29 | 1,23 ± 0,19* | 1,82 ± 0,28# |
| Число заглядываний в норки | 1,82 ± 0,31 | 0,12 ± 0,05* | 0,21 ± 0,04* |
| Удержание на валу, с | 270,22 ± 23,13 | 210,13 ± 19,24* | 195,12 ± 19,13* |

Таблица 4. Влияние мелатонина на показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты головного мозга стареющих мышей с купризоновой моделью демиелинизации, $M \pm m$

| Показатель | Экспериментальная группа | | |
|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | Интактные мыши | Купризон + 0,9% NaCl (контроль) | Купризон + мелатонин |
| Малоновый диальдегид (нмоль/мг) | 2,21 ± 0,19 | 3,32 ± 0,25* | 2,41 ± 0,49 |
| Супероксиддисмутаза (ед/мг·мин) | 10,72 ± 0,31 | 11,23 ± 0,42 | 11,91 ± 0,50* |
| Каталаза (мкмоль/мг·мин) | 3,82 ± 0,21 | 2,43 ± 0,19* | 2,42 ± 0,18* |
| Глутатионпероксидаза (нмоль/мг·мин) | 5,42 ± 0,31 | 4,70 ± 0,21* | 5,38 ± 0,40 |
| Глутатионредуктаза (нмоль/мг·мин) | 10,81 ± 1,20 | 11,12 ± 0,90 | 11,52 ± 1,12 |

Обсуждение

Влияние мелатонина на поведение и проявления оксидативного стресса в головном мозге стареющих мышей с МФТП-моделью паркинсонизма. Уменьшение у стареющих мышей под влиянием МФТП двигательной, эмоциональной, исследовательской активности и появление признаков мышечной ригидности может быть связано с повреждением нейротоксином структуры нейронов черной субстанции и других отделов головного мозга [5, 18, 19]. При этом одним из факторов повреждающего влияния МФТП на нервные клетки является МДА, который образуется в результате пероксидации полиненасыщенных жирных кислот и способен вступать в реакцию с нуклеиновыми кислотами, фосфолипидами и аминокислотами [3]. В проведенном эксперименте нами установлено повышение содержания МДА в головном мозге стареющих опытных мышей и, наоборот, снижение активности СОД и каталазы.

В то же время под влиянием мелатонина у стареющих мышей с МФТП-моделью паркинсонизма наблюдается повышение двигательной активности и уменьшение проявлений мышечной ригидности. Мы не исключаем того, что у таких мышей могут происходить положительные изменения структуры нервных клеток. Так, по данным литературы и нашего исследования, у взрослых животных, которым одновременно с нейротоксинами (включая МФТП) вводили мелатонин, улучшение поведенческих реакций сочеталось с повышением числа неповрежденных нейронов в черной субстанции и других отделах головного мозга [13, 20, 21].

Антиоксидантный и противовоспалительный эффекты экзогенного мелатонина — возможные механизмы положительного влияния гормона на функциональное состояние ЦНС у стареющих мышей с МФТП-моделью паркинсонизма. Известно, что при патологических состояниях ЦНС мелатонин действует как прямой и непрямой антиоксидант, влияя в последнем случае на генетический аппарат синтеза антиоксидантных ферментов в клетке [12, 20]. В нашей работе установлено не только снижение содержания МДА в головном мозге таких мышей, но и повышение активности некоторых антиоксидантных ферментов. Авторами показано, что клетки микроглии/макрофаги головного мозга, активированные МФТП, синтезируют провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 β , интерферон- γ) с повреждающим эффектом на нервные клетки [22]. В то же время, по нашим данным, под влиянием экзогенного мелатонина содержание активных макрофагов в головном мозге животных с моделью паркинсонизма существенно снижается [21].

Влияние мелатонина на поведение и проявления оксидативного стресса в головном мозге стареющих мышей с купризоновой моделью демиелинизации. Нами установлено, что у стареющих мышей с купри-

зоновой диетой двигательная, эмоциональная, исследовательская активность и мышечный тонус уменьшаются. Напротив, введение мелатонина таким мышам приводит к улучшению поведенческих реакций, большинство показателей которых не отличались от таковых в интактной группе. Известно о влиянии мелатонина на дифференцировку нейральных стволовых клеток и синтез нейротрофических факторов в головном мозге мышей с купризоновой моделью демиелинизации [10]. Нами ранее показано, что положительные изменения поведения у стареющих мышей, получавших купризон одновременно с мелатонином, могут быть связаны с усилением нейрогенеза в головном мозге и восстановлением структуры нейронов ЦНС [7].

По мнению авторов, нейропротекторный эффект мелатонина у взрослых животных с демиелинизирующей патологией в значительной степени связан с его антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами [23]. В данной работе нами установлен антиоксидантный эффект мелатонина и у стареющих мышей с экспериментальной моделью демиелинизации, который характеризовался не только снижением повышенного содержания МДА в головном мозге, но и ростом сниженной активности некоторых антиоксидантных ферментов. Необходимо отметить усиливающий эффект мелатонина на антиоксидантную защиту всего головного мозга, а не только мозжечка, как было ранее установлено [7]. Это важный факт, поскольку купризон оказывает токсическое влияние на нервные клетки многих структур головного мозга, включая мозжечок, кору, гиппокамп и т.д. [4, 6, 7].

В положительном эффекте мелатонина на поведение стареющих мышей с купризоновой диетой важны также его противовоспалительные свойства. Так, нами ранее показано снижение количества активных макрофагов и Т-клеток в головном мозге стареющих мышей, получавших купризон и одновременно инъекции мелатонина [7].

Таким образом, мелатонин оказался эффективным средством, улучшающим функционирование ЦНС стареющих мышей с экспериментальными моделями паркинсонизма и демиелинизации. Общей чертой действия мелатонина при изученных экспериментально-индуцированных патологиях является положительное изменение баланса факторов оксидативного стресса и антиоксидантной защиты головного мозга. При этом эффект гормона на поведение мышей и проявления оксидативного стресса в головном мозге наблюдается в случае его применения уже в ранние сроки действия нейротоксинов.

Выводы

1. У стареющих животных с МФТП-моделью паркинсонизма и токсической купризоновой моделью демиелинизации нарушения функционального состо-

яния ЦНС, оцененные по поведенческим реакциям, сопряжены с повышением в головном мозге содержания МДА и снижением активности антиоксидантных ферментов.

2. Положительное влияние мелатонина на поведение мышей с экспериментально-индуцированными моделями патологии ЦНС в значительной степени опосредовано антиоксидантным эффектом гормона в головном мозге.

3. Мелатонин можно рассматривать как перспективное патогенетическое средство в терапии функциональных расстройств ЦНС при паркинсонизме и демиелинизирующей патологии в стареющем организме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Информация о финансировании: исследования выполнены по бюджетной теме № 0119U000087 при финансовой поддержке НАМН Украины.

Список литературы

1. Karaban I.N., Karaban N.V., Karasevych N.V. The ways of neuroprotection in Parkinson's disease. *International neurological journal*. 2011. № 6 (44). P. 95-99.
2. Мищенко Е.С., Шульга О.Д., Бобрик Н.В., Шульга Л.А. Розсіяний склероз: глобальні перспективи. *Український медичний часопис*. 2014. № 3 (101). С. 84-87.
3. Guo J.-D., Zhao X., Li Y., Li G.-R., Liu X.-L. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review). *Int. J. of molecular medicine*. 2018. Vol. 41. P. 1817-1825. doi: 10.3892/ijmm.2018.3406.
4. Praet J., Guglielmetti C., Berneman Z. Cellular and molecular neuropathology of the cuprizone mouse model: Clinical relevance for multiple sclerosis. *J. Neurobiol.* 2014. Vol. 47. P. 485-505. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.004.
5. Labunets I.F., Utko N.A., Savosko S.I., Panteleymonova T.N., Butenko G.M. Changes in nigral neuronal structure, indices of antioxidant protection of the brain and behavior in mice of different age with MPTP parkinsonism model. *International neurological journal*. 2020. № 3 (16). P. 7-15. doi: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.203444.
6. Labunets I.F. Possibilities and prospects of the application of the in vivo and in vitro toxic cuprizone model for demyelination in experimental and clinical neurology (literature review and own research results). *Ukrainian Neurological Journal*. 2018. № 2. P. 63-68. doi: 10.30978/UNZ2018263.
7. Лабунец И.Ф., Родниченко А.Е. Эффекты мелатонина у молодых и стареющих мышей с токсической купризоновой моделью демиелинизации. *Успехи геронтолог.* 2019. № 3 (32). С. 338-346. PMID: 31512419.
8. Gutierrez-Valdez A.L., Anaya-Martinez V., Ordonez-Librado J.L., Garcia-Ruiz R., Torres-Esquivel C., Moreno-Rivera M. et al. Effect of chronic L-Dopa or melatonin treatments after dopamine deafferentation in rats: dyskinesia, motor performance, and cytological analysis. *ISRN Neurology*. 2012. ID 360379. doi: 10.5402/2012/360379.
9. Manchester L.C., Coto-Montes A., Boga J.A. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J. Pineal Res.* 2015. № 4 (59). P. 403-419. doi: 10.1111/jpi.12267.
10. Sarlak G., Jenwitheesuk A., Chetsawang B., Govitrapong P. Effects of melatonin on nervous system aging: neurogenesis and neurodegeneration. *J. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 123. P. 9-24. PMID: 23985544.
11. Wurtman R. Multiple sclerosis, melatonin and neurobehavioral diseases. *Front. Endocrinol.* 2017. 23 October 2017. doi:10.3389/fendo.2017.00280.
12. Cardinali D.P. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. *Front. Endocrinol.* 2019. 10. doi: 3389/fendo.2019.00480.
13. Labunets I.F., Chaikovskiy Yu.B., Savosko S.I., Butenko G.M., Sagach V.F., Kop'yak B.S. Effects of melatonin on the behavioral indices and structural characteristics of cerebral and spinal neurons of rats with experimental hemiparkinsonism. *Neurophysiology*. 2018. № 1 (50). P. 11-22. doi: 10.1007/s11062-018-9712-8.
14. Muthian G., Mackey V., Prasad K., Chariton C. Curcumin and an antioxidant formulation protect C57Bl/6j mice from MPTP-induced Parkinson's disease like changes: potential neuroprotection for neurodegeneration. *Journal of Parkinsonism and Restless legs syndrome*. 2018. Vol. 8. P. 49-59. doi: 10.2147/JPRLS.S151452.
15. Uchtyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal. Biochem.* 1978. № 1 (86). P. 271-278. doi: 10.1016/0003-2697(78)90342-1.
16. Amikishieva A.V. Behavioral phenotyping: up-to date methods and equipment. *Vestnik VOGiS*. 2009. № 3 (13). P. 529-542.
17. Fernagut P.O., Diguett E., Labattu B., Tison F. A simple method to measure stride length as an index of nigrostriatal dysfunction in mice. *J. Neurosci. Methods*. 2002. № 2 (113). P. 123-130. doi: 10.1016/s0165-0270(01)00485-x.
18. Guo L., Xiong H., Kim J., Wu Y., Laichandani R.R., Cui Y. Dynamic rewiring of neural circuits in the motor cortex in mouse models of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 2015. № 9 (18). P. 1299-1309. doi: 10.1038/nn.4082.
19. Mathai A., Ma Y., Pare J.-F., Villalba R.M., Wichmann Th., Smith Y. Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Brain*. 2015. Vol. 138. P. 946-962. doi: 10.1093/brain/awv018.
20. Chen D., Zhang T., Lee T.H. Cellular mechanisms of melatonin: insight from neurodegenerative diseases. *Biomolecules*. 2020. 10.1158. doi: 10.3390/biom10081158.
21. Labunets I.F. Neuroprotective effects of the pineal hormone melatonin in animals with experimental model of neurodegenerative pathology. *Conceptual options for the development of medical science and education. Baltija Publishing*. 2020. P. 355-370. doi: 10.30525/978-9934-588-44-01/18.
22. Meredith G.E., Rademacher D.J. MPTP mouse models of Parkinson's disease: an update. *J. Parkinsons Dis.* 2011. № 1. P. 19-33. doi: 10.3233/JPD-2011-11023.
23. Vakilzadeh G., Khodaghali F., Ghadin T. The effect of melatonin on behavioral, molecular, and histopathological changes in cuprizone model of demyelination. *Mol. Neurobiol.* 2016. № 7 (57). P. 4675-4684. doi: 10.1007/s12035-015-9404-y.

Получено/Received 01.02.2021

Рецензировано/Revised 15.02.2021

Принято в печать/Accepted 19.02.2021 ■

I.F. Labunets, N.A. Utko, T.N. Panteleymonova, G.M. Butenko

State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The effect of exogenous melatonin on behavior and oxidative stress indicators in the brain of aging mice with experimental models of nervous system pathology

Abstract. Background. There is a connection between impaired functioning of the nervous system and oxidative stress in Parkinson's disease and multiple sclerosis. The influence of age on the development of these pathologies was shown, as well as the antioxidant properties of the hormone melatonin. The purpose was to investigate the effect of melatonin administration on the behavior, factors of oxidative stress and antioxidant protection in the brain of aging mice with experimental models of parkinsonism and demyelination. **Materials and methods.** 129/Sv mice aged 15–16 months received neurotoxins 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) at a dose of 30 mg/kg once, or cuprizone daily with food for 3 weeks. Melatonin was administered at a dose of 1 mg/kg daily at 6 p.m. starting from day 7–8 of toxin exposure. The content of malondialdehyde, the activity of antioxidant enzymes in the brain and behavior parameters were assessed in the open field tests for rigidity and in the rotarod test. **Results.** The locomotor, emotional and exploratory activities in mice with parkinsonism and de-

myelination models are lower than those in intact animals. Muscle tone decreases under the influence of cuprizone and increases after MPTP injection; the step length decreases in parkinsonism. Melatonin treatment resulted in increasing the number of squares, step length, and decreasing the retention time on a rotating cylinder in mice with parkinsonism and increasing the number of squares, rearing and number of boluses in cuprizone-treated mice. Exogenous melatonin reduces the level of brain malondialdehyde increased by neurotoxins and increases the reduced activity of superoxide dismutase and catalase in mice with parkinsonism, catalase and glutathione peroxidase in mice with demyelination. **Conclusions.** The positive effects of melatonin on the behavior of aging mice with the MPTP parkinsonism model and the cuprizone model of demyelination are mediated by increased antioxidant protection in the brain. **Keywords:** neurotoxins MPTP and cuprizone; parkinsonism; demyelination; melatonin; aging, malondialdehyde and antioxidant enzymes in the brain; behavioral reactions

Лабунець І.Ф., Утко Н.О., Пантелеймонова Т.М., Бутенко Г.М.

Державна установа «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», м. Київ, Україна

Вплив екзогенного мелатоніну на показники поведінки і оксидативного стресу в головному мозку старіючих мишей з експериментальними моделями патології нервової системи

Резюме. Актуальність. Відомий зв'язок порушень функціонування нервової системи з розвитком оксидативного стресу при хворобі Паркінсона та розсіяному склерозі. Показано вплив віку на розвиток цих патологій, а також антиоксидантні властивості гормону мелатоніну. **Мета:** дослідити ефект введення мелатоніну на поведінку, фактори оксидативного стресу та антиоксидантного захисту головного мозку старіючих мишей з експериментальними моделями паркінсонізму і демієлінізації. **Матеріали та методи.** Миші лінії 129/Sv віком 15–16 міс. отримували нейротоксини 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП) у дозі 30 мг/кг 1 раз або купризон щоденно з їжею впродовж трьох тижнів. Мелатонін вводили в дозі 1 мг/кг щоденно о 18:00, з 7–8-ї доби дії токсинів. Оцінювали вміст малонового діальдегіду (МДА), активність антиоксидантних ферментів у головному мозку, а також показники поведінки в тестах «відкрите поле», на ригідність і в ротарод-тесті. **Результати.** Рухова, емоційна й дослідницька активність мишей з моделями паркінсонізму і демієлінізації

менше, ніж у інтактних тварин. М'язовий тонус зменшується під дією купризону; після ін'єкції МФТП тонус зростає, а довжина кроку зменшується. Під впливом мелатоніну у мишей із парокінсонізмом зростає число квадратів, довжина кроку і зменшується час утримання на валу; у мишей із купризоною дією зростає число квадратів, стійок і болюсів. У головному мозку екзогенний мелатонін зменшує підвищений під впливом нейротоксинів вміст МДА і підвищує знижену активність супероксиддисмутази й каталази при паркінсонізмі, каталази і глутатіонпероксидази при демієлінізації. **Висновки.** Позитивний вплив мелатоніну на поведінку старіючих мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму і купризоною моделлю демієлінізації опосередкований посиленням антиоксидантного захисту головного мозку.

Ключові слова: нейротоксини МФТП і купризон; паркінсонізм; демієлінізація; мелатонін; старіння, малоновий діальдегід і антиоксидантні ферменти головного мозку; поведінкові реакції

**Нова форма випуску**

ЛАМОТРИН® 25, 50, 100 мг

Таблетки дисперговані

UA-LAMO-IMI-022020-015

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАМОТРИН 25, 50, 100 мг

Діюча речовина. Ламотриджин. 1 таблетка диспергована містить 25 мг, 50 мг або 100 мг ламотриджину. **Лікарська форма.** Таблетки дисперговані. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X09. **Фармакологічні властивості.** Ламотриджин – це протисудомний препарат, механізм дії якого пов'язаний з блокуванням потенціалозалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної активації та з пригніченням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислота, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу). **Показання.** Епілесія. Дорослі та діти віком від 12 років: монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса – Гасто. Діти віком від 2 до 12 років: додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса – Гасто. Після досягнення контролю нападів прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити монотерапію ламотриджином. Монотерапія типових малих епілептичних нападів. Біполярні розлади у дорослих (віком від 18 років). Для запобігання випадкам емоційних порушень, переважно для запобігання депресивним епізодам, у хворих на біполярні розлади. **Противпоказання.** Ламотриджин протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до ламотриджину або будь-якого іншого компонента препарату. **Побічні реакції.** Шкірні висипання, агресивність, дратівливість, головний біль, сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, сонливість, атаксія, головний біль, нистагм, диплопія, завіса перед очима, нудота, блювання та діарея, стомлюваність, артралгія, біль, біль у спині (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. П. МОЗ України: № UA/14222/01/01, UA/14222/01/02, UA/14222/01/03. Наказ МОЗ України № 105 від 03.03.2015. **Виробник:** Actavis exf./Actavis ehf. Спесіфар С.А./Specifar S.A. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

УДК 616.89–008.42:616–089.168.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229894>Марценковський І.А., Марценковська І.І., Макаренко Г.В., Скрипник Т.О.,
Здорик І.Ф.

ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України», м. Київ, Україна

Педіатричний делірій при розладах аутистичного спектра. Клінічний і генетичний поліморфізм, зв'язок з онтогенетичними епілептичними енцефалопатіями, шизофренією, біполярним розладом

Резюме. Психотичні симптоми діагностуються в 3–16 % підлітків і молодих дорослих з розладами аутистичного спектра (РАС) і викликають дискусії щодо їх етіопатогенетичної концептуалізації. У межах 7th Framework Programme: PsychGene «Copy Number Variation and Endophenotypes in Psychiatric Disorders, 2009–2012» після сканування геномів (GWAS) лабораторією deCODE genetics (Ісландія) виділені понад 40 тисяч рідкісних мутацій, які пов'язують з підвищенням ризику маніфестації психічних розладів у дитячому віці. У ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» протягом 2009–2012 років для проспективного дослідження відібрані 25 дітей дошкільного й молодшого шкільного віку (середній вік 78,0 ± 36,3 місяця) з РАС із 1q21.1, 15q13.3, 15q24, 2q24.3, 2p16.3, 16p11.2, 7q31.32, 22q13.3, 17p13, 4q35 синдромами та NEXMIF мутаціями на X-хромосомі і 38 дітей (середній вік 48,0 ± 21,8 місяця) з варіантами поліморфізму локусів генів рецепторів серотоніну 2A (5HTR2A) і дофаміну (DRD2). До березня 2021 року (середня тривалість проспективного дослідження 127,2 ± ± 12,8 місяця) описані й досліджені 12 клінічних випадків психотичних розладів/делірію в пацієнтів з РАС та епілептичними нападами і 8 випадків РАС з окремими психотичними симптомами без порушень свідомості й епілептичних нападів. Досліджені й описані клінічні фенотипи SHANK3, NRXNT, NEXMIF енцефалопатій, інші складні варіанти первазивних розладів розвитку з психотичними симптомами, їх причинно-наслідковий зв'язок з епілептичними енцефалопатіями, шизофренією, біполярним розладом, розладами дефіциту уваги й гіперактивності. За результатами проспективного дослідження обговорюються терапевтичні стратегії. Пацієнти з епілептичними енцефалопатіями погано переносять терапію фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном, атипичними антипсихотиками. Отримані нові докази можливої ефективності в таких пацієнтів терапії ламотригіном, невисокими дозами солей вальпроєвої кислоти, політерапії вальпроатами з ламотригіном і лакозамідом. При РАС із резистентними до протиепілептичних лікарських засобів епілептичними нападами, делірієм з кататонічними симптомами рекомендоване застосування бензодіазепінів (клоназепаму). При призначенні атипичних антипсихотиків рекомендовані кветіапін та арипіпразол. Ці лікарські засоби ефективні в дітей і молодих дорослих з РАС при психотичних симптомах без розладів свідомості й кататонічних симптомів.

Ключові слова: розлади аутистичного спектра; делірій; кататонічні симптоми; епілептичні енцефалопатії

Коморбідність розладів аутистичного спектра (РАС) з епілепсіями та іншими психічними розладами є поширеним варіантом клінічного фенотипу [1]. У пацієнтів з РАС протягом життя спостерігаються симптоми або часом виконуються діагностичні критерії інших психічних (гіперкінетичного, рекурентного або біполярного депресивного, obsесивно-компульсивного, тикозного) розладів і неврологічних (епілепсій) захворювань [2–4].

Психотичні симптоми діагностуються в 3–16 % підлітків і молодих дорослих з РАС і зазвичай викликають дискусії щодо їх етіопатогенетичної концептуалізації.

У МКХ-10 (World Health Organization, 2007) делірій визначено як етіологічно неспецифічний органічний церебральний синдром, що характеризується одночасним порушенням свідомості й уваги, сприйняття, мислення, пам'яті, психомоторної поведінки, емоцій, циклічності сну й бадьорості. Тривалість стану варіює, а ступінь тяжкості коливається від середнього до дуже тяжкого.

У МКХ-11 (World Health Organization, 2019) делірій (6D70) віднесено до групи нейрокогнітивних розладів. Відповідно до діагностичних критеріїв розлад характеризується: наявністю справжніх, переважно зорових, галюцинацій та ілюзій і, як наслідок, вторинним маяченням; наявністю емоційних (афективних) порушень, сенестопатій; ускладненим орієнтуванням у навколишньому середовищі, просторі, місці, дезорієнтацією в часі (сплутаністю). У той же час у пацієнта зберігається усвідомлення власної особистості й небезпек. Емоційний стан хворого залежить від змісту обманів сприйняття. Після виходу з делірію спостерігається часткова конградна амнезія (амнезуються реальні події і болючі спода).

Згідно з діагностичними критеріями DSM IV і DSM-5 до основних ознак делірію належать: порушення свідомості (зниження ясності сприйняття навколишнього середовища), що супроводжується зниженою здатністю зосереджуватись, підтримувати або переключати увагу; порушення пізнавальної діяльності (наприклад, дефіцит пам'яті, дезорієнтація, порушення мовлення, порушення сприйняття), які не можуть бути пояснені деменцією, встановленою або такою, що розвивається. Порушення свідомості й пізнавальної діяльності розвиваються гостро (протягом короткого часу, зазвичай від декількох годин до декількох днів), і, як правило, їх тяжкість коливається протягом дня. Важливим діагностичним критерієм є наявність даних анамнезу, фізикального обстеження або лабораторних даних, які вказують на те, що порушення викликане прямими фізіологічними наслідками загального медичного стану, впливом одурманюючої речовини, вживанням ліків або декількома причинами.

Поширеність делірію серед дітей із критичними захворюваннями може сягати 20–30 %. Показники поширеності залежать від віку (частіше в дітей молодшого віку), тяжкості захворювання, лікарських засо-

бів, при прийомі або припиненні прийому яких розвивається стан зміненої свідомості. Факторами ризику є когнітивні порушення й раніше перенесені епізоди делірію.

При епілепсіях можуть спостерігатися інтеріктальні, альтернативні, постіктальні психотичні розлади, зокрема деліріозні. Епілептичні енцефалопатії можуть супроводжуватися розладами загального розвитку (різко дизгармонійного аутистичного і гармонійного у вигляді інтелектуальної недостатності), можуть мати перебіг як із судомними, так і з безсудомними пароксизмами.

У літературі описані м'які психози при аутизмі, шизофренія з аутистичним преморбідом, випадки подвійної діагностики РАС з афективними й психотичними симптомами, дезінтегративні психози при аутизмі з кататонічними симптомами. У 0,6–3,4 % дітей з РАС після досягнення повноліття діагностується шизофренія. У 30–50 % випадків шизофренія, що маніфестує в дитячому віці, має преморбід у вигляді розладів аутистичного спектра [5–7].

Перекриття симптомів аутистичного й шизофренічного спектрів потрібно відрізнити від помилкової кваліфікації цих симптомів при клінічному оцінюванні, зокрема, при переході від обслуговування дитячою психіатричною службою до психіатричної мережі для дорослих. Наприклад, дефіцит соціальної комунікації, обмежена й повторювана поведінка, типова для РАС, можуть бути неправильно витлумачені психіатрами сервісів для дорослих як ознаки шизофренії. Своєрідні відчуття, про які повідомляють особи з РАС, часто помилково інтерпретуються як галюцинації, поведінку уникнення сенсорних подразників помилково інтерпретують як гебіфренну. Складності в розпізнаванні емоцій зумовлюють неправильне тлумачення дій і намірів інших людей, порушення емоційної когніції і соціальної перцепції належать до базових симптомів РАС, але також часто зустрічається при шизофренії. Труднощі з емоційною взаємністю, затримка мовленнєвого розвитку при РАС можуть бути неправильно кваліфіковані як притуплення афекту або алогія (бідність мовлення) при шизофренічному дефекті [8].

Як при шизофренії, так і при РАС можуть спостерігатися кататонічні симптоми, зокрема мутизм, стереотипне мовлення, повторювана поведінка, ехолоалії, чудернацькі пози, манеризми, безцільне збудження й ригідність складно координованих рухів. Хоча нещодавні дослідження показали, що кататонія може виникати в пацієнтів з РАС, при епілепсіях з мезіальним склерозом, при автоімунних енцефалітах, більшість клініцистів розглядають ці симптоми як ранні симптоми ендогенно-процесуального захворювання, що створює значні діагностичні проблеми [9–13].

Проспективні дослідження дозволяють пов'язати певні варіанти РАС із психотичними симптомами, розладами свідомості, епілептичними нападами з окремими визначеними варіантами генетичного поліморфізму [14–17]. Дискусійним залишається питання щодо того, чи достатньо підстав для діагностики онтогенетичних

епілептичних енцефалопатій при всіх варіантах генетичного поліморфізму в разі наявності клінічних фенотипів PAC з епілептичними нападами.

Група дослідників на чолі з Хрейнном Стефанссоном (H. Stefansson, deCODE genetics, Рейк'явік, Ісландія) пов'язали кілька поширених варіантів генетичного поліморфізму (MHC, TCF4 і Neurogranin) з PAC, шизофренією і біполярним розладом [18]. При подальших дослідженнях Стейсі Стейнберг, Сімоною де Йонг зі співробітниками з Ірландського консорціуму геноміки шизофренії до списку маркерів, пов'язаних із шизофренією, додали мутацію в гені VPK2 і TCF4 [19]. Пізніше Стейсі Стейнберг зі співробітниками після досліджень на великій вибірці підтвердили зв'язок з психозами синдромом 16p11.2 [20]. Описаний біомаркер знаходиться всередині локусу CNV гена, мутації якого багато експертів пов'язують з PAC [21–23].

Нещодавно робочі групи CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium опублікували одне з найбільших на сьогодні досліджень впливу генетичного поліморфізму на маніфестацію психічних розладів. Значущі для всього геному докази були отримані для восьми хромосомних локусів: 1q21.1, 2p16.3 (NRXN1), 3q29, 7q11.2, 15q13.3, дистальний 16p11.2, проксимальний 16p11.2 і 22q11.2. Висновки щодо геномів, що можуть розглядатися як предиктори афективних розладів, менш переконливі. Отже, найбільша кількість доказів важливості окремих варіантів генетичного поліморфізму в патофізіології психічних розладів стосується шизофренії [21]. Серед генів-кандидатів, пов'язаних з первазивними розладами розвитку, виділяють: SCARB2, TRPP, PDCD6, SEPT5, GP1BB, PI4KA, NPTX1, STCH, NRIP1, CXADR, SHANK3. Найбільше досліджені мікрodelції в 5, 17, 21, 22-й і дуплікації в 4-й і 22-й хромосомах [14–17, 24].

Дискусії фахівців викликає типологізація психічних розладів у пацієнтів з PAC при епілептичних енцефалопатіях (деякі експерти розглядають PAC і психотичні розлади як варіанти фенотипу онтогенетичних епілептичних енцефалопатій, інші вважають, що потрібно говорити про коморбідність психозів, PAC та епілепсії). Виникає питання щодо того, чи існують певні визначені варіанти генетичного поліморфізму, з якими асоційовані фенотипи з поліморбідними первазивними розладами, чи правильніше говорити про полігенний генетичний поліморфізм, при якому типові й рідкісні генетичні мутації, діючи адитивно, створюють ризик для первазивних розладів розвитку й коморбідних психічних і неврологічних розладів.

Деякі експерти припускають можливість діагностики епілептичних енцефалопатій у 3–10 % пацієнтів з епілепсіями дитячого і юнацького віку залежно від форми і 5–50 % дітей з іншими розладами психіки. Вочевидь, має місце гіпердіагностика, проте заслуговують на увагу клінічні випадки, які підтверджують зв'язок PAC з епілептичними енцефалопатіями, шизофренією і біполярним розладом при певних варіантах генетичного поліморфізму [25–27].

Характеристика матеріалу та дизайн дослідження

У межах 7th Framework Programme: PsychGene «Copy Number Variation and Endophenotypes in Psychiatric Disorders, 2009–2012» після сканування геномів із використанням мікрочипів IlluminaHumanNap лабораторією deCODE genetics (Ісландія) були виділені понад 40 тисяч рідкісних мутацій, які зумовлюють підвищення ризику маніфестації психічних розладів у дитячому віці. Близько 1 % від усіх вивчених варіантів поліморфізму були відібрані для більш ретельних досліджень з використанням молекулярно-генетичних і цитогенетичних методів, які тривають [28–29].

У ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» протягом 2009–2012 років для подальшого проспективного катамнестичного спостереження були відібрані 25 дітей дошкільного і молодшого шкільного віку (середній вік $78,0 \pm 36,3$ місяця) з PAC і певними варіантами генетичного поліморфізму, з якими пов'язують ризик поліморбідності психічних і неврологічних розладів, підвищений ризик виникнення психічних симптомів та епілептичних нападів протягом життя [22, 24, 30–38]. У когорті були включені діти з 1q21.1, 15q13.3, 15q24, 2q24.3, 2p16.3, 16p11.2, 7q31.32, 22q13.3, 17p13, 4q35 синдромами, мутаціями на X-хромосомі гена фактора видовження і міграції нейритів (NEXMIF) (раніше KIAA2022). У контрольну групу були відібрані 38 дітей (середній вік $48,0 \pm 21,8$ місяця) з варіантами поліморфізму локусів генів рецепторів серотоніну 2A (5HT2A) і дофаміну (DRD2). З цими варіантами генетичного поліморфізму пов'язують ризик тяжкого перебігу з афективними розладами, появи психотичних симптомів, психічного регресу, формування тяжкого дефіциту емоційної і соціальної когніції [39].

Проспективне дослідження включало моніторинг психічного розвитку й коморбідної симптоматики включених у дослідження пацієнтів протягом 8–10 років.

Генетичний поліморфізм рандомізованих дітей досліджували шляхом сканування геному (GWAS) із використанням мікрочипів IlluminaHumanNap лабораторією deCODE genetics у дітей з попередньо діагностованими PAC.

Діагностику PAC проводили за результатами стандартної діагностичної процедури, що включала проведення напівструктурованого інтерв'ю з батьками (Autism Diagnostic Interview Revised — ADI-R) і напівструктурованого оцінювання аутистичних форм поведінки дитини (Autism Diagnostic Observation Schedule — ADOS). Діагностику психотичних розладів, шизофренії, диференціальну діагностику з іншими психічними розладами проводили з використанням напівструктурованих інтерв'ю з батьками (Diagnostic Interview Kiddie-Sads — K-SADS) і DAWBA (Development and Well-being Assessment). Результати скринінгу доповнювали перевіркою відповідності наявних клінічних ознак психічного розладу в дитини діагностичним критеріям МКХ-10 і DSM-5.

Тяжкість психотичної симптоматики й покращення симптомів розладів у процесі психофармакологічного лікування оцінювали з використанням шкали загального клінічного враження (Clinica Global Impression-Severity Scale — CGISS), шкали позитивних і негативних симптомів (The Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS), скороченої психіатричної рейтингової шкали для дітей (Child Brief Psychiatri Rating Scale — BPRS-C). Для оцінки кататонічної симптоматики використовували рейтингову шкалу кататонії Буша — Френсіса (Bush-Francis Catatonia Rating Scale — BFCRS). Тяжкість і динаміку поведінкових розладів оцінювали з використанням контрольного списку відхилень поведінки (Abberant Behavioral Checklist, Second Edition — ABC-2).

Клінічну типологію психотичних симптомів, пароксизмальних проявів, епілептичних нападів, вплив і побічні ефекти призначених антипсихотичних і проти-епілептичних лікарських засобів оцінювали з використанням спеціальної облікової карти за даними медичної документації і анамнестичних даних, отриманих від батьків.

Для оцінки соціального функціонування й адаптивної поведінки рандомізованих осіб використовували шкалу соціальної реципрокності (Social Responsiveness Scale, Second Edition — SRS-2), контрольний список аномальної поведінки (Aberrant Behavior Checklist — ABC) і шкалу адаптивної поведінки Вайнленд (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition — Vineland II).

Результати дослідження

До березня 2021 року (середня тривалість лонгітудинального спостереження $127,2 \pm 12,8$ місяця) описані й досліджені 12 клінічних випадків психотичних розладів (епізодів делірію) у пацієнтів основної групи з PAC і епілептичними нападами. У когорті випадків з відповідним варіантом клінічного фенотипу увійшли діти з 22q13.3, 2p16.3, 1q21.1, 15q13.3, 15q24.2q24.3, 16p11.2, 7q31.32, 17p13, 4q35 синдромами та NEXMIF енцефалопатією.

Описані три варіанти клінічної картини делірію в пацієнтів з PAC: 1) варіант психічного регресу із симптомами кататонії, гострою сплутаністю свідомості, фазними коливаннями афекту; 2) варіант із зоровими й слуховими галюцинаціями, психомоторним збудженням, афективними порушеннями (афектом тривоги, страху), гострим почуттєвим маяченням; 3) варіант з оніричними епізодами порушення свідомості, нічними кошмарами, кататонно-гебіфренною і шизоформною симптоматикою. У когорті дітей з PAC, включених у контрольну групу, описані фенотипи з транзиторними й поліморфними психотичними розладами без епілептичних нападів.

Нижче наведені 5 клінічних випадків PAC з епізодами делірію при різних варіантах генетичного поліморфізму.

PAC із психічною дезінтеграцією, розладами свідомості, епілепсією, біполярним розладом при генетичному поліморфізмі SHANK3 (синдром Фелана — Макдерміда) Клінічний випадок 1 (юнак 2003 року народження із синдромом 22q13.3)

Сімейна історія дитини по лінії батька обтяжена випадком тяжкої розумової відсталості, по лінії матері не обтяжена психічними захворюваннями, розладами розвитку. Дитина від першої фізіологічної вагітності. Пологи на 38-му тижні гестації, стрімкі. Народився з ознаками гіпоксії. На нейросонограмі діагностовано правобічну кісту до 1,8 мм та ознаки вентрикулодилатації. Спостерігався неонатологом із затяжною жовтяницею новонароджених (1,5–2,0 місяця), м'язовою дистонією і гіпотонією, затримкою моторного розвитку (була кривошия, голівку почав тримати з 4 місяців, не рачкував, сидів з 8 місяців, стояв з опорою з 11 місяців, самостійна хода з 1 року 3 місяців). З 1 року 10 місяців до 2 років батьки зверталися по допомогу до дитячого невролога у зв'язку із затримкою мовленнєвого розвитку, стереотипною ігровою діяльністю (відчиняв-зачиняв двері, дверцята меблів, перебирав пальчики рук перед очима, помахував кистями рук, крутив колеса машинок, вишиковував предмети в ряд, дивився на них периферичним зором). У віці 2 років 6 місяців у ДУ «НДІ педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (відділенні дитячої психоневрології) діагностовано «дезінтегративний розлад дитячого віку, диспраксію розвитку», проводилася диференціальна діагностика з факоматозом. У віці 3 років у Харківському міжобласному центрі орфанних захворювань діагностовані розлад загального розвитку, сполучнотканинна дисплазія, гіпергомоцистеїнемія, загальне недорозвинення мовлення (ЗНМ) I рівня. Перші слова в хлопчика з'явилися після 3 років, до 4 років з'явилася проста аграматична фраза. У 4 річному віці вокалізації були простими фразами — аграматичними, завченими, ехолоалічними, з мультіплікаційних фільмів.

У ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» спостерігається з 2009 року (із 6-річного віку). Після сканування геному лабораторією deCODE genetics (Ісландія) було встановлено 22q13.3 синдром (генетичний поліморфізм SHANK3), синдром Фелана — Макдерміда. З використанням діагностичних критеріїв МКХ-10 і DSM-5 у дитини діагностовано PAC. Клінічні ознаки первазивного розладу оцінювалися з використанням ADI-R і ADOS. При оцінюванні наявної аутистичної симптоматики з використанням ADOS у хлопчика встановлені порушення спілкування (7 балів); порушення соціальної взаємності (9 балів); порушення ігрової діяльності та організації дозвілля (4 бали); стереотипні форми поведінки й обмежені інтереси (6 балів). За результатами напівструктурованого інтерв'ю з батьками (ADI-R) встановлені якісні порушення соціальної взаємності (24 бали), комунікації (12 балів), стереотипні форми поведінки (10 балів). Ознаки первазивного розвитку у дитини з'явилися у віці до 36 місяців (5 балів).

Актуальний рівень розвитку хлопчика на час рандомізації в інституті при оцінюванні з використанням психоосвітнього профілю (PEP-R) відповідав віку 2 роки 9 місяців (відставання в розвитку 40,8 місяця) при зоні найближчого розвитку 3 роки 5 місяців. Пізнавальні функції на час обстеження були сформовані на 2 роки 7 місяців при зоні найближчого розвитку 3 роки 5 місяців (ІПР = 46), що свідчило про когнітивну недостатність, яка відповідає рівню помірної розумової відсталості.

Наслідкування на час обстеження відповідало віку 2 роки 3 місяці при зоні найближчого розвитку 2 роки 10 місяців; перцепція була розвинута на 3 роки 2 місяці при низькій зоні найближчого розвитку. Дрібна моторика відповідала віку 2 роки 7 місяців при зоні найближчого розвитку 2 роки 11 місяців; велика моторика — 3 роки 2 місяці при зоні найближчого розвитку 3 роки 6 місяців; зорово-моторна координація — 3 роки 9 місяців при низькій зоні найближчого розвитку.

При оцінці за PEP-R мовленнєвий розвиток відповідав віку 2 роки 7 місяців при зоні розвитку 3 роки 2 місяці. Спостерігався регрес мовленнєвих навичок порівняно з 5-річним віком.

При оцінці за Vineland II розуміння зверненого мовлення в 6-річній дитини відповідало 3 рокам, експресивні навички — 2 рокам 7 місяцям. Повсякденні індивідуальні навички були сформовані на 2 роки 4 місяці, домашні — 2 роки 8 місяців, соціальні навички відповідали віку 1 рік 8 місяців. Міжособистісні відносини були сформовані на 2 роки 2 місяці, ігрова діяльність — 2 роки 9 місяців, проблемно-вирішальна поведінка — 1 рік 9 місяців.

З 6 до 12 років життя в дитини спостерігалися відсутність прогресу мовленнєвого розвитку, регрес передумов шкільних навичок, посилювалася гіперактивність, імпульсивність, рухові стереотипії, спостерігалися спалахи дратівливості з руйнівною поведінкою. У 7-річному віці в ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» діагностовано гіперкінетичний (F 90.1) та опозиційний (F 91.3) розлади поведінки. У 10-річному віці діагностовано гіперкінетичний розлад з помірною розумовою відсталістю й повторюваними рухами (F 84.4). З 12-го по 15-й роки життя періоди гіперактивності, дратівливості зі спалахами руйнівної поведінки змінювалися періодами апатії і розладів сну у вигляді безсоння, парасомній (епізодів нічних жахів), ранніх ранкових пробуджень. Проводилася диференціальна діагностика з біполярним розладом.

Протягом 9 років (з 6 до 15 років) пацієнт отримував ТЕАСН терапію (реабілітаційні тренінги за Шоплером), поведінкові втручання за системою прикладного аналізу поведінки (АВА-терапію), логопедичні й моторні тренінги, заняття з використанням комунікаційної системи обміну зображеннями (PECS) з подальшим оцінюванням ефективності втручань з використанням шкали адаптивної поведінки (Vineland II) і різні психотропні лікарські засоби з наступним оцінюванням з використанням контрольного списку аномальної поведінки (ABC).

З 6 до 12 років у різні періоди життя проводилося лікування альфа-агоністами (гуанфацином, клонідином), атомоксетином, метилфенідатом без значущих ефектів або з короткочасним позитивним терапевтичним ефектом (при додатковій терапії рисперидоном) відносно проявів протестної поведінки, агресії та автоагресії. Терапія рисперидоном призначалася на нетривалі (1–3 місяці) проміжки часу, лікарський засіб відміняли у зв'язку з побічними ефектами (посиленням апетиту, набором ваги). З 12 до 15 років підліток отримував атомоксетин, солі вальпроєвої кислоти, арипіпразол, кветіапін. Монотерапія солями вальпроєвої кислоти, політерапія атомоксетином з аугментацією арипіпразолом, політерапія солями вальпроєвої кислоти з арипіпразолом, монотерапія кветіапіном дозволяли контролювати дратівливість, агресивну поведінку, розлади сну.

З 16 років порушення поведінки стали тяжчими, супроводжувалися спалахами агресії, кататонічними симптомами, безсонням, порушеннями сприйняття, що вимагало повторних госпіталізацій у психіатричний стаціонар (три госпіталізації протягом 2019–2020 років).

При оцінюванні з використанням Vineland II на висоті психічного регресу при госпіталізаціях у 2019 році рівень комунікативних навичок становив 10–15 місяців, повсякденних навичок — 20–30 місяців, соціалізації — 6–9 місяців.

Антипсихотики (амісульприд, кветіапін, галоперидол) дозволяли контролювати агресивну поведінку й безсоння в пацієнта, але їх застосування супроводжувалось посиленням кататонічної симптоматики при оцінюванні за BFCRS, підвищенням рівнів креатинфосфокінази (1436 МО/л при нормі < 175 МО/л) і лактатдегідрогенази (841 ОД/л при нормі 200–480 ОД/л) (березень 2019 року). Бензодіазепіни зменшували симптоми кататонії, але збільшували тяжкість епізодів з вербальним і руховим збудженням, посилювали дезорієнтацію, розгубленість і безсоння (березень, вересень 2019 року). Солі вальпроєвої кислоти й карбамазепін не продемонстрували клінічної ефективності, їх застосування супроводжувалося виникненням ознак DRESS-синдрому (вересень 2019 року).

Терапевтичну ефективність під час двох госпіталізацій у 2019 році продемонструвала комбінована терапія арипіпразолом і клоназепамом. Пацієнт виписувався зі стаціонару з покращанням стану, частковою редукцією поведінкових розладів.

Напередодні останньої госпіталізації в листопаді 2020 року пацієнт виглядав сонливим і пригніченим, більшу частину дня перебував у ліжку, не реагував на оточуючих, вночі був активним, блукав по кімнаті, шукав їжу на кухні. Симптоми дратівливості й пригнічення чергувалися протягом дня. Надвечір посилювалась тривога, з'являлася рухова розгальмованість, періоди часу, коли підліток раптом безпричинно збуджувався, проявляв немотивовану агресію. Стани пригнічення з розладами сну, ранніми ранковими пробудженнями вимагали диференціальної діагностики з тяжким депресивним епізодом. Вирішальне значення для остаточної

діагностики психотичного розладу (делірію з кататонічними симптомами) мали ознаки сплутаності свідомості. У підлітка спостерігалися як ознаки психічного регресу, зокрема випадки денного енурезу й енкопрезу, регрес навичок харчової поведінки, так і кататонічні симптоми. На висоті психотичного епізоду в психіатричному стаціонарі спостерігалися елементи каталепсії, рухового ступору, повторювана поведінка у вигляді гримас і химерних рухів.

Пацієнт отримував лікування арипіпразолом і клоназепамом, які продемонстрували короткочасний терапевтичний ефект: протягом двох тижнів зменшилися дратівливість, прояви агресії, але емоційні порушення — коливання настрою від апатії та пригнічення до неадекватно підвищеного настрою з пустотливістю, кривляннями, дезорієнтування, розгубленість і безсоння на призначену терапію значущо не реагували. Проводилася диференціальна діагностика з атипичним перебігом біполярного розладу. Було прийняте рішення про пробну терапію солями літію. Пацієнт отримував карбонат літію (1200 мг на добу; рівень літію в крові коливався в діапазоні 0,6–0,7 мЕкв/л, рекомендовано — 0,6–1 мЕкв/л), арипіпразол (20 мг на добу), мелатонін (9 мг на добу). Спостерігалася редукція психічних розладів протягом наступних 3 місяців: зникли ажитація, коливання настрою та активності протягом доби, поведінкові розлади, нормалізувався режим сну/бадьорості. Припинилися епізоди нетримання сечі й калу, відновилося дотримання гігієнічних навичок, харчової поведінки.

Через місяць після виписки зі стаціонару в січні 2020 року з причини некомплаєнтності пацієнта (скарги на головний біль, нудоту, тремор пальців рук після прийому лікарських засобів) підтримуюча терапія була переглянута. Замість солей літію було призначено ламотригін (150 мг на добу), продовжена терапія арипіпразолом (10 мг на добу). Призначена терапія добре переносилася, супроводжувалася подальшою редукцією поведінкових розладів, відновленням соціально-адаптивного функціонування до рівня, що мав місце до маніфестації психотичних розладів. При оцінюванні загального клінічного враження за шкалою тяжкості CGI-S показник зменшився з 7 до 5, за шкалою покращення CGI-I — з 7 до 1. При оцінюванні з використанням Vineland II у січні 2021 року рівень комунікативних навичок становив 30 місяців, повсякденних навичок — 45 місяців, соціалізації — 40 місяців.

Клінічний випадок 2 (дівчина 2004 року народження із синдромом 22q13.3)

Дитина від III вагітності з токсикозом першої половини вагітності, пологи на 39-му тижні гестації, зі слабкістю пологової діяльності, тривалим безводним періодом. Після народження спостерігалися ознаки м'язової дистонії, гіпотонії (голівку почала тримати після 5 місяців, не переверталася, не рачкувала, почала сидіти з 1 року 6 місяців, пересувалася на колінах з опорою на руки, з піднятими догори стопами, самостійна хода після 2 років). До 1,5 місяця у дівчинки мали місце

прояви затяжної неонатальної жовтяниці. Спостерігалася дитячим неврологом із синдромом м'язової гіпотонії, затримкою статокінетичного розвитку. Після двох років незграбно пересувалася, ходила сходами із підтримкою, приставним кроком, швидко втомлювалася при ході. До 5 років на прогулянках дівчинку возили на візочку. На грудному вигодовуванні до 1 року 6 місяців. У 6-місячному віці не вдалося ввести прикорм, випльовувала будь-яку їжу, окрім грудного молока. У подальшому розлади харчової поведінки посилювалися, була перебірливою в харчуванні (вживала обмежений перелік продуктів: кукурудзяну й гречану молочні каші, приготовлені певним способом, певний різновид сухариків, чипси з паприкою, які мали певний зовнішній вигляд, в упакованні з певним малюнком, один різновид дитячого сирка, йогурту, іноді могла з'їсти яйце чи шматок вареної ковбаси, уподобала сир, цибулю, натерту моркву та капусту, ніколи не їла жодних різновидів м'яса й риби). У віці 3 років 11 місяців логопедом діагностовано загальне недорозвинення мовлення I рівня. Перші слова з'явилися після 4 років, погано вимовляла низку звуків, були ознаки дизартрії. Фразове мовлення почало формуватися після 5 років, коли в мовленні дівчини з'явилися прості аграматичні фрази. У віці 5,5–6 років спостерігався прогрес рухових навичок: навчилася бігати, підніматися й спускатися сходами перемінним кроком, стрибала на двох ногах. Спостерігалася в обласному психоневрологічному диспансері з розладом загального розвитку (розладом аутистичного спектра), легкою розумовою відсталістю (IQ 57).

У ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» дитина спостерігається з 2011 року (із 7-річного віку). Після сканування геному лабораторією deCODE genetics (Ісландія) встановлено 22q13.3 синдром (генетичний поліморфізм SHANK3). З використанням діагностичних критеріїв МКХ-10 і DSM IV у дитини діагностовано дитячий аутизм з якісними порушеннями соціальної взаємності, комунікації, недорозвиненням рухових функцій (диспраксією розвитку), розладом рецептивного й експресивного мовлення (ЗНМ II–III рівня), розладом мовленнєвої артикуляції (дизартрією розвитку), фазними порушеннями активності й уваги, вторинною когнітивною недостатністю (без розумової відсталості, розлад розвитку шкільних навичок) (IQ 71). Також було діагностовано синдром Фелана — Макдерміда, розлад харчової поведінки (F 84.8; F 50.8). Після введення в клінічну практику діагностичних критеріїв МКХ-11 і DSM-5 розлад харчової поведінки було кваліфіковано як обмежувальний розлад вживання їжі (ARFID).

У 2011 році при оцінюванні наявної аутистичної симптоматики з використанням ADOS у дівчинки встановлені порушення спілкування (7 балів); порушення соціальної взаємності (7 балів); порушення ігрової діяльності й організації дозвілля (2 бали); стереотипні форми поведінки й обмежені інтереси (5 балів). За результатами напівструктурованого інтерв'ю з батьками (ADI-R) встановлені якісні порушення соціальної взаємності (18 балів), комунікації (20 балів), стереотипні форми поведінки (9 балів). Ознаки

первазивного розвитку в дитини з'явилися у віці до 36 місяців (5 балів).

При оцінюванні когнітивного функціонування з використанням дитячого варіанта тесту Векслера загальний показник IQ = 71 (вербальний IQ = 70, невербальний IQ = 70), що відповідало межовому інтелекту (зі зниженою здатністю до навчання без розумової відсталості).

При оцінці за Vineland II розуміння зверненого мовлення в 7-річній дитини відповідало 4 рокам 6 місяцям, повсякденні індивідуальні навички були сформовані на 3 роки 2 місяці, домашні — на 4 роки 5 місяців, соціальні навички відповідали віку 3 роки 5 місяців. Міжособистісні відносини були сформовані на 3 роки 8 місяців, ігрова діяльність — 2 роки 9 місяців, проблемно-вирішальна поведінка — 2 роки 3 місяці.

Із 7 років дитина почала відвідувати загальноосвітній заклад (інклюзивне навчання). У першому класі були сформовані навички адаптивної поведінки в класі, але навички читання, письма, лічби формувалися із затримкою.

У віці з 8 до 12 років у дівчинки спостерігалися ознаки психічної дезінтеграції, посилилися розлади поведінки (поступово втратила інтерес до будь-якої пізнавальної діяльності, ігрової діяльності, спостерігався регрес набутих за перший рік навчання передумов шкільних навичок, поведінка стала імпульсивною, припинився прогрес у розвитку мовленнєвих навичок, проявляла агресію щодо інших дітей).

З 12 років дитина втратила нічну автономність сечовипускання, у неї з'явилися й повільно посилювалися порушення позної регуляції, погіршилася дрібна моторика (сиділа й стояла скоцюрившись, незграбно, скособочено піднімалася сходами приставним кроком, розучилася розстібати гудзики, шнурувати взуття, потребувала допомоги матері, незграбно пила рідину з кухля й користувалася ложкою, проливала вміст на себє, потребувала зовнішньої стимуляції для цілеспрямованої рухової активності). Психічну дезінтеграцію дитини розглядали в структурі синдрому Фелана — Макдерміда.

У січні 2017 року дитячим психіатром за місцем проживання в підлітка діагностовано дезінтегративний розлад дитячого віку (F 84.3). Була чутливою до запахів їжі, не їла їжу, яка мала відчутний запах, казала, що «їжа, руки матері, одяг матері смердять»). Полюбила певні аромати, особливо косметичних і деяких миючих засобів, не харчувалася разом з іншими дітьми, членами родини, казала, що «від них смердить». Дотримувалася низки ритуалів і послідовностей, почала їсти виключно в ліжку, їжу брала руками, обнюхувала руки, ретельно їх мила, мацала зону геніталій, анального отвору, після чого обнюхувала пальці рук, подекуди робила це під час їжі. Порушився нічний сон, складно засинала, перед сном спостерігалися транзиторні розлади сприйняття, яких лякалася, кликала на допомогу.

З березня 2017 року в дівчини спостерігалася різке погіршення стану, стала дратівливою, імпульсивною, гіперактивною, спостерігався регрес навичок самооб-

слуговування, спостерігалися безсоння, епізоди психомоторного збудження в нічні години, нетримання сечі й енкопрез, зорові й слухові оманні сприйняття. Отримувала терапію рисперидоном, арипіпразолом, яку відміняли протягом тижня після появи несприятливих побічних ефектів (екстрапірамідних порушень, розладів ковтання, появи денного енурезу й енкопрезу).

У квітні — червні 2017 року перед сном, при пробудженні вночі і вранці в дівчини були зафіксовані гіпермоторні епілептичні напади у вигляді криків, бурхливих, хаотичних рухів тулуба, з катанням у ліжку, рухом ніг у вигляді педалювання. Не виключено, що окремі пароксизмальні епізоди спостерігалися й раніше. У ДУ «НДІ педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (відділенні дитячої психоневрології) проводилася диференціальна діагностика з парасомніями, конверсійними псевдоепілептичними нападами. На ЕЕГ при функціональному навантаженні з гіпервентиляцією (уже на 2-й хвилині) з'являвся транзиторний фокус епілептиформної активності в ділянках задньолобно-центральної кори мозку у вигляді спалахів епілептиформних, білатерально-синхронних хвиль з частотою 4–5 кол/с, а також розрядів епікомплексів «гостра хвиля — повільна хвиля» з максимальною амплітудою до 170–200 мкВ з явищами генералізації і залученням лімбічної системи мозку.

На підставі клінічної презентації в відділі психічних розладів дітей і підлітків ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» в підлітка були діагностовані кататонічні симптоми без повної картини кататонії (негативна оцінка за BFCRS, нормальний аналіз крові, зокрема на вміст м'язових ферментів) у структурі епілептичного психозу (епілептичного делірію).

Відповідно до встановленого діагнозу було розпочате лікування бензодіазепінами (гідазепамом 20 мг 3 рази на день, з поступовим збільшенням дози до 100 мг на добу). Після стабілізації дози бензодіазепіну гідазепам було змінено на клоназепам, розпочате лікування ламотригіном (повільна титрація дози лікарського засобу до 150 мг на добу). Протягом двох місяців пацієнтка відновила рухові здібності, нормальну поставу тіла, мовленнєві навички. Епілептичні пароксизми, порушення сну й випадки енкопрезу припинилися, зберігалася нічне нетримання сечі.

Позитивна динаміка психічного стану дівчини на терапії ламотригіном і клоназепамом зберігалася до листопада 2018 року. У кінці року посилилися психомоторне й мовленнєве збудження, дратівливість, спостерігалися рудиментарні транзиторні зорові галюцинації. Посилилася вибірковість у харчуванні, з'явилися захисні ритуали, пов'язані з прийомом їжі, були випадки блювання після годування в разі, коли батьки намагалися порушувати ригідні харчові вподобання й ритуали дівчини. Пацієнтка поступово втрачала вагу (втратила 6 кг за 6 місяців), індекс маси тіла (ІМТ) з 18,3 зменшився до 15,8. До терапії ламотригіном і клоназепамом була додана терапія оланзапіном (5–10 мг на добу), яка була відмінена через 10 днів у зв'язку з булімією і не-

прийнятною садацією, випадками енурезу й енкопрезу протягом дня. Терапія оланзапіном була замінена на терапію арипіпразолом (15–20 мг на добу). Протягом наступних 4 місяців спостерігалася редукція психотичних симптомів, дезорієнтування, припинилися епізоди психомоторного збудження, пацієнтка відновила вагу (ІМТ = 18,5). З огляду на погану переносимість терапії атипсовими антипсихотиками й ризик формування залежності від бензодіазепінів дівчина була переведена на монотерапію ламотригіном (150 мг на добу).

У березні 2020 року в дівчини розпочалася нова хвиля психічної дезінтеграції з втраатою рухових і мовленевих навичок, з'явилися кататонічні симптоми, гебіфренна поведінка, гетероагресивність і безсоння. Терапія ламотригіном (150 мг на добу) була продовжена, терапія арипіпразолом (10 мг на добу) і клоназепамом (0,9 мг на добу) була відновлена. Через тиждень лікування спостерігалася рухове й мовленнєве збудження з руйнівною поведінкою, сплутаністю свідомості, що вимагало госпіталізації до психіатричного відділення.

На основі клінічної схожості генетичного поліморфізму й клінічного перебігу у двох пацієнтів з 22q13.3 синдромом і гіпотези щодо коморбідності РАС при синдром Фелана — Макдерміда з атипсовим біполярним розладом ми вирішили продовжити терапію арипіпразолом у дозі (20 мг на добу), а замість ламотригіну призначити лікування солями літію (карбонатом літію) у дозі 900 мг на добу. Рівень літію в сироватці крові протягом 3 місяців лікування коливався в діапазоні 0,6–0,8 мЕкв/л (рекомендована концентрація — 0,6–1 мЕкв/л).

До лютого 2021 року дівчина покращила поведінкові симптоми, протягом 10 місяців терапії поступово відновила мовленнєві, рухові навички, пізнавальні й комунікаційні здібності.

При оцінюванні в січні 2021 року загального клінічного враження за шкалою тяжкості CGI-S показник зменшився з 7 до 5, за шкалою покращення CGI-I — з 5 до 1. При оцінюванні з використанням Vineland II рівень комунікативних навичок становив 48 місяців, повсякденних навичок — 68 місяців, соціалізації — 50 місяців.

РАС при фенотипі NRXNT енцефалопатії з тяжкими резистентними до терапії епілепсіями, руховими розладами, розладами спектра шизофренії

Клінічний випадок 3 (хлопчик 2008 року народження із синдромом 2p16.3)

Сімейна історія дитини по лінії батька обтяжена випадками затримки розвитку й розладом аутистичного спектра, брат батька — із затримкою розвитку й епізодом психотичних симптомів у пубертатному віці (були рудиментарні маячні ідеї, вважав, що «одноокласник слідкує за ним і намагається поширювати інформацію про те, як він збуджується, спостерігаючись за дівчатами»). Від фізіологічної вагітності, термінових пологів на 40-му тижні гестації. Спостерігався неонатологом із

затримкою моторного розвитку (голівку почав тримати з 3 місяців, сидів з 8 місяців, стояв з опорою з 11 місяців, самотійна хода з 1 року 2 місяців).

У ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» дитина спостерігається з травня 2009 року (з півторарічного віку), коли було діагностовано дитячий аутизм з якісними порушеннями комунікації, соціальної взаємності, стереотипними рухами (F.84.0).

При оцінюванні наявної аутистичної симптоматики з використанням ADOS у хлопчика були діагностовані порушення спілкування (6 балів); соціальної взаємності (8 балів); ігрової діяльності й організації дозвілля (3 бали), стереотипні форми поведінки й обмежені інтереси (6 балів). За результатами напівструктурованого інтерв'ю з батьками (ADI-R) встановлені якісні порушення соціальної взаємності (15 балів), комунікації (16 балів), стереотипні рухи й форми поведінки (8 балів). З 1,5 до 2 років батьки скаржилися на затримку в дитини мовленнєвого розвитку (відсутність лепетного мовлення, відсутність реакції на звернене мовлення батьків), стереотипну рухову активність (розгойдувався вниз-вгору з нахилом уперед, помахував кистями рук, немов крильцями, робив химерні рухи пальчиками рук перед очима, вишиковував предмети в рядочок за кольором чи розміром, дивився на них периферичним зором, схиливши голову).

Батьки здійснювали ранні втручання за Шоплером, дотримувалися дієтичних обмежень щодо продуктів з глютену і казеїном.

Актуальний рівень розвитку хлопчика в лютому 2010 року (2 роки 3 місяці) при оцінюванні з використанням психоосвітнього профілю (PEP-R) відповідав віку 1 рік 7 місяців (відставання у розвитку 8 місяців) при зоні найближчого розвитку 5 місяців. Пізнавальні функції на час обстеження були сформовані на 2 роки при зоні найближчого розвитку 2 роки 4 місяці (ІПР = 70,3).

Після сканування геному лабораторією deCODE genetics (Ісландія) в 2011 році встановлено 2p16.3 синдром (генетичний поліморфізм NRXN1).

Перші слова у хлопчика з'явилися після 3 років, після 4 років з'явилася проста аграматична фраза з великою кількістю ехололій. У 5-річному віці на фоні респіраторно-вірусного захворювання розвинувся генералізований тоніко-клонічний напад. Протиепілептична терапія призначена не була.

Інклюзивне навчання в загальноосвітній школі із 7 років. При скеруванні до першого класу дитячим психіатром за місцем проживання діагностовані розлад експресивного мовлення (F80.1), окремі порушення рецептивного й прагматичного мовлення (F80.8). Загальне недорозвинення мовлення II–III рівня. У 8-річному віці діагностовані змішані розлади шкільних навичок (читання, лічби, орфографії), загальне недорозвинення мовлення III рівня.

У 2018 році, у віці 10 років, підліток почав пред'являти скарги на спалахи невмотивованої тривоги, страху, які супроводжувалися слуховими (чужий шум трактора в коридорі, писк пацюків під ліжком, голоси сусідів за стіною, за вікном), смаковими (за-

являв, що в кімнаті смердить, випльовував їжу, коли починав її пережовувати), тілесними (скаржився на болі в животі, іноді з нудотою і блюванням, на те, що «шлунок перевертається, пульсує») обманами сприйняття. Сімейний лікар кваліфікував наявні пароксизмальні розлади як діенцефальні кризи (E 23.3). У підлітка також спостерігалися аліментарні автоматизми у вигляді ковтальних, жувальних, смоктальних рухів, насильного висовування язика, облизування губ. Такі стани спостерігалися до декількох разів на день і були кваліфіковані дитячим неврологом, як ознаки подвійного діагнозу тикозного й обсесивно-компульсивного розладу (F 95.9, F 42.9). Отримував терапію альфа-адреноблокаторами (пропафеноном, доксазолином) і бензамідами (тіапридом) без значущого терапевтичного ефекту. Застосування 3-фенілпіролідиду (піроксану), зі слів батьків пацієнта, було ефективним, супроводжувалося майже повною редукцією пароксизмальних розладів.

Через місяць, у квітні 2018 року, пароксизмальні розлади поновилися, з'явилися спонтанні рухи кінцівками, «дивне мовлення» зі стереотипними вокалізаціями (проговорюванням окремих складів слів, слів, фраз, не пов'язаних з попередніми словами й змістом розмови), які порушували плавність мовлення й зміст висловлювань, спостерігався регрес шкільних навичок.

Знаходився на обстеженні й лікуванні в дитячому неврологічному відділенні. Проводилася диференціальна діагностика з розладом Туретта. Відсутність терапевтичної відповіді на терапію альфа-агоністами (інтунівом, 2–3 мг на добу), тіапридалом (тіаприланом, 300–500 мг на добу) дозволила виключити цей діагноз.

На електроенцефалограмі (ЕЕГ) — ознаки іритативних змін усєї поверхні мозку, ознаки неглибокої стовбурової дисфункції, переважно в мезодіенцефальних структурах мозку, посилення збудливості переважно таламічних і глибоких медіобазальних структур (більшою мірою лівої півкулі), посилення синхронізуючих впливів з боку каудальних відділів стовбура мозку, фокус специфічної епілептичної активності в лівій лобно-скроневій ділянці мозку.

У підлітка діагностована фокальна скронева епілепсія, призначена терапія леветирацетамом (1000–1500 мг на добу), яку пацієнт приймав нерегулярно.

На тлі терапії леветирацетамом з червня 2018 року в підлітка спостерігалася ремісія пароксизмальних станів. У грудні 2018 року поновилися аліментарні автоматизми у вигляді жувальних, смоктальних рухів, передмовленнєві автоматизми, які батьки описували як заїкування, і з'явилися складні парціальні напади, що характеризувалися змінами свідомості й поведінки. Під час нападів на тлі сутінково звуженої свідомості підліток кудись прагнув, тікав з дому, іноді під час бігу збивав предмети, наштовхувався на людей, які опинялися на його шляху. Такі стани тривали не більше ніж 5–7 хвилин і завершувалися станами амнезії.

На ЕЕГ (грудень 2018 року) на тлі помірної нейрофізіологічної незрілості кори головного мозку з явищами дезорганізації альфа-ритму спостерігаються ознаки стійких регіональних порушень біоелектричної активності мозку іритативно-пароксизмального характеру в ділянках лівих задньолобних, передньоскроневих і потиличних полів кори мозку. При функціональному навантаженні з гіпервентиляцією вже на першій хвилині проявляється транзиторний фокус епілептиформної і специфічної епілептичної активності в лівих лобно-передньоскроневих полях кори мозку у вигляді спалахів епілептиформних, білатерально-синхронних і латералізованих хвиль частотою 4–5 кол/с, а також розрядів латералізованих епікомплексів «гостра хвиля — повільна хвиля», з максимальною амплітудою до 200 мкВ, з явищами генералізації і залученням структур лімбічної системи мозку.

Проведена заміна терапії леветирацетамом на терапію вальпроатом. Початкова доза лікарського засобу становила 10–15 мг/кг/добу. Дозу лікарського засобу поступово збільшували на 5–10 мг/кг/добу кожні 2–3 дні до 20 мг/кг/добу. Вдалося домогтися зниження кількості аліментарних пароксизмів і передмовленнєвих автоматизмів більше ніж на 50 %, але зберігалися напади із сутінковим порушенням свідомості (1–2 рази на тиждень). Подальше збільшення дози солей вальпроєвої кислоти не проводилося через неприємні побічні ефекти (погіршення функцій печінки, підшлункової залози, системи згортання крові). Була призначена додаткова терапія лакозамідом (титрація зі 100 до 300 мг на добу). У лютому 2020 року досягнута ремісія пароксизмальних розладів. Відновив шкільне навчання.

У березні 2020 року під час карантину, зумовленого пандемією, на терапії солями вальпроєвої кислоти 20 мг/кг/добу, лакозамідом 200 мг на добу спостерігалися транзиторні обмани сприйняття, переважно у вечірні години: «бачив за вікном контур людини», відчував у квартирі та школі неприємні запахи, приносився до оточуючих, звинувачував їх у тому, що вони зіпсували повітря. У ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» діагностовано м'який психоз з рудиментарними зоровими й нюховими галюцинаціями. Отримував терапію солями вальпроєвої кислоти (20 мг/кг/добу), лакозамідом (200 мг на добу), додаткову терапію (аугментацію) рисперидоном у дозі 2–3 мг на добу. Терапію атипичним антипсихотиком переносив погано, був сонливим протягом усього дня, посилювався апетит, протягом квітня і травня 2020 набрав п'ять кілограми ваги. У травні 2020 року посилювалися порушення комунікації, погіршилася соціальна взаємність, став опиратися будь-пізнавальній діяльності, з'явилися стереотипії у вигляді гримас і химерних рухів, був переведений на домашню форму навчання.

У вересні 2020 року на фоні якісних порушень комунікації і соціальної взаємності став опиратися будь-якій пізнавальній діяльності, з'явилися стереотипії у вигляді гримас і химерних рухів, розмовляв сам із собою, виглядав переляканим, зашторював вікна, сидів у темряві,

говорив, що «людина-привид погрожує йому, чув голос привида, його думки звучали в голові».

Проводилась диференціальна діагностика з дебютом параноїдної шизофренії в дитини з розладом аутистичного спектра; з епілептичним психозом (педіатричним делірієм) у підлітка з первазивним розладом розвитку. На висоті психотичного епізоду ми спостерігали психічну дезінтеграцію, епізоди сноподібного марення, симптоми кататонії (елементи каталепсії, воскової гнучкості, ступору, мутизму, негативізму, стереотипії у вигляді гримас і химерних рухів).

У грудні 2020 року госпіталізований у психіатричне відділення за місцем проживання, отримував терапію кветіапіном повільного вивільнення (повільна титрація з 200 до 600 мг на добу), солями вальпроєвої кислоти (35 мг/кг/добу), лакозамідом (300 мг на добу). Протягом двох тижнів отримував лікування бензодіазепінами (гідозепамом 30 мг 2 рази на день).

У лютому 2021 року виписаний зі стаціонару з діагнозом «інтеріктальний епілептичний психоз (делірій із шизоформною кататонічною і галюцинаторною симптоматикою) у пацієнта з фокальною лобно-скроневою епілепсією з простими та складними парціальними нападами, первазивним розладом розвитку» (F 05.8, F 84.8, G 40.2).

РАС при NEXMIF енцефалопатії з важкими резистентними до терапії епілепсіями, психотичними симптомами, розладами свідомості

Клінічні випадки 4 і 5 (хлопчики 2006 і 2007 років народження із синдромом NEXMIF)

В обох хлопчиків після сканування геному лабораторією deCODE genetics (Ісландія) у 2011 році діагностовано синдром KIAA2022 з мутацією на X-хромосомі (енцефалопатією NEXMIF). Час подальшого лонгітудинального дослідження становить 9 років 6 місяців.

В обох дітей діагностовано атипичний аутизм з помірною розумовою відсталістю й онтогенетичною енцефалопатією. Генералізовані судоми в обох випадках з'явилися у віці від двох до трьох років. У більш пізньому віці, у 4 і 6 років, з'явилися міоклонічні напади й абсанси з міоклонією повік. У одного з хлопчиків також спостерігалися атонічні напади.

В обох дітей описані психотичні епізоди з обманом сприйняття, кататонічними симптомами, станами сплутаності свідомості (педіатричним делірієм).

Обидві дитини погано реагували на терапію фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном, навіть при повільній титрації доз лікарських засобів спостерігалися гострі порушення когнітивного функціонування. Під час терапії фенобарбіталом в одного підлітка і карбамазепіном — в іншого посилювалася дратівливість, з'явилися психотичні симптоми (епізоди сплутаної свідомості із зоровими й слуховими галюцинаціями, кататонічними симптомами). Терапія топіраматом в обох клінічних спостереженнях супроводжувалася посиленням сплутаності свідомості, посиленням деліріозної

симптоматики. При титрації доз вальпроєвої кислоти посилювалася гіперкінетична симптоматика (непосидючість, рухова розгальмованість), з'являлися симптоми депресії (сльозливість, порушення сну з ранніми ранковими пробудженнями). Контроль над епілептичними нападами в одного пацієнта досягнуто на терапії клоназепамом, у другого — на політерапії солями вальпроєвої кислоти і ламотригіном, після курсів терапії стероїдами й бензодіазепінами.

Обидва пацієнти погано переносили терапію атипичними антипсихотиками, що призначалися для терапії поведінкових і психотичних розладів.

Обидві дитини продемонстрували терапевтичну відповідь на терапію солями вальпроєвої кислоти, ламотригіном, стероїдами, бензодіазепінами.

У контрольній групі, у яку включені діти з РАС і генетичним поліморфізмом рецепторів серотоніну 2A (5HT_{2A}) і дофаміну (DRD2), за результатами проспективних досліджень були рандомізовані й досліджені 8 дітей з РАС та окремими психотичними симптомами без порушень свідомості й епілептичних нападів. У 12 дітей контрольної групи діагностовані розлади з дефіцитом уваги й гіперактивністю, у 10 — епізоди рекурентної, у 4 — біполярної депресії. У 8 дітей контрольної групи протягом періоду контрольованого дослідження спостерігалися періоди часу від 2 до 16 місяців із зоровими й слуховими галюцинаціями, у 4 описані розлади мислення, надціннісно-маячні ідеї. У більшості дітей мала місце поліморбідність психотичних, гіперкінетичних та афективних розладів. Були, наприклад, описані фенотипи хронічного афективного розладу (дистимії) з наступним епізодом депресії з психотичними симптомами; посттравматичного стресового розладу з реперезиваннями, obsесивно-параноїдними розладами мислення в підлітка з високофункціональним РАС, з подальшим посиленням гіперкінетичної симптоматики й наступним психотичним епізодом; РАС із посиленням симптомів вибіркового харчування, з подальшим формуванням obsесивно-параноїдних порушень мислення, появою депресивної і галюцинаторної симптоматики.

Усі діти контрольної групи з психотичними симптомами за результатами проспективного дослідження продемонстрували терапевтичну відповідь на лікування рisperидоном та арипіпразолом у середньотерапевтичних дозах.

Діти контрольної групи порівняно із загальною вибіркою дітей з РАС характеризувалися тяжчим дефіцитом емоційної і соціальної когніції.

Обговорення результатів

Результати довготривалого проспективного дослідження клінічного поліморфізму при окремих варіантах генетичного поліморфізму свідчать, що розлади аутистичного спектра, епілептичні напади, психотичні симптоми, рухові розлади, зокрема кататонічні симптоми, утворюють спектр варіантів клінічного перебігу поліморбідних розладів розвитку зі складним причинно-наслідковим зв'язком.

Клінічний поліморфізм РАС із психотичними симптомами може спостерігатися при взаємодії різних варіантів генетичного поліморфізму із середовищними факторами. Досліджені окремі фенотипи енцефалопатій розвитку, що відповідають певним генетичним синдромам. Окремі варіанти онтогенетичних енцефалопатій супроводжуються епілептичними нападами й можуть бути кваліфіковані як онтогенетичні епілептичні енцефалопатії. Значна частина РАС із розладами свідомості, галюцинаторно-маячними, кататонічними симптомокомплексами, епілептичними нападами утворюють спектр складних розладів розвитку з поліморбідними психічними розладами й епілепсіями при полігенному генетичному поліморфізмі. При таких варіантах генетичного поліморфізму типові й рідкісні генетичні мутації діють адитивно і створюють ризик для первазивних розладів розвитку, коморбідних психічних розладів і неврологічних захворювань.

Два клінічні випадки демонструють поліморбідність психічних розладів, що маніфестують протягом життя у пацієнтів з РАС при мікрodelеціях гена SHANK3 (22q13.3 синдром). Для осіб із синдромом Фелана — Макдерміда властиві первазивні розлади розвитку з когнітивною недостатністю, м'язовою гіпотонією, диспраксією, загальним недорозвиненням мовлення. У підлітковому віці при цьому варіанті енцефалопатії розвитку можливі психотичні розлади.

Проспективні дослідження двох пацієнтів з 22q13.3 синдромом дозволили описати при цьому варіанті генетичного поліморфізму епізоди дезінтеграції з розладами свідомості й кататонічними симптомами. Ці розлади не виявили афінності до терапії антипсихотиками (амісульпридом, галоперидолом, кветіапіном), продемонстрували лише часткову терапевтичну відповідь на лікування арипіпразолом, що поставило під сумнів правомірність кваліфікації психотичних станів у пацієнтів як ознак дебюту шизофренії.

В одному з описаних випадків мікрodelеції гена SHANK3 спостерігалася коморбідність клініки педіатричного делірію з кататонічними симптомами з лобною епілепсією. Досліджуючи перебіг психічних і неврологічних розладів у дівчини зі SHANK3 енцефалопатією, їх афінність до терапії ламотригіном, ми отримали докази того, що розлад свідомості в дівчини має причинно-наслідковий зв'язок з епілептичним процесом, а психічна дезінтеграція з кататонічними симптомами має бути кваліфікована як епізод епілептичного психічного регресу при епілептичній енцефалопатії розвитку.

У літературі наявні обмежені дані про можливу ефективність літію і комбінації арипіпразолу й клоназепаму при дезінтегративних психічних розладах зі сплутаністю свідомості (делірієм) і кататонічними симптомами в пацієнтів із синдромом Фелана — Макдерміда [12, 40]. У досліджених нами пацієнтів часткову терапевтичну ефективність під час двох госпіталізацій продемонструвала комбінована терапія арипіпразолом і бензодіазепіном (клоназепамом/гідазепамом). Значуща клінічна ефективність літію і ламотригіну в

цих пацієнтів відповідає гіпотезі, що мікрodelеція гена SHANK3 може бути асоційована з атипичним перебігом біполярного розладу в пацієнтів із психічною дезінтеграцією [41].

Результати опублікованих досліджень свідчать, що пацієнти з РАС при енцефалопатії SHANK3 більш чутливі до побічних ефектів психотропних лікарських засобів, ніж інші пацієнти з первазивними розладами розвитку [42]. Неефективність солей вальпроєвої кислоти й карбамазепіну при 22q13.3 синдромі може бути пояснена їх поганою переносимістю, появою неприйнятних побічних ефектів. Солі літію за результатами нашого лонгitudинального дослідження були ефективними при лікуванні гострих розладів, але їх застосування виявилось неприйнятним унаслідок побічних ефектів при тривалому застосуванні на етапі дозрівання ремісії.

Отже, солі літію і *ламотригін* можуть бути рекомендовані при лікуванні поліморбідних психічних розладів у пацієнтів з РАС при 22q13.3 синдромі. При поганій переносимості солей літію та антипсихотиків для лікування поліморбідних психічних розладів зі сплутаною свідомістю й кататонічними симптомами рекомендоване лікування комбінацією ламотригіну й арипіпразолу.

Інший описаний нами випадок генетичного поліморфізму зі складними гетерогенними delеціями на полюсі 2p16.3 відповідає описаному в літературі клінічному фенотипу NRXNT енцефалопатії з різко дисгармонійним загальним розвитком аутистичного спектра, тяжкими резистентними до терапії епілепсіями, з ранньою маніфестацією, шизофренією і шизоформними психозами [43–45].

У дитини з РАС і 2p16.3 синдромом протягом життя спостерігалася фокальна скронева епілепсія з інтеріктальним шизоформним епілептичним психозом. Не було досягнуто стабільної ремісії епілептичних нападів при лікуванні леветирацетамом і вальпроатами. При терапії вальпроатами не були досягнуті терапевтично-ефективні дози лікарського засобу через побічні ефекти з боку печінки, підшлункової залози, згортальної системи крові.

Ремісія епілептичних нападів при 2p16.3 синдромі була досягнута при призначенні комплексної терапії солями вальпроєвої кислоти та лакозамідом.

Клінічний фенотип цієї дитини також характеризувався перенесеним психозом із кататонічно-гебіфренною і галюцинаторно-параноїдною симптоматикою, симптомами психічного автоматизму, епізодами психічної дезінтеграції з деліріозно-оніричною сплутаністю свідомості.

З урахуванням особливостей клінічного перебігу, патоморфозу клінічних симптомів протягом життя ми діагностували в дитини з 2p16.3 синдромом онтогенетичну епілептичну енцефалопатію із шизоформним психозом. Підліток погано переносив лікування атипичними антипсихотиками, найбільшу терапевтичну ефективність мало застосування комбінації бензодіазепінів з кветіапіном.

Дві дитини з епілептичною онтогенетичною NEXMIF енцефалопатією в нашому проспективному

дослідженні продемонстрували клінічні фенотипи, подібні до описаних в літературі іншими авторами [38, 46]. Наведені клінічні випадки підтверджують зв'язок NEXMIF енцефалопатій з розладами аутистичного спектра з міоклонічно-атонічними нападами, абсансами, резистентними до протиепілептичної терапії. Також описані випадки NEXMIF енцефалопатій з PAC без епілептичних нападів.

Фенотипи NEXMIF енцефалопатії зустрічаються як у чоловіків, так і в жінок. Для чоловіків характерні тяжчі варіанти клінічного перебігу, з атипичним аутизмом (помірною і тяжкою розумовою відсталістю), епізодами делірію з психотичними симптомами, для жінок — нечутливість до протиепілептичного лікування.

Фенотипи PAC, пов'язані з поліморфізмом локусів генів рецепторів серотоніну 2A (5HTR2A) і дофаміну (DRD2), характеризуються поліморбідністю, маніфестацією різних психічних розладів і неврологічних захворювань у різні періоди життя. Досліджені клінічні випадки продемонстрували поліморбідність психотичних, дефіциту уваги та гіперактивності, рекурентної і біполярної депресії спектрів симптомів з відмінними причинно-наслідковими зв'язками між собою. Були, наприклад, описані фенотипи хронічного афективного розладу (дистимії) з наступним епізодом депресії з психотичними симптомами; посттравматичного стресового розладу з реперезиваннями, обсесивно-параноїдними розладами мислення в підлітка з високофункціональним PAC, з подальшим посиленням гіперкінетичної симптоматики й наступним психотичним епізодом; PAC з посиленням симптомів вибіркового харчування, з подальшим формуванням обсесивно-параноїдних порушень мислення, появою депресивної і галюцинаторної симптоматики.

При генетичному поліморфізмі генів рецепторів серотоніну 2A (5HTR2A) і дофаміну (DRD2) типові й рідкісні генетичні мутації можуть діяти адитивно з іншими мутаціями, створюючи різні ризики для первазивних розладів розвитку та коморбідних психічних розладів і неврологічних захворювань.

Клінічні фенотипи описаних випадків характеризувалися значним поліморфізмом і можуть бути кваліфіковані, як випадки психозу (психотичних симптомів) при PAC. Усі діти контрольної групи з психотичними симптомами за результатами проспективного дослідження продемонстрували терапевтичну відповідь на лікування рisperидоном та арипіпразолом у середньотерапевтичних дозах, але характеризувалися тяжчим дефіцитом емоційної та соціальної когніції порівняно із загальним масивом дітей з первазивними розладами розвитку.

Обговорення також потребує зв'язок частини випадків PAC з психотичними симптомами й психотичними (кататонічними) симптомами з автоімунним енцефалітом. В одному з досліджень описані два тяжких випадки кататонії і делірію у хлопчиків з аутизмом, в одного з описаних пацієнтів також мала місце помірна розумова відсталість [11]. В іншому дослідженні розглядалися випадки делірію з кататонічними симптома-

ми при автоімунному енцефаліті. Двовимірний аналіз показав, що пацієнти з делірієм і кататонією частіше хворіли на вірусний енцефаліт, енцефаліт с антитілами проти NMDA рецепторів мозку та автоімунний енцефаліт NMDAR (–). Новоутворення головного мозку, субарахноїдальні крововиливи, гідроцефалія, епілепсія і церебральні судинні захворювання спостерігалися переважно в пацієнтів з делірієм без кататонії [13].

Висновки

1. Симптоми PAC, епілептичні напади, психотичні симптоми, рухові розлади, зокрема кататонічні симптоми, у педіатричній практиці утворюють спектр варіантів клінічного перебігу поліморбідних розладів розвитку зі складними причинно-наслідковими зв'язками між собою.

2. Проспективні дослідження дозволяють пов'язати певні фенотипи первазивного розвитку з низкою визначених варіантів генетичного поліморфізму.

2.1. Окремі варіанти онтогенетичних енцефалопатій при 22q13.3, 2p16.3, 1q21.1, 15q13.3, 15q24.2q24.3, 16p11.2, 7q31.32, 17p13, 4q35 синдромах супроводжуються епілептичними нападами, психотичними розладами (кататонічними симптомами, епізодами сплутаної свідомості).

2.2. Значна частина PAC з розладами свідомості, галюцинаторно-маячними, кататонічними симптомокомплексами, епілептичними нападами утворюють спектр складних розладів розвитку з поліморбідними психічними розладами та епілепсіями. Біологічною передумовою наведеного клінічного поліморфізму PAC є полігенний генетичний поліморфізм. При таких варіантах генетичного поліморфізму типові й рідкісні генетичні мутації діють адитивно і створюють ризик для первазивних розладів розвитку, коморбідних психічних розладів і неврологічних захворювань.

2.3. Отримані нові докази зв'язку SHANK3 і NRXN1 енцефалопатій розвитку з біполярним, шизоафективним розладами, шизофренією.

3. PAC з делірієм і кататонічними симптомами можуть бути пов'язані з автоімунним енцефалітом. При PAC з делірієм і кататонією частіше, ніж при первазивних розладах без психотичних розладів, діагностують вірусний енцефаліт, енцефаліт с антитілами проти NMDA рецепторів мозку та автоімунний енцефаліт NMDAR (–). При новоутвореннях головного мозку, субарахноїдальних крововиливах, гідроцефалії, епілепсіях і церебральних судинних захворюваннях розлади свідомості (делірій) не супроводжуються кататонічною симптоматикою.

4. Діти з епілептичними енцефалопатіями з делірієм і кататонічними симптомами, що асоційовані з певними варіантами генетичного поліморфізму, погано переносять терапію фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном, атипичними антипсихотиками:

4.1. Отримані нові докази можливої ефективності в таких пацієнтів терапії ламотригіном, невисокими дозами солей вальпроєвої кислоти, політерапії вальпроатами з ламотригіном і лакозамідом.

4.2. При РАС із резистентними до протиепілептичних лікарських засобів епілептичними нападами, делірієм з кататонічними симптомами рекомендоване застосування бензодіазепінів (клоназепаму).

4.3. При призначенні атипичних антипсихотиків перевагу рекомендується віддавати використанню кветіапіну й арипіпразолу. Ці лікарські засоби ефективні в дітей і молодих дорослих при психотичних симптомах без розладів свідомості й кататонічних симптомів.

5. Потрібні подальші дослідження клінічної типології і генетичного поліморфізму при складних варіантах РАС з епілептичними нападами й психотичними симптомами. Результати таких досліджень можуть суттєво впливати на вибір лікарських засобів, прогноз перебігу, відповіді на призначене лікування й розвиток дитини.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Damiani S., Leali P., Nosari G. et al. Association of Autism Onset, Epilepsy, and Behavior in a Community of Adults with Autism and Severe Intellectual Disability. *Brain Sciences*. 2020. Vol. 10. № 8. P. 486.
2. Salpekar J.A., Mula M. Common psychiatric comorbidities in epilepsy: how big of a problem is it? *Epilepsy & Behavior*. 2019. Vol. 98. P. 293-297.
3. Pacheva I., Ivanov I., Yordanova R. et al. Epilepsy in children with autistic spectrum disorder. *Children*. 2019. Vol. 6. № 2. P. 15.
4. Tye C., Runcles A.K., Whitehouse A. J., Alvares G.A. Characterizing the interplay between autism spectrum disorder and comorbid medical conditions: an integrative review. *Frontiers in psychiatry*. 2019. Vol. 9. P. 751.
5. De Crescenzo F., Postorino V., Siracusano M. et al. Autistic symptoms in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*. 2019. Vol. 10. P. 78.
6. De Giorgi R., De Crescenzo F., D'Alò G.L. et al. Prevalence of non-affective psychoses in individuals with autism spectrum disorders: a systematic review. *Journal of clinical medicine*. 2019. Vol. 8. № 9. P. 1304.
7. Chandrasekhar T., Copeland J. N., Spanos M., & Sikich L. Autism, Psychosis, or Both? Unraveling Complex Patient Presentations. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2020. Vol. 29. № 1. P. 103-113.
8. Chisholm K., Lin A., Armando M. Schizophrenia spectrum disorders and autism spectrum disorder. *Psychiatric symptoms and comorbidities in autism spectrum disorder*. Springer, Cham, 2016. P. 51-66.
9. Mazzone L., Postorino V., Valeri G., Vicari S. Catatonia in patients with autism: prevalence and management. *CNS drugs*. 2014. Vol. 28. № 3. P. 205-215.
10. Aziz S., Hendren R.L. Catatonia in autism spectrum disorder in youth systematic review. *International Journal of Autism & Related Disabilities*. 2020. 34.
11. Schieveld J.N.M. Case reports with a child psychiatric exploration of catatonia, autism, and delirium. *International review of neurobiology*. 2006. Vol. 72. P. 195-206.
12. Serret S., Thümmel S., Dor E. et al. Lithium as a rescue therapy for regression and catatonia features in two SHANK3 patients with autism spectrum disorder. *BMC psychiatry*. 2015. Vol. 15. № 1. P. 1-6.
13. Juarez-Jaramillo A., Ramirez-Bermudez J., Gomez H. et al. Delirium With Catatonic Signs: A Neuropsychiatric Phenotype Associated With Autoimmune Encephalitis? 2020. 2243.
14. Xiong J., Chen S., Pang N. et al. Neurological diseases with autism spectrum disorder: role of ASD risk genes. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 349.
15. Ishii A., Hirose S. New genes for epilepsy-autism comorbidity. *Journal of Pediatric Neurology*. 2017. Vol. 15. № 3. P. 105-114.
16. Steinman G., Mankuta D. Gene polymorphism in the genesis of autism. *BAOJ Neurol*. 2018. Vol. 4. № 2. P. 58-110.
17. Soler J., Fañanás L., Parellada M. et al. Genetic variability in scaffolding proteins and risk for schizophrenia and autism-spectrum disorders: a systematic review. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2018. Vol. 43. № 4. P. 223.
18. Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S. et al. Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*. 2009. Vol. 460. № 7256. P. 744-747, doi: 10.1038/nature07229.
19. Steinberg S., de Jong S. et al. Common variants at VRK2 and TCF4 conferring risk of schizophrenia. *Human molecular genetics*. 2011. Vol. 20. № 20. P. 4076-4081.
20. Steinberg S., de Jong S., Mattheisen M. et al. Common variant at 16p11.2 conferring risk of psychosis. *Molecular psychiatry*. 2014. Vol. 19. № 1. P. 108-114.
21. Degenhardt F. Copy number variants in psychiatric disorders. *Personalized Psychiatry*. Academic Press, 2020. P. 357-362.
22. Niarchou M., Chawner S.J., Doherty J.L. et al. Psychiatric disorders in children with 16p11.2 deletion and duplication. *Translational psychiatry*. 2019. Vol. 9. № 1. P. 1-8.
23. Horev G. et al. Dosage-dependent phenotypes in models of 16p11.2 lesions found in autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011. Vol. 108. № 41. P. 17076-17081.
24. da Silva Montenegro E.M., Costa C.S., Campos G. et al. Meta-Analyses Support Previous and Novel Autism Candidate Genes: Outcomes of an Unexplored Brazilian Cohort. *Autism Research*. 2020. Vol. 13. № 2. P. 199-206.
25. Зенков Л.П. и др. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии, аутизм и другие расстройства психического развития. *Аутизм: наука и практика. По страницам журнала «Аутизм и нарушения развития» (2003–2014)*. 2014. С. 6-21.
26. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 1). *Мінародний ендокринологічний журнал*. 2020. Т. 16. № 4. С. 37-42.
27. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 2). *Мінародний ендокринологічний журнал*. 2020. Т. 16. № 5. С. 48-53.
28. Final Report Summary — PSYCHCNVS (Copy number variations conferring risk of psychiatric disorders in children). <https://cordis.europa.eu/project/id/223423/reporting>.
29. Голмбет В.Е., Корень Е.В. Вариации числа копий в геноме — новая страница в генетических исследованиях в области психиатрии: международный проект PsychCNVs. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010. Т. 110. № 1. С. 107-109.
30. Zhou W.Z., Zhang J., Li Z. et al. Targeted resequencing of 358 candidate genes for autism spectrum disorder in a Chinese cohort

reveals diagnostic potential and genotype – phenotype correlations. *Human mutation*. 2019. Vol. 40. № 6. P. 801–815.

31. Blazejewski S.M., Bennison S.A., Smith T.H. et al. Neurodevelopmental genetic diseases associated with microdeletions and microduplications of chromosome 17p13.3. *Frontiers in genetics*. 2018. Vol. 9. P. 80.

32. Huynh M.T., Lambert A.S., Tosca L. et al. 15q24. 1 BP4-BP1 microdeletion unmasking paternally inherited functional polymorphisms combined with distal 15q24. 2q24. 3 duplication in a patient with epilepsy, psychomotor delay, overweight, ventricular arrhythmia. *European journal of medical genetics*. 2018. Vol. 61. № 8. P. 459–464.

33. Grabowski P.A.P., Bello A.F., Rodrigues D.L. et al. Deletion involving the 7q31–32 band at the CADPS2 gene locus in a patient with autism spectrum disorder and recurrent psychotic syndrome triggered by stress. *Case reports in psychiatry*. 2017. Vol. 2017. P. 2017.

34. Bernier R., Steinman K.J., Reilly B. et al. Clinical phenotype of the recurrent 1q21. 1 copy-number variant. *Genetics in Medicine*. 2016. Vol. 18. № 4. P. 341–349.

35. Lowther C., Costain G., Stavropoulos D.J. et al. Delineating the 15q13. 3 microdeletion phenotype: a case series and comprehensive review of the literature. *Genetics in Medicine*. 2015. Vol. 17. № 2. P. 149–157.

36. Basel-Vanagaite L., Goldberg-Stern H., Mimouni-Bloch A. et al. An emerging 1q21.1 deletion-associated neurodevelopmental phenotype. *Journal of child neurology*. 2011. Vol. 26. № 1. P. 113–116.

37. Dibbens L.M., Mullen S., Helbig I. et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Human molecular genetics*. 2009. Vol. 18. № 19. C. 3626–3631.

38. Stamberger H., Hammer T.B., Gardella E. et al. NEXMIF encephalopathy: an X-linked disorder with male and female phenotypic patterns. *Genetics in Medicine*. 2021. 23(2). 363–373.

39. Голимбет В.Е. Молекулярно-генетический полиморфизм и клиническая гетерогенность эндогенных психозов: Автореф. дис... д-ра биол. наук. М, 2003. 225 с.

40. Egger J.I.M., Verhoeven W.M., Groenendijk-Reijenga R. et al. Phelan-McDermid syndrome due to SHANK3 mutation in an intellectually disabled adult male: successful treatment with lithium. *Case Reports*. 2017. Vol. 2017. bcr-2017-220778.

41. Verhoeven W.M.A., Egger J.I.M., de Leeuw N. A longitudinal perspective on the pharmacotherapy of 24 adult patients with Phelan-McDermid syndrome. *European journal of medical genetics*. 2020. Vol. 63. № 3. C. 103751.

42. Denayer A., Van Esch H., De Ravel T. et al. Neuropsychopathology in 7 patients with the 22q13 deletion syndrome: presence of bipolar disorder and progressive loss of skills. *Molecular syndromology*. 2012. Vol. 3. № 1. P. 14–20.

43. Alsubaie L., Aloraini T., Amoudi M. et al. Genomic testing and counseling: The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. *Annals of Human Genetics*. 2020. Vol. 84. № 6. P. 431–436.

44. Angione K., Eschbach K., Smith G. et al. Genetic testing in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Epilepsy research*. 2019. Vol. 150. P. 70–77.

45. Keller R., Basta R., Salerno L. et al. Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. *Neurological Sciences*. 2017. Vol. 38. № 8. P. 1353–1361.

46. Ogasawara M., Nakagawa E., Takeshita E. et al. Clonazepam as an Effective Treatment for Epilepsy in a Female Patient with NEXMIF Mutation: Case Report. *Molecular Syndromology*. 2020. Vol. 11. № 4. P. 232–238.

UA-LAMO-PUB-032021-039

Отримано/Received 08.02.2021

Рецензовано/Revised 26.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021 ■

I.A. Martsenkovsky, I.I. Martsenkovska, H.V. Makarenko, T.O. Skrypnik, I.F. Zdoryk
SI "Research Institute for Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Pediatric delirium in autism spectrum disorders. Clinical and genetic polymorphism, connection with ontogenetic epileptic encephalopathies, schizophrenia, bipolar disorder

Abstract. Psychotic symptoms are diagnosed in 3–16 % of adolescents and young adults with autism spectrum disorder (ASD) and arouse the discussion about their etiopathogenetic conceptualization. Within the 7th Framework Program: PsychGene “Copy Number Variation and Endophenotypes in Psychiatric Disorders, 2009–2012”, after GWAS by the deCODE Genetics’ laboratory (Iceland), more than 40,000 rare mutations were identified that are associated with an increased risk of manifestation of mental disorders in childhood. During 2009–2012, 25 children of preschool and primary school age (mean age 78.0 ± 36.3 months) with ASD with 1q21.1, 15q13.3, 15q24, 2q24.3, 2p16.3, 16p11.2, 7q31.32, 22q13.3, 17p13, 4q35 syndromes and NEXMIF mutations on the X chromosome and 38 children (mean age 48.0 ± 21.8 months) with variants of serotonin 2A receptor gene loci polymorphism (5HTR2A) and dopamine (DRD2) were selected for prospective research in the State Institution “Research Institute for Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine”. By March 2021 (mean duration of longitudinal observations 127.2 ± 12.8 months), 12 clinical cases of psychotic disorders/delirium in patients with ASD and epileptic seizures and 8 cases of ASD with individual psychotic symptoms without impaired consciousness

and epileptic seizures were described and studied. The clinical phenotypes of SHANK3, NRXNT, NEXMIF encephalopathies, other complex variants of pervasive developmental disorders with psychotic symptoms, their causal relationships with epileptic encephalopathies, schizophrenia, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder have been investigated and described. From a prospective study, therapeutic strategies are discussed. Patients with epileptic encephalopathies do not tolerate therapy with phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, and atypical antipsychotics. New evidence has been obtained of the possible effectiveness of therapy with lamotrigine, low doses of valproic acid salts, polytherapy with valproate with lamotrigine and lacosamide in such patients. In ASD with epileptic seizures resistant to antiepileptic drugs, delirium with catatonic symptoms, the use of benzodiazepines (clonazepam) is recommended. When prescribing atypical antipsychotics, quetiapine and aripiprazole are recommended. These drugs are effective in children and young adults with ASD with psychotic symptoms without impairment of consciousness or catatonic symptoms.

Keywords: autism spectrum disorders; delirium; catatonic symptoms; epileptic encephalopathy

Марценковский И.А., Марценковская И.И., Макаренко А.В., Скрыпник Т.А., Здорик И.Ф.
ГУ «НИИ психиатрии МЗ Украины», г. Киев, Украина

**Педиатрический делирий при расстройствах аутистического спектра.
Клинический и генетический полиморфизм, связь с онтогенетическими эпилептическими
энцефалопатиями, шизофренией, биполярным расстройством**

Резюме. Психотические симптомы диагностируются у 3–16 % подростков и молодых взрослых с РАС и вызывают дискуссии об их этиопатогенетической концептуализации. В рамках 7th Framework Programme: PsychGene «Copy Number Variation and Endophenotypes in Psychiatric Disorders, 2009–2012» после сканирования геномов (GWAS) лабораторией deCODE genetics (Исландия) выделены более 40 тысяч редких мутаций, которые связывают с повышением риска манифестации психических расстройств в детском возрасте. В ГУ «НИИ психиатрии МЗ Украины» в течение 2009–2012 годов для проспективного исследования отобраны 25 детей дошкольного и младшего школьного возраста (средний возраст $78,0 \pm 36,3$ месяца) с РАС с 1q21.1, 15q13.3, 15q24, 2q24.3, 2p16.3, 16p11.2, 7q31.32, 22q13.3, 17p13, 4q35 синдромами и NEXMIF мутациями на X-хромосоме и 38 детей (средний возраст $48 \pm 21,8$ месяцев) с вариантами полиморфизма локусов генов рецепторов серотонина 2A (5HT_{2A}) и дофамина (DRD2). К марту 2021 (средняя продолжительность проспективного наблюдения $127,2 \pm 12,8$ месяца) описаны и исследованы 12 клинических случаев психотических расстройств/делирия у пациентов с РАС и эпилептическими припадками и 8 случаев РАС с отдельными психотическими симптомами без нарушений сознания и эпилептических припадков. Исследованы и описаны клинические фенотипы SHANK3, NRXNT,

NEXMIF энцефалопатий, другие сложные варианты первичных расстройств развития с психотическими симптомами, их причинно-следственные связи с эпилептическими энцефалопатиями, шизофренией, биполярным расстройством, расстройствами дефицита внимания и гиперактивности. По результатам проспективного исследования обсуждаются терапевтические стратегии. Пациенты с эпилептическими энцефалопатиями плохо переносят терапию фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином, атипичными антипсихотиками. Получены новые доказательства возможной эффективности у таких пациентов терапии ламотригином, невысокими дозами солей вальпроевой кислоты, политерапии вальпроатами с ламотригином и лакозамидом. При РАС с резистентными к противоэпилептическим лекарственным средствами эпилептическими припадками, делирием с кататоническими симптомами рекомендовано применение бензодиазепинов (клоназепам). При назначении атипичных антипсихотиков рекомендованы кветиапин и арипипразол. Эти лекарственные средства эффективны у детей и молодых взрослых с РАС с психотическими симптомами без расстройств сознания и кататонических симптомов.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра; делирий; кататонические симптомы; эпилептические энцефалопатии

УДК 617.541-009.7-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229895>

Орос М.М., Сапіга І.І.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Торакалгія як актуальна проблема в практиці невролога: діагностика та лікування

Резюме. Торакалгія (біль у грудній клітці) є однією з проблем, що найчастіше зустрічаються в клінічній практиці як неврологів, так і лікарів різних спеціальностей — травматологів-ортопедів, ревматологів, сімейних лікарів, дільничних терапевтів, фізіотерапевтів, голкорексфлексотерапевтів, мануальних терапевтів тощо. Це друга за частотою причина звернення за екстреною медичною допомогою після гострого болю в животі. Цей термін означає наявність відчуття болю в ділянці грудного відділу хребта, що супроводжується напруженням м'язів спини і шиї. Варто особливо відзначити, що ця проблема досить підступна в тому плані, що біль в грудній клітці може бути викликаний не тільки проблемами з хребтом, а й хворобами інших внутрішніх органів (наприклад, серця), але через схожість симптомів може бути встановлений неправильний діагноз. Дослідження включає структурний аналіз даних літератури з метою оцінки методів діагностики і лікування.

Ключові слова: торакалгія; біль у грудній клітці; Аспірікс; Де-Спан

Вступ

Близько 25 % населення Європи протягом трьох місяців і довше відчувають біль (у тому числі 5 % — сильний біль) у м'язах, суглобах, шиї або спині. Така поширеність больових синдромів неминує веде до серйозних економічних втрат, як прямих (нездатність пацієнта виконувати посадові обов'язки), так і непрямих (зниження якості життя, лікування ускладнень терапії) [1].

У Європі поширеність хронічної торакалгії становить 25,4 на 100 опитаних [7].

Біль у грудній клітці (торакалгія) є причиною 1–3 % усіх звернень по медичну допомогу. Згідно з даними різних авторів, поширеність торакалгії в загальній популяції сягає 20–40 %, а кожен п'ятий пацієнт первинної ланки страждає саме від цього виду болю.

Синдром торакалгії (СТ) різної локалізації та ступеня вираженості за поширеністю займає одну з лідируючих позицій як у практично здорових пацієнтів, так і в осіб із визначеною соматичною патологією [7].

Біль, що локалізується в ділянці грудної клітки, може бути обумовлений такими захворюваннями: сер-

цево-судинної системи (ішемічна хвороба серця (ІХС), перикардити, ревматичні ураження серця, аневризма аорти тощо); бронхолегеневої системи (плеврити, пневмогемоторакс, емфізема середостіння, різні форми обструктивної патології легень у фазі загострення тощо); опорно-рухового апарату (травми, стан після торакальних оперативних втручань, остеопороз, сколіози, гіперкіфоз і кіфосколіози грудного відділу хребта тощо) [7].

Гострий біль у ділянці серця є причиною звернення по невідкладну допомогу в 5–6 % випадків як у США, так і в Європі, хоча ішемічна хвороба серця виявляється лише у 12 % пацієнтів первинної ланки [5].

Наявність торакалгії неминує веде до обмеження респіраторної функції грудної клітки і порушення кашльового механізму санації бронхів, що проявляється обтяженням перебігу гострих і хронічних захворювань, у тому числі пневмоній, гострих бронхітів, хронічних обструктивних бронхітів, бронхіальної астми. При обструктивній патології особливе значення має рефлекторне посилення спазму бронхів внаслідок соматовісцеральних рефлексів. У хворих кардіологічного про-

філю з тієї ж причини можливе виникнення або посилення нападів стенокардії, обумовлене рефлекторним спазмом коронарних артерій. Аналогічний вплив може мати місце і щодо функціонування діафрагми, дискінезій жовчного міхура. За наявності синдрому функціонального блоку верхньої апертури грудної клітки істотно страждає церебральна гемодинаміка, причому як венозний, так і артеріальний її компонент [1].

Етіопатогенез

Причини вертеброгенних торакалгій:

- неспецифічні причини (дисфункція дуговідросткових суглобів, протрузії і грижі міжхребцевих дисків, артроз суглобів, вторинний міофасціальний синдром);
- травма (міжхребцевих суглобів, міжхребцевих дисків, м'язів і зв'язок, переломи хребців);
- ревматичні захворювання (серонегативні спондилоартрити (анкілозуючий спондиліт, псоріатичний артрит, артрити при запальних захворюваннях кишечника, синдром Рейтера), остеопороз; ідіопатичний дифузний гіперостоз скелета; мікрористалічні артрити);
- інфекційні захворювання (остеомиєліт, туберкульоз (у тому числі дисцит));
- новоутворення (первинні метастатичні (70 % усіх випадків) ураження хребта, мієлома);
- ендокринні захворювання (хвороба Педжета);
- інші захворювання (хвороба Scheurman; ювенільний кіфоз Понтца; кругла спина Ліндемана; гіпермобільний синдром тощо) [8].

Основними причинами невертеброгенних больових синдромів є міофасціальна дисфункція та психогенні больові синдроми [5].

Причини м'язово-скелетного болю в ділянці серця:

- ізольований м'язово-скелетний біль (часті: міофасціальні больові синдроми; біль, пов'язаний з дуговідростковими чи реберно-поперечними суглобами; костохондрит та стернальний синдром; рідкісні: синдром Тітце; ксифоїдалгія);
- ревматологічні захворювання (часті: фіброміалгія; аксіальні спондилоартропатії, включаючи анкілозуючий спондилоартрит; ревматоїдний артрит; рідкісні: системний червоний вовчак; септичний артрит);
- неревматичні захворювання (остеопороз; злоякісні новоутворення, включаючи синдром дифузного кісткового болю; серпоподібно-клітинна анемія (рідко)) [5].

Клінічні прояви

Симптоми торакалгій присутні в клінічній картині неврологічних, ревматологічних, травматологічних, терапевтичних та інших захворювань [8].

Самостійне клінічне значення становить як сам СТ, так і біомеханічні, міофасціальні і рефлекторні порушення, які його формують. Ці порушення при локалізації у верхніх відділах грудної клітки викликають погіршення артеріального церебрального кровообігу й обмеження венозного відтоку від голови. Незалежно від локалізації СТ сприяє формуванню, збереженню і наростанню обмеження рухливості грудної клітки, брон-

хіальної прохідності, переважно дихальної мускулатури, порушенню кашльового рефлексу і збільшенню внаслідок цього енергетичної цінності дихання [7].

Виникають вторинні больові синдроми, епізоди запаморочення, обмеження обсягу рухів в шийному і грудному відділах хребта, ребрах і плечовому поясі, розвиваються і наростають респіраторний дискомфорт, дисомнії, зниження працездатності, формуються когнітивно-мнестичні порушення [7].

Клінічна картина вертеброгенної торакалгії представлена ниючими болями в грудному відділі хребта, на тлі яких виникають болі оперізуючого характеру. Провокуючими факторами є повороти тулуба і глибоке дихання [8].

Основною ознакою вертебральної торакалгії є больовий синдром внаслідок ураження корінця. Основним проявом хвороби є корінцевий синдром, який включає такі симптоми: ниючі болі, посилення больових відчуттів при вдиху, чханні, кашлі, поворотах і нахилах тулуба, локалізація болю на одній стороні грудної клітки або больові відчуття можуть мати оперізуючий характер, іррадіація болю по ходу міжреберних проміжків, де проходять міжреберні нерви, простріли інтенсивних болів у хребет, шию, руку на стороні ураження, прояви парестезії — відчуття оніміння, печіння шкірних покривів, напруження м'язів грудної клітки в ділянці патологічного процесу (м'язовий дефанс), вегетативні порушення — панічні атаки, почуття нестачі повітря [2].

Діагностика

Окрім загальноприйнятих діагностичних заходів (ретельний збір анамнезу та скарг, електрокардіографія, рентгенографія органів грудної клітки), важливим є виявлення ознак вертеброгенної дисфункції (порушення постави, деформації, обмеження та больючість рухів у хребті, чутливість паравертебральних точок, ділянки гіпер- чи гіпестезії), а також пальпаторне обстеження м'язів грудної клітки та спини. Мануальне обстеження м'язів дозволяє виявити напруження та тригерні точки (локальні ущільнення на зразок больових зон, тяжів тощо), натискування на які провокує біль. Обстежують дихальні рухи, рухи у грудному відділі хребта та плечових суглобах [5].

Для діагностики використовують:

- магнітно-резонансну томографію;
- рентгівське дослідження;
- денситометрію (дослідження структури кісткової тканини);
- скінтиграфію (дослідження з використанням радіоізотопів);
- електронейроміографію (обстеження, що дозволяє оцінити функціонування периферичної нервової системи).

Виявлення атипичних симптомів. Нічний чи занадто інтенсивний біль часто є ознакою системних захворювань, інфекційних уражень та злоякісних новоутворень. Супутня наявність болю в нижній частині спини підвищує ймовірність виявлення спондилоартропатій, артралгії — ймовірність ревматоїдного артрити, а порушення сну та виснаження — фіброміалгії [5].

Магнітно-резонансна томографія займає провідне місце в діагностиці ураження ілеосакральних зчленувань. Для діагностики ранніх ознак (гостре запалення), таких як капсуліт, ентезит, синовіт, остеїт, використовують переважно STIR/T1-зважений режим зображення з контрастуванням.

Торакалгії у молодих пацієнтів можуть бути асоційовані з диспластичною спондилопатією — дисплазією Scheurman. Типовими рентгенологічними ознаками дисплазії Scheurman є: поширена клиноподібність тіл хребців, наявність гриж Шморля, зниження висоти міжхребцевих дисків і пологий кіфоз (типовий для грудного відділу). До ранніх змін при дисплазії відносять зниження висоти дисків і нерівності замикальних пластин [8].

При підозрі на ІХС обов'язкове проведення електрокардіографії. Пацієнт повинен бути проконсультований кардіологом.

Різні методи використовуються для діагностики ішемії міокарда, у тому числі електрокардіографія й ехокардіографія, різні форми стрес-ЕхоКГ, стрес-ЕКГ, сцинтиграфії міокарда і коронарної ангиографії [3].

Діагностика м'язово-фасціального синдрому заснована на виявленні болісності й ущільнень при пальпації м'язів, виявленні тригерних точок, зв'язку болю з напруженням певних груп м'язів. При цьому характерна поява або посилення болю при скороченні м'язових груп, рухах рук і тулуба [3].

Діагностика вертеброгенної торакалгії — рентгенографія грудного відділу хребта (виявляють неспецифічні зміни: зниження висоти і кальцифікацію диска; остеофіти). При появі ознак ураження спинного мозку необхідні консультація нейрохірурга, проведення КТ, МРТ або мієлографії [2].

Скринінгове клініко-лабораторне обстеження: фізикальний і неврологічний огляд, рентгенографія (за показаннями) із застосуванням функціонального аналізу рентгенограм, мануальна діагностика. Для уточнення генезу ураження або за наявності «червоних прапорців» (вогнищевої неврологічної та іншої симптоматики, пухлин, остеопорозу та інших станів в анамнезі, що дозволяють припустити специфічний генез болювого синдрому) використовують ультразвукове дослідження суглобів та внутрішніх органів, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію та інші методи інструментального обстеження, проводяться консультації у фахівців (ревматолога, травматолога) [1].

Лікування

Деякі пацієнти без будь-яких очевидних причин, без ознак психічних розладів, порушення моторики стравоходу мають постійні болі в грудях. У таких випадках, через значну поширеність психічних розладів у пацієнтів із некардіогенною торакалгією, під час обстеження багато лікарів емпірично призначають психоактивні препарати, які знайшли широке застосування при лікуванні хронічних болювих синдромів [3].

Для лікування болювих синдромів грудної клітки м'язово-скелетного походження, зокрема міофасціальних синдромів, найчастіше застосовуються нестероїдні протизапальні препарати, міорелаксанти та трициклічні антидепресанти [3].

Групу препаратів під назвою «міорелаксанти центральної дії» використовують для зняття гіпертонусу: тизанідин, баклофен; циклобензаприн. Використовують масаж, тепло, нейростимуляційні методики, а також локальні ін'єкції. Широко застосовуються методи постізометричної релаксації та м'якотканинної мануальної терапії. Система немедикаментозного впливу найбільш ефективна при комбінації різних методів лікувальної фізкультури, мануальної терапії, біомеханічної корекції хребта та рефлексотерапії [5].

Вибір лікарського засобу для купірування болю при СТ визначається переважним патогенетичним механізмом (ноцицептивний, нейропатичний, змішаний).

У разі переважання ноцицептивного компонента препаратами вибору є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Певно, найбільш важливою задачею для лікаря є раціональне знеболення пацієнта з болювим синдромом. Для цього треба оптимально комбінувати НПЗП та вибирати спосіб їх введення. Однозначно, що при гострому болювому синдромі перевага на боці ін'єкцій НПЗП, що мають виражений анальгетичний ефект. Декскетопрофен є НПЗП з вираженим анальгетичним ефектом, у своїй практиці для лікування гострого болю при торакалгії ми використовуємо Де-Спан 2–3 рази на добу залежно від вираженості болю. Важливим фактором при виборі НПЗП є швидкість настання знеболюючого ефекту. Тому цікавими є альтернативні шляхи введення стандартних НПЗП, зокрема інтраназальний шлях, при якому анальгезія настає дуже швидко. В Україні існує препарат Аспрікс (кеторолак) компанії «Мікрохім» для інтраназального введення. У лікуванні гострої торакалгії ми використовуємо комбінацію двох НПЗП. Так звана **формула раціонального знеболювання** включає в себе Де-Спан (декскетопрофен) в/м перші два-три дні по 2–3 рази на добу, потім, протягом 3–5 днів, ми використовуємо інтраназально Аспрікс (кеторолак) 2–3 рази на добу. Така схема показала себе як ефективна та раціональна для знеболювання при торакалгії.

У разі переважання нейропатичного компонента найбільш ефективними як анальгетики є препарати із групи антиконвульсантів. Щоб уникнути розвитку синдрому відміни, зниження дози препарату в кінці курсу лікування має бути поступовим [6].

Використовуються комбіновані вітамінні препарати, що містять тіамін (вітамін В₁), піридоксин (вітамін В₆) і ціанокобаламін (вітамін В₁₂). Вони впливають на метаболічні процеси в нервовій системі і передачу нервових імпульсів. Парентеральне введення тіаміну, піридоксину і ціанокобаламіну в комбінації з іншими анальгетиками (НПЗП, антиконвульсанти тощо) спри-

яє більш ефективному купіруванню болю і скороченню термінів лікування [6].

У хворих на вертебральні торакалгії використовують комплексне лікування із застосуванням мануальної терапії, кінезитерапії [4].

Можна рекомендувати такі техніки, як постізометрична релаксація м'язів з використанням дихальних і окорухових синергій, міофасціальний реліз, шкірно-фасціальний релізінг, метод мануальної інактивації тригерних точок, постреципрокна релаксація, периферичні варіанти краніосакральної техніки. Для корекції суглобових дисфункцій можливе застосування маніпуляційних технік [1].

З фізіотерапевтичних методів частіше використовують синусоїдальні модульовані діадинамічні струми, магнітно-лазерну терапію [4].

Застосовують бальнеотерапію, переважно радонові, нафталанові та скипидарні ванни; грязелікування у вигляді грязьових аплікацій і гальваногрязей; озокеритотерапію; голкорексфлексотерапію і електроголкотерапію (використовують гальмівну і збудливу методику, залежно від стану м'язів, а також переважно біологічно активні точки для зниження м'язового гіпертонусу і зменшення болю) [4].

Поза протоколом є протинабрякова терапія, що зазвичай являє собою поєднання місцевого застосування препаратів венотонічної дії і магнітотерапії. Необхідно дуже обережно ставитися до застосування синусоїдальних модульованих струмів, незважаючи на те, що в низці випадків вони дають позитивний ефект. Зіграючи процедури також слід застосовувати з обережністю, оскільки вони пов'язані з ризиком посилення набряку через дію феномена «венозного джгута». У той же час утеплення болючої ділянки без зовнішнього нагріву зазвичай сприяє релаксації спазмованих м'язів, зменшенню набряку і больового синдрому [1].

Висновок

Своєчасна діагностика і корекція торакалгій мають, безсумнівно, важливе клінічне значення і дозволяють істотно підвищити якість життя пацієнтів, запобігти хронізації больового синдрому, а в низці випадків уникнути небезпечних ускладнень [1]. Лікарі повинні виключити хвороби серця у хворих, які звертаються з болем у грудній клітці. Якщо біль у грудях виявляється некардіогенним, то емпіричне лікування шлунково-кишкових причин і відповідна оцінка психогенних

причин болю в грудях мають важливе значення для симптоматології пацієнтів [3]. Терапія при торакалгії повинна бути комплексною, адекватною генезу виявлених джерел болю і стадії захворювання. Найбільш ефективним є поєднання патогенетично обґрунтованої фармакологічної терапії (у першу чергу НПЗП, зокрема раціональне знеболювання комбінацією Де-Спану та Аспіксу) і немедикаментозних методів. Профілактичні заходи повинні бути спрямовані на компенсацію або корекцію факторів ризику [7].

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Васильев А.С., Васильева В. В., Шмырев В.И. Торакалгии у пациентов трудоспособного возраста в условиях мегаполиса: особенности патогенеза, диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия. Неврология.* № 3 (31).
2. Денисова О.В. Вертеброгенные грудные синдромы в практике врача-невролога. *Центральный научный вестник.* 2016. Т. 1. № 14(14). С. 19–22.
3. Дорофеев В.И., Монашенко Д.Н., Свиридо Д.А., Савельев А.А. Оценка некардиогенной боли в груди. *Вестник Северо-западного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2017. Т. 9. № 3.
4. Kozolkin O.A., Medvedkova S.O., Lisova O.A. Efficiency of complex treatment of the patients with vertebral thoracalgia using the manual therapies. *Ukrainskyi Visnyk Psykhonevrolohii.* 2019, September. 27(3). 5–11. DOI: 10.36927/2079-0325-V27-is3-2019-1
5. Орос М.М., Грабар В.В. Біль у ділянці серця: погляд невролога. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2017. № 7 (93). С. 77–81.
6. Шмырев В.И., Васильев А.С., Васильева В.В., Васильева Г.А. Синдром торакалгии в клинической практике. *Поликлиника.* 2015. № 3. С. 66–70.
7. Шмырев В., Васильев А., Васильева В., Мкртумян А. Ведение пациентов с невертеброгенными невисцерогенными торакалгиями в многопрофильном стационаре. *Врач.* 2011. № 2.
8. Шостак Н.А., Правдюк Н. Г. Вертеброгенная торакалгия в практике врача-интерниста. *Consilium Medicum.* 2015. № 17(9). С. 74–77.

Отримано/Received 11.02.2021

Рецензовано/Revised 24.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.03.2021 ■

M.M. Oros, I.I. Sapiha

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Thoracalgia as an actual problem in the practice of neurologist: diagnosis and treatment

Abstract. Thoracalgia (pain in the chest) is one of the challenges which the neurologists and the physicians of different specialties — orthopedic traumatologist, rheumatologists, family doctors, primary care physicians, physiatrists, acupuncturists, chiropractic — face most often in clinical practice. It is the second reason after acute stomachache the patients seek emergency medical care. This term means a sense of pain in thoracic pain accompanied by muscle ten-

sion in the back and neck. It is worth noting that this problem is insidious since the pain in the chest may result not only from spine lesions but the diseases of other body organs (for example, heart), and the resembles of the symptoms may provoke misdiagnosing. The study includes systemic analysis of the literature data to evaluate diagnostic and treatment methods.

Keywords: thoracalgia; pain in the chest; Asprix; De-Span

Орос М.М., Сапига И.И.

Ужгородский национальный университет, г. Ужгород, Украина

Торакалгия как актуальная проблема в практике невролога: диагностика и лечение

Резюме. Торакалгия (боль в грудной клетке) является одной из проблем, наиболее часто встречающихся в клинической практике как неврологов, так и врачей различных специальностей — травматологов-ортопедов, ревматологов, семейных врачей, участковых терапевтов, физиотерапевтов, иглорефлексотерапевтов, мануальных терапевтов и др. Это вторая по частоте причина обращения за экстренной медицинской помощью после острой боли в животе. Этот термин означает наличие ощущения боли в области грудного отдела позвоночника, сопровождающейся напряжением мышц спины и

шеи. Стоит особо отметить, что эта проблема довольно коварная в том плане, что боль в грудной клетке может быть вызвана не только проблемами с позвоночником, но и болезнями других внутренних органов (например, сердца), но из-за сходства симптомов может быть поставлен неправильный диагноз. Исследование включает структурный анализ данных литературы с целью оценки методов диагностики и лечения.

Ключевые слова: торакалгия; боль в грудной клетке; Асприкс; Де-Спан






ДЕ-СПАН®
Декскетопрофен
СИЛА ЗНЕБОЛЮВАННЯ



СУЧАСНИЙ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ ЗАСІБ ІЗ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ СУБСТАНЦІЇ (ІРЛАНДІЯ) ВІД УКРАЇНСЬКОГО ВИРОБНИКА



-  Виражене знеболювання настає вже за 10 хвилин після введення
-  Виготовлений з європейської субстанції (Ірландія)
-  Високий рівень безпеки щодо ускладнень зі сторони ШКТ



ШВИДКЕ ІННОВАЦІЙНЕ ЗНЕБОЛЮВАННЯ



назальний спрей



t = 30 хв



таблетки



t = 1,5 год¹

Asprix
Аспрікс®
Кеторолаку трометамін



Максимальне знеболювання у 3 рази швидше за таблетовану форму



мікрохім
УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ

Приборкай енергію ХВИЛІ



ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

- Доведена ефективність при парціальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів^{1,2}
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії³⁻⁵
- Один з найдоступніших за ціною леветирацетамів в Україні⁶



Препарат року 2017

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

UA-LEVI-MI-042019-016
Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ
Діюча речовина. Леветирацетам. Лікарська форма. Таблетки, відкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. Фармакологічні властивості. Леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca²⁺ шляхом часткового пригнічення току через Ca²⁺ канали N-типу і зниження вивільнення Ca²⁺ з інтранейрональних депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку і β-карболінами, а також зв'язується зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. Показання. Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію, міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. Протипоказання. Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піридону, а також до будь-яких компонентів препарату. Побічні реакції. Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судороги, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топірамамом), вертиго, назофарингіт, кашель, шкірне висипання, астенія/стоматит/лопаність тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України. Таблетки: № UA/11396/01/01, UA/11396/01/02. Наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральний: № UA/11396/02/01, Наказ МОЗ України від 18.03.2016 № 197. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Lyseng-Williamson K.A. Drugs. 2011 Mar 5;71(4):489-514. 2. Kojovic M. et al. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47-62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6. 4. Toneyaboni S.H. et al. 2010 Aug; 90(3):273-7. 5. Chen J, et al. The clinical efficacy and safety of levetiracetam add-on therapy for child refractory epilepsy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun;20(12):2689-94. 6. Тижневик «Аптека», <http://www.apteka.ua>.

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

УДК 616.831-002-022.7:578]-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229896>Літовченко Т.А.¹, Літовченко А.В.²¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна²Харківська державна академія фізичної культури, м. Харків, Україна

Роль вірусних енцефалітів у розвитку епілептичних нападів і епілепсії

Резюме. В огляді обговорюється роль неепідемічних вірусних енцефалітів і СНІДу в розвитку гострих епілептичних нападів і епілепсії, проаналізовані сучасні епідеміологічні дані й фактори ризику. Інфекції центральної нервової системи призводять до 15 % усіх випадків new-onset симптоматичних епілептичних нападів. Ризик залежить від етіології інфекції, локалізації ураження й тяжкості. Високий ризик розвитку епілепсії відмічається при герпетичних енцефалітах і СНІДі. Показано, що вірусні інфекції часто ускладнюються епілептичними нападами в гострій фазі захворювання (ранні напади) і призводять до підвищення ризику розвитку епілепсії в подальшому. Механізми розвитку ранніх і пізніх судом різні. Існує безліч форм вірусного енцефаліту, і всі вони різною мірою пов'язані з подальшою епілепсією. Ризик розвитку епілепсії після вірусного енцефаліту збільшується в сім-десять разів порівняно з преморбідним рівнем. Цей ризик зростає у 22 рази від преморбідного ризику, якщо пацієнт мав ранні напади під час гострої інфекції. Своєчасне лікування вірусної інфекції і ранніх судом може знизити ризик розвитку епілепсії. Лікування епілепсії внаслідок інфекційного ураження центральної нервової системи аналогічне лікуванню інших симптоматичних епілепсій, а протиепілептичний препарат обирається відповідно до семіології нападів з урахуванням взаємодії між протиепілептичним препаратом і протиінфекційною терапією. Це особливо важливо для осіб зі СНІДом, у яких антиретровірусні засоби вступають у значну взаємодію з протиепілептичним препаратом. Протиепілептичним препаратом першого вибору в лікуванні епілепсії та епілептичних нападів після вірусних енцефалітів вважається леветирацетам.

Ключові слова: вірусний енцефаліт; СНІД; епілептичні напади; фактори ризику; лікування; леветирацетам; огляд

Інфекції центральної нервової системи (ЦНС) є основною причиною судом і набутої епілепсії в низці регіонів світу [1, 2]. Гострі напади часто відбуваються при тяжкому менінгіті, вірусному енцефаліті, малярії і нейроцистицеркозі, і вони пов'язані зі збільшенням смертності й захворюваності, включно з розвитком епілепсії. Збудливість нейронів, вторинна щодо прозапальних сигналів, викликаних інфекціями ЦНС, є важливим загальним механізмом генерації судом на додаток до інших специфічних механізмів [3]. Загальний ризик розвитку епілепсії внаслідок інфекцій ЦНС становить 3 %, але захво-

рюваність значно відрізняється в різних регіонах через превалювання різних патернів інфекційних уражень ЦНС у світі [4, 5].

Інфекції ЦНС призводять до 15 % усіх випадків new-onset симптоматичних епілептичних нападів, а 20-річний ризик розвитку епілептичних нападів і епілепсії після перенесених інфекцій становить від 2,4 до 22 %. Ризик залежить від етіології інфекції, локалізації ураження й тяжкості. Високий ризик розвитку епілепсії відмічається при герпетичних енцефалітах і нейроСНІДі. Ризик значно збільшується з появою нападів у гострому періоді інфекцій

ЦНС, і особливо при розвитку епілептичного статусу [5].

Напади, пов'язані з інфекціями ЦНС, можуть бути як гострими симптоматичними, так і непровокованими епілептичними нападами. Гострі симптоматичні напади виникають у тісному часовому зв'язку з гострою інфекцією ЦНС у 31 % випадків, як правило, протягом перших 7 днів, іноді навіть пізніше, але завжди під час гострого інфекційного процесу, і зазвичай не повторюються; однак існує підвищений ризик розвитку епілепсії в майбутньому [6]. Ризик розвитку епілепсії після інфекцій ЦНС становить від 6,8 до 8,3 % (у розвинених країнах) і є набагато вищим у країнах з низьким рівнем життя (так, у країнах Центральної Африки він досягає 26 %). Вірусні інфекції становлять майже половину таких випадків.

Вірусні інфекції ЦНС можуть перебігати у вигляді як легких, часто субклінічних менінгітів, так і тяжких гострих вірусних енцефалітів, смертність при яких досягає 70 % за відсутності адекватного лікування. Ризик розвитку епілепсії як наслідку вірусного енцефаліту збільшується в 7–10 разів. Такий ризик підвищується у 22 рази порівняно з преморбідним ризиком у пацієнтів, які перенесли ранні напади в гострому періоді. У більшості випадків напади розвиваються протягом 5 років після гострої інфекції, але можливі випадки маніфестації епілепсії і через 15 років. Вірогідних даних про підвищення ризику епілепсії після вірусних менінгітів немає [7, 8].

Пацієнти з ранніми судомами при енцефаліті мають сукупний ризик розвитку епілепсії 10 % — до 5 років і 22 % — до 20 років; цей ризик приблизно вдвічі більший, ніж у пацієнтів з енцефалітом, у яких не було ранніх нападів. У пацієнтів з постенцефалітичною епілепсією часто розвиваються резистентні мультифокальні епілептичні напади [10–14].

ВІЛ і СНІД

Залучення до патологічного процесу ЦНС реєструється в 90 % серопозитивних пацієнтів, крім того, у 5–10 % випадків захворювання маніфестує саме неврологічною симптоматикою. Епілептичні напади можуть бути наслідком ураження ВІЛ-інфекцією, але частіше вони є результатом розвитку опортуністичних інфекцій, прийому протівірусної терапії, відміни алкоголю, наркотичних препаратів, системних захворювань [3, 10].

Зі збільшенням тягара ВІЛ-інфекції у світі роль набутого імунодефіциту в розвитку гострих судом та епілепсії зростає. Хоча епілептичні напади зазвичай трапляються на пізній стадії захворювання, вони можуть виникати будь-коли; генералізовані напади трапляються частіше, ніж фокальні. У дорослих більшість нападів є вторинними щодо опортуністичних інфекцій ЦНС, таких як токсоплазмоз, криптококовий менінгіт і туберкуломи; а деякі є вторинними щодо неінфекційних причин (лімфома й прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія) [11].

Єдиної думки про частоту епілептичних нападів у ВІЛ-позитивних пацієнтів немає, і різні автори наво-

дять показники від 2 до 20 % хворих. Причому більшість відзначає молодий вік пацієнтів з епілептичними нападами ($32,1 \pm 7,5$ року) і наявність нейроВІЛ з ураженням головного мозку [12, 13]. У 2/3 випадків епілептичні напади генералізовані й розвиваються на тлі дифузного ураження головного мозку (менінгоенцефаліт, ВІЛ-енцефалопатія). Висока поширеність епілептичного статусу (8–18 %) асоціюється з поганим прогнозом [8, 13].

Опортуністичні інфекції (енцефаліти, викликані вірусом простого герпесу, токсоплазмоз, бактеріальні менінгіти), що розвиваються на пізніх стадіях захворювання, є причиною епілептичних нападів у 93 % випадків: мономікробні — 77 % і полімікробні — 16 %; неінфекційні ураження головного мозку — у 3 % пацієнтів [13]. Свій внесок у розвиток нападів і епілептичного статусу роблять також електролітні й метаболічні порушення (гіпонатріємія, гіпомагніємія, ниркові порушення). Наступною причиною епілептичних нападів у пацієнтів зі СНІДом є прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія і первинна лімфома. Електроенцефалографічні зміни в пацієнтів з ВІЛ і СНІДом зазвичай неспецифічні (регіональне й дифузне уповільнення, можливі періодичні латералізовані епілептиформні зміни — PLEDs), що можуть бути предиктором розвитку епілептичних нападів і енцефалопатії в майбутньому, але ці дані потребують подальшої систематизації [12, 14].

У різних дослідженнях показано, що майже половина ВІЛ-серопозитивних пацієнтів з епілептичними нападами не мають органічних уражень головного мозку й супутніх захворювань, і в таких випадках вважається, що сама ВІЛ-інфекція є причиною розвитку судом [15]. Вважається, що наявність ВІЛ або імунопов'язаних токсинів при пошкодженні або загибелі нейронів призводить до продукції нейротоксичних субстанцій (ейкозаноїдів, тромбоцит-активуючого фактора, квінолінату, цистеїну, цитокінів і вільних радикалів), що наприкінці цілого каскаду реакцій викликає підвищення глутаматної активності, активації вольтаж-залежних кальцієвих каналів і NMDA-рецепторів, вхід кальцію в клітину і клітинну загибель. Результатом такого дисбалансу збуджуючої та інгібіторної нейротрансмісії і може бути розвиток епілептичної активності [8, 16].

У ВІЛ-позитивних пацієнтів ризик повторення нападів після першого епізоду становить понад 70 %, тому призначення протиепілептичного препарату (ПЕП) необхідне вже після першого нападу [8, 10]. Ризик розвитку небажаних явищ і лікарських взаємодій у таких хворих дуже високий. Взаємодії між ПЕП та антиретровірусними препаратами, а також іншими лікарськими засобами у ВІЛ-позитивних пацієнтів зазвичай невідомі. ПЕП і антиретровірусні препарати, імовірно, мають множинні механізми взаємодії, такі як конкурентне зв'язування з протеїнами, підвищення/зниження активності печінкових ферментів, підвищення вірусної реплікації. Думки більшості дослідни-

ків збігаються щодо того, що леветирацетам, клобазам і габапентин мають найменші взаємодії з антиретровірусними препаратами і можуть бути рекомендовані ВІЛ-позитивним хворим.

Вірусні енцефаліти

Вірусні енцефаліти викликаються багатьма як відомими, так і невідомими вірусними агентами. Під цим терміном ми розуміємо гострі вірусні енцефаліти, постінфекційні енцефаломієліти, повільні вірусні інфекції ЦНС і хронічні дегенеративні захворювання ЦНС, щодо яких передбачається вірусна етіологія [17].

Вірусний енцефаліт — часта причина епілептичних нападів, особливо в дітей. Понад 100 вірусів можуть спричинити енцефаліт; однак через неспецифічний характер хвороби й відсутність надійних засобів діагностики етіологія в більшості випадків залишається не виявленою [18, 19].

Поширеність вірусних енцефалітів значно змінюється залежно від географічного регіону. У західноєвропейських розвинених країнах реєструється близько 10,5 випадку на 100 000 дітей і 2,2 випадку на 100 000 дорослих осіб [20]. Більшість випадків епідемічного енцефаліту пов'язані з арбовірусами і мають характерний географічний розподіл як між країнами, так і всередині них. Для України значний інтерес становлять спорадичні (неспецифічні) енцефаліти.

Спорадичні форми вірусних енцефалітів: герпесвірусні (herpes simplex virus 1-го і 2-го типу (HSV-1 і HSV-2), herpes varicella zoster (VZV), human herpesvirus 6 (HHV-6), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV)), РНК-віруси (measles, mumps, influenza), ентеровіруси (Coxsackie viruses, echoviruses). Герпесвірусні енцефаліти, що є найчастішими спорадичними енцефалітами, викликають високу смертність і мають тяжкі наслідки.

Клінічні ознаки захворювання

Вірусні енцефаліти характеризуються гострим початком, значною гіпертермією, головним болем, нудотою, сонливістю та іншими неспецифічними симптомами, що характерні для інфекційного захворювання, також розвивається симптоматика лептоменінгеальної іризації. Розвиток вірусної інфекції супроводжується набряком паренхіми мозку, нейрональною і гліальною дегенерацією, запальною інфільтрацією, некротичними змінами. Рання неврологічна симптоматика може проявлятися поведінковими розладами (ажитація, збентеженість, дратівливість, розлади мовлення, дисфазія), геміпарези розвиваються в третині випадків. Часто тільки тоді, коли в пацієнта розвиваються епілептичні напади, ступор або кома, діагностується тяжке захворювання [4, 5].

Герпесвірусні ураження (HSV-1 і HSV-2, цитомегаловірус, вірус вітряної віспи, вірус Епштейна — Барр, людський вірус герпесу 6-го типу) вірогідно діагностуються за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). При неможливості ранньої диференціальної ПЛР-діагностики вірусного й бактеріального ураження

й за наявності характерної клінічної картини рекомендовано ранній початок лікування комбінацією протівірусних препаратів (ацикловір) і антибіотиків широкого спектра дії.

Герпесвірусні інфекції

Вірус простого герпесу (HSV-1 і HSV-2) є найбільш частим чинником, що викликає спорадичний (неепідемічний) енцефаліт. HSV-1-енцефаліт є найчастішою формою в дітей старше від 3 місяців і в дорослих осіб, що становить понад 20 % усіх вірусних енцефалітів. Ураження превалює в скроневи́х і фронтотемпоральних ділянках. HSV-2 превалює в немовлят і передається від інфікованої матері під час пологів, генітальне ураження HSV-2 виявляється в 85 % таких випадків [21]. У дорослих HSV-2-енцефаліт частіше розвивається за наявності імуносупресії (частіше при ВІЛ).

У більшості випадків HSV-1-енцефаліт є результатом реактивації латентної інфекції, особливо в осіб похилого віку. Первинні випадки інфікування виявляються в 1/3 пацієнтів молодого віку (до 20 років). Причини реактивації латентної інфекції в імункомпетентних пацієнтів невідомі.

Вірус простого герпесу 1-го типу є найпоширенішою причиною спорадичного енцефаліту і причиною епілептичних нападів у понад 50 % хворих. Схильність вірусу простого герпесу 1-го типу до ураження мезіальної скроневої частки, включно з гіпокампом, пояснює високу частоту нападів. HSV-1 також призводить до латентної і стійкої інфекції з пізніми рецидивами й реактивацією. Пізні непровоковані судоми й епілепсія трапляються в 42–60 % хворих і часто є резистентними.

Дані нейровізуалізації (магнітно-резонансної томографії (МРТ)) часто не визначають патології на першому тижні захворювання. Пізніше характерними МРТ-ознаками є підвищення інтенсивності сигналу, набряк, геморагії, вогнища ураження сірої/білої речовини в скроневій частці корі острівця, цингулярній корі. Дифузно-зважена МРТ може використовуватись для виявлення ранніх уражень [22].

Треба відзначити, що електроенцефалографічні зміни (ЕЕГ) наявні в більшості пацієнтів з герпетичним енцефалітом, але тільки 40 % пацієнтів мають епілептичні напади в гострому періоді. Найбільш частим є дифузне високоамплітудне уповільнення в скроневи́х регіонах, можлива наявність фокальної темпоральної або латералізованої дельта-активності з PLEDS, що повторюються з інтервалом 1–5 секунд переважно в скроневи́х регіонах протягом 4 тижнів від початку захворювання. Такі комплекси можуть бути унілатеральними або білатеральними, синхронними/асинхронними і зазвичай супроводжують поширення патології на ураженій стороні. Ці зміни є однією з діагностичних ознак HSV-енцефаліту. У дітей можуть бути нетипові риси, генералізовані судоми і відсутність PLEDs [5, 22].

Нелікований HSV-енцефаліт призводить до смерті хворого в 70 % випадків, при належному лікуванні — у середньому у 20 % випадків, а ранній початок лікування знижує смертність до 10 %. Епілепсія розвива-

ється частіше за наявності ураження скроневої частки. Напади переважно фокальні з еволюцією в двобічні тоніко-клонічні судоми або без неї, характерні порушення поведінки від початку захворювання. У значній кількості випадків епілептичний напад резистентні до протиепілептичних препаратів, за наявності операбельного вогнища успішним є хірургічне лікування. Наявні дослідження, що свідчать про можливість тривалого персистування герпесвірусної інфекції (хронічний герпесвірусний енцефаліт) у хворих з резистентною епілепсією.

Лікування епілептичних нападів у гострому періоді значною мірою визначає подальший прогноз, оскільки неконтрольовані напади в гострому періоді є чинниками несприятливого прогнозу захворювання [23, 24].

Вірус Епштейна — Барр є дуже поширеним у людській популяції, дослідження свідчать, що більшість осіб інфікуються до досягнення віку 40 років. У дитячій популяції цей вірус рідко викликає клінічні прояви, у підлітків в 1/3–1/2 випадків розвивається інфекційний мононуклеоз.

Залучення ЦНС в інфекційний процес відбувається досить рідко, але може призводити до розвитку енцефаліту, асептичного менінгіту, менінгоенцефаліту. Вірус EBV є причиною 5 % усіх випадків вірусних енцефалітів, частіше розвивається у дітей або імунокомпрометованих дорослих. Зазвичай пацієнти з EBV-енцефалітом не мають симптомів, типових для інфекційного мононуклеозу. Захворювання маніфестує неспецифічним продромом і судомами [17, 25]. Епілептичні напади відзначають в 36–48 % випадків у педіатричній популяції [26], розвиток епілептичного статусу в гострій стадії захворювання нехарактерний. Епілепсія, на думку багатьох дослідників, розвивається в 1/3 випадків.

Людський вірус герпесу 6-го типу, так само, як і EBV, значно поширений, первинне інфікування відбувається в дитинстві з класичними проявами у вигляді лихоманки, слабкості, кашлю, класичної висипки (*roseola infantum*), симптоматика зазвичай нетривка. Однак HHV-6 нерідко асоціюється з фебрильними нападами в дітей віком до 5 років, що спостерігаються в 5 % інфікованих дітей, інфікування HHV-6 виявляють у 1/3 дітей до 2 років з фебрильними судомами. У подальшому у 2 % таких дітей діагностується епілепсія. Енцефаліти HHV-6 здебільшого розвиваються за наявності імуносупресії (пацієнти після трансплантації, ВІЛ-інфіковані тощо) і мають тяжкий перебіг і несприятливий прогноз (смертність до 50 %) [5, 17].

Цитомегаловірусний енцефаліт є однією з найбільш частих опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів і досить рідко діагностується в імунокомпетентних осіб. Захворювання маніфестує лихоманкою, головним болем, розвиваються сплутаність свідомості, дисфазія, парез краніальних нервів, епілептичні напади, можлива кома. У гострій стадії на МРТ часто визначається перивентрикулярний набряк і підвищення сигналу у фронтальних і парієтальних регіонах на T2-зважених зображеннях. В імунокомпетентних осіб персистування епілептичних нападів після одужання є

нетиповим. У пацієнтів з ураженням імунної системи часто розвивається епілепсія, а в дітей із симптоматичним конгенітальним CMV — в 20–25 % випадків [5, 17].

Вірус вітряної віспи є другою за частотою причиною розвитку вірусного енцефаліту, що діагностується в 1 : 2000 інфікованих осіб з однаковою частотою в дорослих і дітей, має високий ризик смерті — до 15 % навіть в імунокомпетентних хворих. Енцефаліт може розвиватися як складова клінічних проявів вітряної віспи з класичними енцефалітичними проявами через тиждень після появи везикулярної висипки, а також як реактивація латентної інфекції (через роки після вітряної віспи), частіше в імунокомпрометованих пацієнтів. Епілептичні напади є найбільш частим клінічним проявом і спостерігаються в 29–52 % у гострій стадії захворювання. Визначають два основних механізми ураження при VZV-енцефаліті — це пряма пошкоджуюча дія вірусу й розвиток автоімунного енцефаліту у відповідь на вірусну агресію [27]. При МРТ-дослідженні виявляються множинні ішемічні вогнища (васкуліт) з підвищенням сигналу субкортикально [22].

РНК-віруси

Кір часто залучає в патологічний процес ЦНС, вірус кору може викликати гострий енцефаліт, підгострий склерозуючий паненцефаліт, частіше в дітей шкільного віку. Енцефаліт розвивається в 1 на 1000 випадків кору зазвичай через тиждень від початку захворювання. Ризик смерті становить до 15 %, а тяжкі неврологічні наслідки — епілепсія, когнітивний дефіцит — спостерігаються в 1/3 випадків [28, 29]. У церебростінальній рідині (ЦСР) при енцефаліті визначається помірний плеоцитоз, антитіла до вірусу кору відсутні.

Підгострий склерозуючий паненцефаліт — рідкісне прогресуюче дегенеративне захворювання, що розвивається в 1 на 100 000 випадків кору. Розвивається в дітей і молодих дорослих осіб у середньому через 7 років після перенесеного кору. Захворювання прогресує, перебіг дуже варіабельний, але смерть у більшості випадків настає через 1–3 роки. Клінічна картина характеризується тяжкими міоклонічними нападами, прогресуючою деменцією і моторним дефіцитом. У ЦСР визначається високий рівень антитіл до вірусу кору. На МРТ показовими є значні зміни білої речовини й тяжка церебральна атрофія [19, 22].

Інфекційний паротит. Менінгіти внаслідок інфекційного паротиту розвиваються в 10 % усіх інфікованих, причому тяжкість перебігу первинного захворювання (паротиту) майже не впливає на розвиток ураження ЦНС. Захворювання характеризується тяжким перебігом, високою смертністю й розвитком неврологічних наслідків. Паротитний енцефаліт — рідкісне ускладнення (0,1 %). Першими симптомами зазвичай є епілептичні напади, порушення свідомості і фокальні неврологічні симптоми, що частіше розвиваються в дорослих осіб [30].

Грип (influenza). Обидва штами (А і В) можуть викликати фебрильні судоми й пов'язані з ризиком розвитку енцефаліту, але штам А визначає більш високий

ризик неврологічних наслідків. Вірус А асоціюється з розвитком фебрильних нападів у 20 % дітей. Енцефаліт є нетиповим ускладненням вірусу А. Ризик захворюваності і смертності під час епідемій значний і становить 27–50 % і 31 % відповідно. Вакцинація знижує ризик розвитку фебрильних судом.

Ентеровіруси. Група людських ентеровірусів включає поліовіруси, віруси Коксакі, ентеровірус-71, що передаються фекально-оральним і гематогенним шляхом. Зазвичай вірусна реплікація відбувається в гастроінтестинальному тракті, але під час віремичної фази також можливе ураження інших систем (ЦНС, міокард, мозкові оболонки, шкіра), інкубаційний період становить від 2 до 40 діб. Усі людські ентеровіруси асоціюються з асептичним менінгітом. Частим ускладненням вірусної інфекції в дітей є фебрильні судоми. Лікування ентеровірусної інфекції проводять специфічним імуноглобуліном, але він має низьку проникність до ЦНС. Тяжкі неврологічні наслідки й епілепсія розвиваються рідко [5, 17].

Механізми розвитку епілептичних нападів і епілепсії при вірусних ураженнях ЦНС

Механізми розвитку епілептичних нападів і епілепсії після інфекцій ЦНС недостатньо визначені. Такі структурні пошкодження, як кортикальний некроз при ураженні вірусом простого герпесу, інфаркт при менінгіті, гіпоксично-ішемічна травма при церебральній малярії і гліоз, можуть утворювати епілептогенні вогнища. Тривала стимуляція прозапальних сигналів як хронічним запаленням, так і самими судомами може призвести до залишкового патологічного стану, такого як пошкодження гематоенцефалічного бар'єра, загибель нейронів і стійка гіперзбудливість нейронів, — усе це може сприяти епілептогенезу (рис. 1) [8].

Запальний каскад призводить до руйнування гематоенцефалічного бар'єра, набряку мозку, підвищеного внутрішньочерепного тиску, церебральних крововиливів та інфарктів, що сприяє розвитку епілептичних

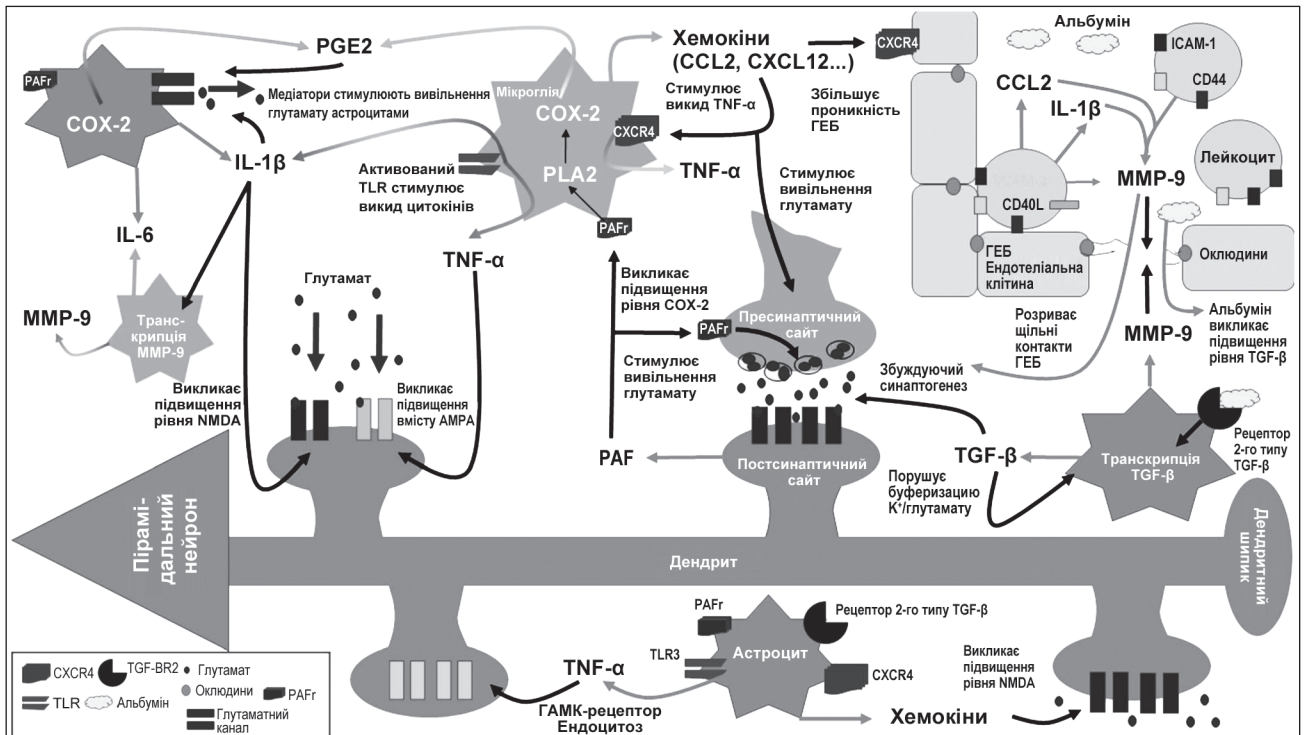


Рисунок 1. Джерела й мішені нерегульованих компонентів запалення в епілептогенезі. Пошкодження головного мозку викликає центральне запалення й появу аберантних зв'язків нейронів у гіпокампі. Системні запальні розлади породжують периферичне запалення, що може надалі сприяти накопиченню медіаторів запалення. Периферичне й центральне запалення руйнує гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) завдяки підвищенню рівня медіаторів запалення. Відбувається інфільтрація лейкоцитів через ГЕБ, що генерує гіперзбудливість нейронів і додатково активує медіатори запалення. Нерегульоване периферичне й центральне запалення та пошкодження ГЕБ призводять до морфологічних синаптичних змін у гіпокампі і, зрештою, до розвитку епілепсії (Rana A., Musto A.E. The role of inflammation in the development of epilepsy. Journal of Neuroinflammation. 2018. 15)

Примітки: PGE2 — простагландин E2; PAFr — рецептор фактора активації тромбоцитів; COX-2 — циклооксигеназа-2; IL — інтерлейкін; MMP-9 — матриксна металопротеїназа-9; NMDA — N-метил-D-аспаратат; AMPA — α-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота; PLA2 — фосфоліпаза-2; TNF-α — фактор некрозу пухлини α; CCL2 — хемокин з мотивом C-C 2; CXCL12 — хемокин з мотивом C-X-C 12; CXCR4 — рецептор хемокінів з мотивом C-X-C 4; ICAM-1 — фактор міжклітинної адгезії-1; VCAM-1 — молекула адгезії судинного ендотелію-1; TGF-β — трансформуючий фактор росту β; TGF-βR2 — рецептор трансформуючого фактора росту β 2-го типу; ГАМК — гамма-аміномасляна кислота.

нападів. Гіпертермія, пов'язана з різними інфекціями ЦНС, сама по собі може призвести до гіперзбудливості нейронів. Нейротоксини, такі як хінолінова кислота, автоантігени проти рецепторів глутамату і N-метил-D-аспартату, зміни функції кальцієвих і калієвих каналів, вплив антифосфоліпідних, антикардіоліпінних та антинуклеарних антитіл вважаються іншими механізмами, що відповідають за судом [16, 31].

Отже, вірусні інфекції часто ускладнюються епілептичними нападами в гострій фазі захворювання (ранні напади) і визначають підвищений ризик розвитку епілепсії в подальшому. Механізми розвитку ранніх і пізніх судом різні. За винятком герпетичного енцефаліту (herpes simplex), при якому ризик епілепсії за наявності ранніх нападів становить до 60 %, ризик розвитку пізніх судом при інших вірусних енцефалітах точно не з'ясований. Своєчасне лікування вірусної інфекції і ранніх судом може знизити ризик розвитку епілепсії [3, 8, 22].

Ризик постенцефалітної епілепсії зростає у 22 рази в осіб з нападами в гострій стадії енцефаліту порівняно зі зростанням у 10 разів в осіб без гострих нападів [9, 32]. Більшість неспровокованих судом виникає протягом перших 5 років після епізоду енцефаліту, але ризик маніфестації нападів зберігається протягом 20 років і більше. Хворі з епілептичним статусом, повільною фоновою активністю й мультифокальними спайками на ЕЕГ, ВІЛ-позитивні та особи з HSV-1-енцефалітом мають значно вищий ризик розвитку резистентної епілепсії [33–36].

Лікування

Лікування епілепсії, що виникла внаслідок інфекційного ураження ЦНС, аналогічне лікуванню інших симптоматичних епілепсій, а протиепілептичний препарат обирається відповідно до семіології нападів.

Перед початком лікування необхідно відповісти на низку конкретних питань:

1. Яка взаємодія між ПЕП і протиінфекційною терапією?
2. Чи може раннє лікування основної інфекції ЦНС запобігти розвитку судом та епілепсії або змінити їх перебіг?
3. Чи існують інші способи лікування для зменшення частоти нападів та епілепсії при інфекціях ЦНС?
4. Яка оптимальна тривалість терапії ПЕП?

Взаємодія між ПЕП і протиінфекційною терапією може суттєво змінити рівень кожного препарату, що призведе або до зниження ефективності, або до токсичності. Це особливо важливо для осіб з ВІЛ, у яких антиретровірусні засоби вступають у значну взаємодію з ПЕП. Оскільки напади та епілепсія часто пов'язані з тяжкістю й ускладненнями основної інфекції, видається логічним, що рання ефективна терапія інфекційного захворювання може запобігти розвитку пізніх судом та епілепсії. Однак систематичних досліджень, що підтверджують це, немає. Оскільки генерація судом при більшості інфекцій ЦНС пов'язана із запальною реакцією, можна припустити можливість зменшення судом

при застосуванні протизапальних засобів і противірусної терапії [37, 39].

Тривалість протиепілептичної терапії неодноразово обговорювалась, але рекомендацій, заснованих на фактичних даних, немає. При ВІЛ-інфекції гострі напади мають значну тенденцію до рецидивів, отже, ПЕП призначають протягом тривалого періоду часу, також і при герпетичних енцефалітах. Інші вірусні ураження значно рідше викликають епілепсію в подальшому, отже, тривалість терапії ПЕП залежить від кількох факторів і потребує індивідуалізації [8, 38–40].

Отже, лікування епілепсії після перенесеного вірусного ураження ЦНС має проводитися за такими правилами:

1. Раннє й ефективне лікування вірусної інфекції.
2. Призначення ПЕП відповідно до типу епілептичних нападів.
3. Перевага віддається ПЕП широкого спектра дії з мінімально можливими взаємодіями з іншими лікарськими засобами, які отримує пацієнт.
4. Вибір ПЕП, які не мають гепатотоксичної дії (наскільки це можливо) і не індукують печінкові ферменти.
5. Перевага віддається ПЕП з можливістю швидкої титрації дози з урахуванням можливого розвитку епілептичного статусу при низці вірусних енцефалітів.
6. Тривалість лікування визначається індивідуально й певною мірою залежить від перенесеної вірусної інфекції.

Таким вимогам найкраще відповідає леветирацетам, що майже не має міжлікарських взаємодій з противірусними препаратами, не метаболізується в печінці, може відразу призначатися в терапевтичній дозі, має широкий спектр дії на всі типи нападів.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Bhalla D., Godet B., Druet-Cabanac M. et al. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Rev. Neurother.* 2011. 11. 861-876.
2. Fujiwara T., Shigematsu H. Etiologic factors and clinical features of symptomatic epilepsy: focus on pediatric cases. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2004. 58. S9-S12
3. Singh T.D., Fugate J.E., Hocker S.E., Rabinstein A.A. Postencephalitic epilepsy: Clinical characteristics and predictors. *Epilepsia.* 2015. 56(1). 133-138.
4. Sander J.W., Hart Y.M., Johnson A.I., Shorvon S.D. National general practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in general population. *Lancet.* 1990. Vol. 336. P. 1267-1271.
5. *The Treatment of Epilepsy.* Ed. by S.D. Shorvon, E Perukka, J. Engel. 3rd edition. Blackwell Publishing Ltd, UK, 2009. 1075 p.
6. Ziai W.C., Lewin J.J. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol. Clin.* 2008. 26. 47-68.
7. Duncan J.S., Shorvon S.D., Fish D.R. *Clinical Epilepsy.* London: Churchill Livingstone, 1995. 540 p.
8. *The Causes of Epilepsy.* Ed. by Shorvon S.D., Andermann F., Guerrini R. Cambridge, UK: Cambridge Univers. press, 2011. 787 p.

9. Annegers J.F., Hauser W.A., Beghi E. et al. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*. 1988. 38. 1407-1410.
10. Satishandra P., Sinha S. Seizures in HIV seropositive individuals: NIMHANS experience and review. *Epilepsia*. 2008. Vol. 49. P. 33-41.
11. Mintz M. Clinical comparison of adult and pediatric neuro-AIDS. *Adv. Neuroimmunol*. 1994. 4. 207-21.
12. Kellingaus C., Engbring C., Kovac S. et al. Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIV-infected patients. *Seizure*. 2008. Vol. 17. P. 23-33.
13. Sinha S., Satishandra P., Nalini et al. New-onset seizures among HIV infected drug naïve patients from south India. *Neurology Asia*. 2005. Vol. 10. P. 29-33.
14. Cury R.F., Wichert-Ana L., Sacamoto A.C., Fernandes R.M. Focal non-convulsive status epilepticus associated to PLEDs and intense focal hyperemia in an AIDS patient. *Seizure*. 2004. Vol. 13. P. 358-361.
15. Wong M.C., Suite N.D.A., Labar D.R. Seizures in human immunodeficiency virus infection. *Arch. Neurol*. 1990. Vol. 47. P. 640-642.
16. Udgicar V.S., Tullu M.S., Bavdecar S.B. et al. Neurological manifestations of HIV infection. *Ind. Pediatr*. 2003. Vol. 40. P. 230-234.
17. Zelano J., Westman G. Epilepsy after brain infections in adults: A register-based population-wide study. *Neurology*. 2020 Sep 28. doi: 10.1212/WNL.000000000010954. Online ahead of print.
18. Granerod J., Crowcroft N.S. The epidemiology of acute encephalitis. *Neuropsychol. Rehabil*. 2007. 17. 406-28.
19. Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Developmental Medicine & Child Neurology*. Mac Keith Press, 2011. P. 600-609.
20. Jmor F., Emsley H.C., Foshier M., Solomon T., Lewthwaite P. The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrial and tropical countries. *Virology*. 2008. Vol. 5. P. 134-136.
21. Whitley R.J. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res*. 2006. Vol. 71. P. 141-148.
22. Solomon T., Hart I.J., Beeching N.J. Viral encephalitis: a clinical guide. *Pract. Neurol*. 2007. Vol. 7. P. 288-305.
23. Yamada S., Kameyama T., Nagava S., Hashizume Y., Yoshida M. Relapsing herpes simplex encephalitis: pathological confirmation of viral reactivation. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. Vol. 74. P. 262-264.
24. Kim M.A., Park K.M., Kim S.E., Oh M.C.K. Acute symptomatic seizures in CNS infection. 2008. Vol. 15. P. 38-41.
25. Doja A., Bitum A., Jones E.L. et al. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10 year review. *J. Child. Neurol*. 2006. Vol. 21. P. 385-391.
26. Hung K.L., Liao H.T., Tsai M.L. Epstein-Barr virus encephalitis in children. *Acta Paediatr. Taiwan*. 2000. Vol. 41. P. 140-146.
27. Hausler M., Schaade L., Kemeny S. et al. Encephalitis related to primary varicella-zoster virus infection in immunocompetent children. *J. Neurol. Sci*. 2002. Vol. 195. P. 111-116.
28. Perry R.T., Halsey N.A. The clinical significance of measles: a review. *J. Infect. Dis*. 2004. Vol. 189. P. 4-16.
29. Cherry J.D. Measles virus. Feigin R.D., Cherry J.D. (eds.) *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2004. P. 2283-2299.
30. Hviid A., Rubin S., Mihlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 932-944.
31. Vincent A., Irani S.R., Lang B. Potentially pathogenic autoantibodies associated with epilepsy and encephalitis in children and adults. *Epilepsia*. 2011. 52(Suppl. 8). 8-11. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03224.
32. Granerod J., Cunningham R., Zuckerman M. et al. Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol. Infect*. 2010. 138. 783-800.
33. Chen Y.J., Fang P.C., Chow J.C. Clinical characteristics and prognostic factors of postencephalitic epilepsy in children. *J. Child Neurol*. 2006. 21. 1047-51.
34. Pillai S.C., Mohammad S.S., Hacohen Y. et al. Postencephalitic epilepsy and drug-resistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood: clinical and etiologic risk factors. *Epilepsia*. 2015. Epub 2015 Nov 22.
35. Armangue T., Moris G., Cantarin-Extremera V. et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*. 2015. 85. 1736-1743.
36. Bradshaw M.J., Pawate S., Lennon V.A. et al. Herpes simplex virus 1 encephalitis associated with voltage-gated calcium channel autoimmunity. *Neurology*. 2015 Dec 15. 85(24). 2176-7.
37. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013. 12. 157-165.
38. Spatola M., Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr. Opin. Neurol*. 2017 June. 30(3). 345-353. doi: 10.1097/WCO.0000000000000449.
39. Murthy J.M.K., Prabhakar S. Bacterial meningitis and epilepsy. *Epilepsia*. 2008. 49 (Suppl. 6). 8-12. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01750.
40. Gaspard N., Foreman B.P., Alvarez V. et al. New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015. 85. 1604-1613.

UA-LEVI-PUB-042021-062

Отримано/Received 02.02.2021

Рецензовано/Revised 18.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.02.2021 ■

T.A. Litovchenko¹, A.V. Litovchenko²¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine²Kharkiv State Academy of Physical Education, Kharkiv, Ukraine

The role of viral encephalitis in the development of epileptic attacks and epilepsy

Abstract. The role of non-epidemic viral encephalitis and HIV-infection in the development of acute epileptic seizures and epilepsy, analysis of recent epidemiological data and risk factors are discussed. Infections of the central nervous system produce up to 15 % of all types of new-onset symptomatic epileptic seizures. The risk depends on the ethology of infection, localization of lesion and severity. A high risk of development of epilepsy is seen in case of

herpetic encephalitis and HIV-infection. The viral infections have been shown to be often accelerated by epileptic seizures in the acute phase of encephalitis and lead to an increased risk of developing epilepsy later. The mechanisms of development of early and late seizures are different. There are many forms of viral encephalitis, and all are associated to varying degrees with subsequent epilepsy. The risk of developing epilepsy following viral encephalitis is in-

creased seven- to tenfold over premorbid levels. This risk increases the premorbid risk by 22 times if a patient experiences early seizures during the acute infection. Timely treatment of viral infections and early seizures reduces the risk of developing epilepsy later. The treatment of epileptic seizures due to viral infection is similar to those of symptomatic epilepsy. It is necessary to take into account possible

drug-drug interactions between antiepileptic and antiviral drugs. Levetiracetam is used as an antiepileptic drug of the first choice in the treatment of epilepsy and epileptic seizures in the case of viral encephalitis.

Keywords: viral encephalitis; HIV-infection; epileptic seizures; risk factors; treatment; levetiracetam; review

Литовченко Т.А.¹, Литовченко А.В.²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

²Харьковская государственная академия физической культуры, г. Харьков, Украина

Роль вирусных энцефалитов в развитии эпилептических припадков и эпилепсии

Резюме. В обзоре обсуждается роль неэпидемических вирусных энцефалитов и СПИДа в развитии острых эпилептических припадков и эпилепсии, проанализированы современные эпидемиологические данные и факторы риска. Инфекции центральной нервной системы приводят к 15 % всех случаев new-onset симптоматических эпилептических припадков. Риск зависит от этиологии инфекции, локализации поражения и тяжести. Высокий риск развития эпилепсии отмечается при герпетических энцефалитах и СПИДе. Показано, что вирусные инфекции часто осложняются эпилептическими припадками в острой фазе заболевания (ранние припадки) и приводят к повышению риска развития эпилепсии в дальнейшем. Механизмы развития ранних и поздних судорог разные. Существует множество форм вирусного энцефалита, и все они в разной степени связаны с последующей эпилепсией. Риск развития эпилепсии после вирусного энцефалита увеличивается в семь-десять раз по сравнению с преморбидным уровнем. Этот риск возрастает

в 22 раза от преморбидного риска, если пациент имел ранние припадки во время острой инфекции. Своевременное лечение вирусной инфекции и ранних судорог может снизить риск развития эпилепсии. Лечение эпилепсии вследствие инфекционного поражения центральной нервной системы аналогично лечению других симптоматических эпилепсий, а противоэпилептический препарат избирается в соответствии с семиологией приступов с учетом взаимодействия между противоэпилептическим препаратом и противоиной терапией. Это особенно важно для лиц со СПИДом, у которых антиретровирусные средства вступают в значительное взаимодействие с противоэпилептическим препаратом. Противоэпилептическим препаратом первого выбора в лечении эпилепсии и эпилептических припадков после вирусных энцефалитов считается леветирацетам.

Ключевые слова: вирусный энцефалит; СПИД; эпилептические припадки; факторы риска; лечение; леветирацетам; обзор

УДК 616.89-008.44/.48

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229897>Селюк М.М., Козачок М.М., Селюк О.В.
Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Профілактика й лікування когнітивних дисфункцій з позиції ефективності й безпечності

Резюме. Серцево-судинні захворювання посідають перше місце серед неінфекційної патології в Україні. Одним із загрозливих станів є цереброваскулярні ускладнення. За офіційною статистикою, в Україні цереброваскулярні захворювання є другою за частотою причиною смерті. Основною причиною ураження церебральних судин є артеріальна гіпертензія. Порушення кровопостачання мозку відбувається в результаті високого артеріального тиску й прогресування атеросклерозу. Результати Фремінгемського дослідження показали, що підвищення рівня артеріального тиску асоціюється з гіршими показниками когнітивних функцій, таких як увага й пам'ять. Когнітивні порушення в людей старшого віку є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Тяжкі когнітивні розлади, у першу чергу судинна деменція, призводять до повної або часткової втрати незалежності й самостійності пацієнта, викликаючи професійну, соціальну й побутову дезадаптацію. Раннє виявлення когнітивного дисбалансу й своєчасний початок терапії — запорука ефективного лікування пацієнтів. Враховуючи багатофакторний механізм порушень, що призводять до когнітивних розладів, варто обирати препарати, які мають подвійні механізми дії. Саме таким препаратом є Кавінтон. Він покращує кровопостачання мозку (вазоактивний ефект і позитивний вплив на реологічні властивості крові) і стимулює церебральний метаболізм. Проведені клінічні дослідження й багаторічний досвід застосування Кавінтону підтвердили високу ефективність і безпечність препарату в лікуванні когнітивних розладів пацієнтів. Найбільш виражений клінічний ефект був виявлений при ранньому призначенні Кавінтону. Отже, Кавінтон доцільно призначати пацієнтам відразу, як тільки виявлено ризик кардіоваскулярних і цереброваскулярних захворювань, з метою профілактики розвитку когнітивних порушень.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання; цереброваскулярна патологія; мозковий кровообіг; недостатність; когнітивні функції; когнітивний дисбаланс; профілактика; лікування; безпечність; ефективність

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце серед неінфекційної патології в Україні. Саме хвороби системи кровообігу є основною причиною втрати працездатності, інвалідності й смерті нашого населення. Найбільш поширеною патологією є артеріальна гіпертензія (АГ). Згідно з результатами дослідження STEPS, у якому під керівництвом World Health Organization (WHO) вивчалася поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні (2019), у 38,7 % населення виявили підвищений артеріальний тиск (АТ). Але тільки 14,4 % осіб з АГ мали контрольований рівень артеріального тиску [1]. Тобто 85 % пацієнтів з АГ мають постійний ризик виникнення ускладнень.

Небезпека артеріальної гіпертонії полягає в тому, що вона часто може мати безсимптомний перебіг. І ми виявляємо пацієнтів уже з ураженнями органів-мішеней — серця, нирок, очного дна, артерій, головного мозку. Із плином часу в результаті порушення кровопостачання серця буде розвиватися інфаркт міокарда, а порушення мозкового кровообігу призведуть до ішемічного або геморагічного інсульту.

За офіційною статистикою, в Україні цереброваскулярні захворювання є другою за частотою причиною смертності. При цьому 30–40 % хворих на інсульт по-

мирають протягом перших 30 днів. Серед тих, хто вижив, тільки 10 % повертаються до повноцінного життя, а 20–40 % хворих залежать від сторонньої допомоги. Це принципово впливає на якість життя як самих пацієнтів, так і їх оточення [2].

Але артеріальна гіпертонія не тільки є причиною гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу, але й призводить до формування судинної енцефалопатії. Поступово прогресуюча недостатність кровопостачання головного мозку починається вже на ранніх етапах АГ.

Ураження церебральних судин при АГ двонаправлене. Власне підвищення артеріального тиску і є фактором ризику розвитку й прогресування атеросклерозу.

Це зумовлене перш за все несприятливим впливом АГ на стан артеріальної стінки, що призводить до ендотеліальної дисфункції. З іншого боку, збільшення активності симпатoadреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи також викликає ремоделювання судин.

Але насамперед під дією високого артеріального тиску підлягають ремоделюванню переважно невеликі артерії (діаметр < 500–800 мкм). Ці судини забезпечують кров'ю глибокі відділи півкуль головного мозку (біла речовина, внутрішня капсула, підкіркові ганглії).

Макроангіопатії, що розвиваються на тлі підвищення артеріального тиску, — це вже атеросклеротичне ураження артерій великого й середнього калібру [3, 4].

Як мікро-, так і макроангіопатії в пацієнтів з АГ провокують підвищення судинного опору і є причиною когнітивних дисфункцій. Когнітивний дисбаланс проявляється порушенням пам'яті, уваги, інтелекту, мовлення, праксису (передача інформації), гнозису (сприйняття інформації) і розвивається навіть при незначному підвищенні артеріального тиску.

Було продемонстровано наявність у пацієнтів зв'язку між показниками систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) і порушенням когнітивних функцій. Так, результати Фремінгемського дослідження показали, що підвищення САТ і ДАТ у середньому віці асоціюється з гіршими показниками когнітивних функцій, таких як увага і пам'ять, у старшому віці [5].

Аналогічні дані отримані й у дослідженні Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study (3703 пацієнти). Виявилось, що підвищення САТ (> 160 мм рт.ст.) у середньому віці призводить до дворазового збільшення ризику розвитку когнітивних порушень (КП) у подальшому. А 18 % випадків когнітивної дисфункції взагалі були пов'язані з передгіпертензією (САТ < 140 мм рт.ст.) у середньому віці [6].

Ще в одному дослідженні, обстеживши 6000 пацієнтів, виявили, що на тлі підвищення САТ і ДАТ формується когнітивний дефіцит незалежно від рівня освіти пацієнта, куріння, наявності цукрового діабету й цереброваскулярних захворювань [7]. Через низький рівень контролю артеріального тиску серед населення України (14,4 %) ремоделювання органів-мішеней розвивається досить швидко. І одним з перших страждає головний

мозок. Когнітивні порушення є однією з найбільших проблем медицини, оскільки саме когнітивний дисбаланс призводить до повної втрати працездатності.

Початковими проявами КП є порушення уваги, а порушення виконавчих функцій, зменшення швидкості опрацювання матеріалу й порушення пам'яті можуть відбуватися пізніше.

Когнітивні порушення мають різні прояви: від легких до найбільш тяжкої форми — деменції. Легкий перебіг КП не завжди привертає увагу, але важливо підкреслити, що КП — це прогресуючий стан, який із часом трансформується в деменцію. Так, через рік у 5–15 % пацієнтів з помірними КП розвинеться деменція, а через 4 роки таких хворих буде вже 70 %.

Саме тому когнітивні порушення в людей старшого віку є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Тяжкі когнітивні розлади, у першу чергу судинна деменція, призводять до повної або часткової втрати незалежності й самостійності пацієнта, викликаючи професійну, соціальну й побутову дезадаптацію.

Раннє виявлення когнітивного дисбалансу й своєчасний початок терапії — запорука ефективного лікування наших пацієнтів. Але коли говоримо про АГ, цукровий діабет та інші метаболічні розлади, ми прекрасно розуміємо, що вже на доклінічній стадії є порушення мозкового кровообігу, і це зрештою призведе до КП. Тому варто приділяти увагу ранній діагностиці й профілактиці КП. Корекція в першу чергу судинних чинників ризику буде запобігати прогресуванню когнітивних порушень і сповільнювати його.

У своїй клінічній практиці сучасний лікар користується певними тестами (шкалами) для визначення стану когнітивних функцій [8].

Найчастіше використовують такі тести:

- тест малювання годинника;
- mini-Cog (запам'ятовування 3 слів і малювання годинника);
- літеральні й категоріальні асоціації (пропонується за 1 хв назвати якомога більше слів на літеру З, за іншу хвилину — рослин або тварин);
- тест на запам'ятовування й відтворення 5 слів із семантичним кодуванням.

Для виявлення ступеня вираженості, характеру й причини порушень необхідно застосовувати коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE), Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment) [9].

Шкали виявлення когнітивних порушень застосовуються не тільки для скринінгу, але й для оцінки динаміки порушень.

Багатофакторний механізм розвитку судинної мозкової недостатності в даний час ні в кого не викликає сумніву. Як уже зазначалося вище, найбільш частими причинами цереброваскулярної недостатності є АГ, атеросклеротичне ураження судин, серцева недостатність, цукровий діабет, порушення функції печінки й нирок і куріння, зловживання алкоголем і токсичними речовинами.

З огляду на зростаючу поширеність когнітивних порушень і деменції серед пацієнтів з АГ актуальним залишається пошук додаткових шляхів запобігання й сповільнення КП, окрім стабілізації рівня артеріально-го тиску.

Одним з таких напрямків є призначення препаратів, що покращують мозковий кровообіг, — вазоактивних препаратів. Найбільш вивченим, ефективним і безпечним є препарат Кавінтон, який уже понад 30 років застосовується у вітчизняній медичній практиці. І лікарі ще понад 40 країн усього світу широко призначають Кавінтон своїм пацієнтам. Було проведено понад 100 експериментальних і клінічних досліджень Кавінтону (> 30 тисяч пацієнтів), у яких було підтверджено високу ефективність і безпечність препарату при ураженнях головного мозку судинного генезу різного ступеня вираженості [10].

Ураховуючи багатofакторний механізм виникнення церебральної недостатності, варто обирати препарати, що мають подвійний механізм дії. Саме таким препаратом і є Кавінтон. Він покращує кровопостачання мозку (вазоактивний ефект і позитивний вплив на реологічні властивості крові) і стимулює церебральний метаболізм.

Кавінтон підвищує стійкість мозку до гіпоксії: покращує транспорт кисню до мозку, збільшує транспорт глюкози через гематоенцефалічний бар'єр, потенціює аеробний шлях метаболізму глюкози як більш енергетично сприятливий. Кавінтон вибірково пригнічує Ca^{2+} , підвищує рівень цАМФ і цГМФ у головному мозку. Також препарату притаманна антиоксидантна активність [11].

Варто зауважити, що Кавінтон селективно збільшує кровотік у головному мозку: препарат знижує опір судин головного мозку, не впливаючи на параметри артеріального тиску, серцевого викиду, частоти серцевих скорочень, загального периферичного опору, і, що важливо, Кавінтон не викликає ефекту обкрадання. Крім того, Кавінтон покращує мікроциркуляцію в головному мозку за рахунок пригнічення агрегації тромбоцитів і зменшення патологічного підвищення в'язкості крові.

Сьогодні ми маємо дуже великий досвід його практичного використання в різних категоріях пацієнтів.

Перевагою Кавінтону є те, що він діє вибірково на мозкові артерії.

Це має велике значення при призначенні препарату пацієнтам з різним рівнем артеріального ризику. Так, у пацієнтів з АГ і підвищеним рівнем АТ Кавінтон дає помірний гіпотензивний ефект (тиск знижується на 30/10–15 мм рт.ст.) [12]. А в пацієнтів з низьким рівнем АТ внутрішньовенне введення препарату приводило до помірного підвищення (не більше ніж на 20/10 мм рт.ст.), що покращує мозковий кровообіг і зменшує гіпоксію мозку. Також низка авторів встановили, що в пацієнтів з гемодинамічно значущими атеросклеротичними ураженнями мозкових артерій призначення Кавінтону супроводжувалося збільшенням мозкової фракції серцевого викиду [13].

Крім того, Кавінтон позитивно впливає на функцію еритроцитів, збільшуючи їх здатність змінювати форму. Це полегшує проходження еритроцитів через мікроциркуляторне русло й підвищує газообмін. Ці дані були підтверджені як в експерименті, так і в клінічних дослідженнях при обстеженні пацієнтів з перенесеним гострим порушенням мозкового кровообігу [14]. При цьому розвиток геморагічних ускладнень мінімальний за умови чіткого дотримання рекомендацій щодо застосування пацієнтам із супутніми порушеннями функції печінки й зміною тромбоцитів.

Нейропротективний ефект Кавінтону обумовлений його впливом на складні біохімічні процеси, що притаманні головному мозку в умовах ішемії, і не пов'язаний з відновленням церебральної гемодинаміки.

Ще в минулому сторіччі було продемонстровано позитивний вплив Кавінтону на церебральний метаболізм. Дослідження препарату в пацієнтів з розладами мозкового кровообігу продемонструвало його здатність покращувати енергозабезпечення головного мозку в умовах ішемії за рахунок підвищення утилізації глюкози. Вважається, що основним механізмом при цьому є збільшення доставки глюкози через гематоенцефалічний бар'єр [11].

Роботи цього сторіччя підтверджують нейропротекторний ефект Кавінтону, що реалізується за рахунок зменшення шкідливої дії нейротрансмітерів, у першу чергу аспартату й глутамату [15].

Не менш важливою є здатність Кавінтону сповільнювати роботу натрієвих каналів, що й зумовлює позитивний терапевтичний ефект препарату у хворих з когнітивними розладами [16].

Висока ефективність Кавінтону при лікуванні хворих із хронічними цереброваскулярними розладами підтверджена в плацебо-контрольованих дослідженнях. Застосування препарату у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію супроводжувалося вірогідним покращенням у 80 % випадків, при цьому відсутність ефекту спостерігалася лише в 15 % хворих. У контрольній групі покращання зафіксоване тільки в 30 % пацієнтів, а не змінився стан у 60 %. У результаті лікування значно покращилися показники короточасної пам'яті, підвищилася емоційна стійкість, зменшилися явища запаморочення, стомлюваності й порушень сну. Під час систематичного застосування препарату значущих побічних явищ дослідниками відзначено не було [17].

Ще наприкінці минулого сторіччя велика кількість робіт була присвячена вивченню впливу Кавінтону на основні характеристики пізнавальних функцій, таких як пам'ять, увага, сприйняття, фіксація інформації, здатність приймати рішення, у хворих з різними формами дисциркуляторної енцефалопатії [18]. Переконаливо було підтверджено істотне відновлення пам'яті, покращання здатності до утримання вербальної і невербальної інформації, консолідація пам'яті, причому на тлі прийому Кавінтону відновлювалася як короточасна, так і відстрочена пам'ять. На підставі результатів своїх досліджень велика кількість авторів рекомендують призначати препарат для покращання когнітивних функ-

цій, лікування порушення пам'яті як у людей похилого віку, так і в більш молодому віці [18–22].

Вивчаючи ефективність і безпечність застосування Кавінтону у хворих з різними формами дисциркуляторної енцефалопатії, З.А. Сусліна і співавт. дійшли висновку, що позитивний ефект його застосування найбільшою мірою виражений відносно корекції порушень вищих кіркових функцій, пам'яті, емоційно-вольової сфери, а також астеничного синдрому [23]. Оцінюючи методом емісійної томографії церебральну гемодинаміку, встановили, що призначення Кавінтону (ін'єкційної форми) супроводжувалося наростанням кровотоку практично в усіх регіонах речовини великих півкуль, причому позитивний ефект мав місце як у кіркових відділах, так і в білій речовині мозку. Дуже цікавим виявився факт, що збільшення мозкового кровотоку перш за все спостерігалось в регіонах мозку з початково найбільш вираженою гіперперфузією — так названий ефект зворотного синдрому обкрадання.

Покращання показників пам'яті й мислення в результаті застосування Кавінтону спостерігається й у пацієнтів з різним ступенем вираженості недостатності мозкового кровообігу, у тому числі з тяжкими формами дисциркуляторної енцефалопатії [24].

При вивченні можливих побічних ефектів велику увагу було приділено проаритмогенній дії препарату. Проведені дослідження переконливо підтвердили безпечність Кавінтону. Дані, отримані в рамках III фази клінічного випробування вінпоцетину (близько 8000 пацієнтів у 1420 центрах) [25], були неодноразово підтверджені іншими дослідниками. Так, для уточнення можливого аритмогенного впливу вінпоцетину було проведено дворічне подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження пацієнтів, у яких було верифіковано різні хронічні захворювання серця. Результати підтвердили, що вінпоцетин не впливає на частоту серцевих скорочень, тривалість інтервалів PQ, QRS, QT і ST, не викликає порушень ритму й не змінює графіку зубця Т. Був зроблений висновок, що тривалий пероральний прийом вінпоцетину не призводить до виникнення аритмій [26].

Ще наприкінці минулого сторіччя за результатами метааналізу угорської і міжнародної літератури було встановлено, що ні пероральне, ні внутрішньовенне лікування вінпоцетином не призводило до будь-якого значущого негативного ефекту на серцевий ритм і провідність навіть за наявності факторів ризику розвитку аритмії [27].

Отже, основними фармакологічними й біохімічними механізмами дії Кавінтону є: селективне покращання кровообігу мозку й споживання кисню без істотної зміни показників центральної гемодинаміки, підвищення толерантності мозку до гіпоксії та ішемії, покращання реологічних параметрів крові й антитромбоцитарна активність, а також пряма нейропротективна дія на клітини мозку.

Більшість дослідників наголошують, що максимальна ефективність Кавінтону спостерігається у хворих з легким ступенем неврологічного дефіциту, а в пацієнтів старших вікових груп з наявністю локальних структур-

них уражень мозкової речовини ефект препарату може зменшуватись.

З огляду на високу ефективність і безпечність Кавінтону препарат доцільно призначати пацієнтам відразу, як тільки виявлено ризик кардіоваскулярних і цереброваскулярних захворювань, з метою профілактики розвитку КП.

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

Список літератури

1. STEPS. *Поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань. Україна 2019 / World Health Organization.*
2. Центр громадського здоров'я МОЗ України. *Всесвітній день боротьби з інсультом. 29.10.2020.* <https://phc.org.ua/news/29-zhovtnya-vsivitniy-den-borotbi-z-insultom>.
3. Верещакін Н.В., Моргунов В.А., Гулевський Т.С. *Патологія головного мозку при атеросклерозі та артеріальній гіпертензії.* М.: Медицина, 1997. 288 с.
4. Бокарев І.Н. *Атеросклероз — проблема сучасності. Тромбоз, гемостаз і реологія.* 2000. № 1. С. 6-7.
5. Elias P.K., D'Agostino R.B., Elias M.F., Wolf P.A. *Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. Exp. Aging Res.* 1995. 21. 393-417.
6. Launer L.J., Ross G.W., Petrovitch H., Masaki K., Foley D., White L.R., Havlik R.J. *Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. Neurobiol. Aging. Jan-Feb 2000.* 21(1). 49-55. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00096-8.
7. Singh-Manoux A., Marmot M. *High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. J. Clin. Epidemiol.* 2005. 58. 1308-15.
8. Захаров В.В., Вознесенська Т.Г. *Невроно-психическіє порушення: діагностическіє тесты.* М.: МЕДпресс-информ, 2014. 320 с.
9. Nasreddine Z., Phillips N., Bedirjan V. et al. *Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. 53. 695-9.
10. Стулін І.Д., Левченко О.В. *Кавінтон: успіхи в ліченні судинних захворювань головного мозку (обзор літератури). Мистецтво лікування.* 2005. 4(20).
11. Gulyas B., Halldin C., Karlsson P. *Brain uptake and plasma metabolism of (11C) vinpocetine: a preliminary PET study in a cynomolgus monkey. J. Neuroimaging.* 1999. Vol. 9. № 4. P. 217-222.
12. Виленський Б.С. *Інсульт: профілактика, діагностика і лічення.* СПб.: Фоліант, 2002.
13. Solti E., Iskum M., Czako E. *Effect of ethyl apovincaminat on cerebral circulation. Studies in patients with obliterative cerebral arterial disease. Arzneim-Forschung.* 1976. Vol. 26. P. 1945-1947.
14. Hayakawa M. *Effect on vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. Arzneim. Forsch.* 1992. Vol. 42. № 4. P. 425-427.
15. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Медицина, 2001. С. 248.
16. Erdo S.L., Molnar P., Lakics V. et al. *Vincamine and vincanol are potent blockers of voltage-gated Na⁺ channels. Eur. J. Pharmacol.* 1996. Vol. 314. № 1-2. P. 69-73.
17. Хорват Ш. *Кавінтон в терапії хронической недостаточности мозгового кровообращения. Orvosi Hetilap.* 2001. № 8. С. 383-389.

18. Diogo N. et al. The safety and lack of efficacy of vinpocetine in Alzheimer's disease. *J. Am. Geriat. Soc.* 1989. Vol. 37. № 6. P. 515-520.

19. Blaha L., Erzigkeit H., Adamczyk K. et al. Clinical evidence of the effectiveness of vinpocetine in the treatment of organic psychosyndrome. *Human Psych.* 1989. № 4. P. 103-111.

20. Lakics V., Sebestyen M.G., Erdo S.L. Vinpocetine is a highly potent neuro-protectant against veratridin-induced cell death in primary cultures of rat cerebral cortex. *Neurosci Lett.* 1995. Vol. 185. № 2. P. 127-130.

21. Miyazaki M. The effect of a cerebral vasodilator vinpocetine on cerebral vascular resistance evaluated by the Doppler ultrasonic technique in patients with cerebrovascular diseases. *Angiology.* 1995. Vol. 46. № 1. P. 53-58.

22. Wade D.T. *Measurement in neurological rehabilitation.* Oxford university press, 1992.

23. Суслина З.А. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и система простаноидов (клинико-биохимическое исследование): Дис... д-ра мед. наук. М., 1990. 339 с.

24. Hindmarch L., Fuchs H., Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes. *Int. Clin. Psychiat.* 1991. Vol. 6. P. 31-43.

25. Ebi O. Open-labeled phase III clinical trials with vinpocetine in Japan. *Ther. Hung.* 1985. Vol. 33(1). P. 41-49.

26. Farsang C., Kertesz G., Banki M.C. et al. Effect of two years' Cavinton treatment on the ECG. *Ther. Hung.* 1987. Vol. 35(3). P. 125-128.

27. Nagy Z., Vargha R., Kovacs L. et al. Meta-analysis of cavinton. *Praxis.* 1998. Vol. 7. P. 63-68.

Отримано/Received 03.02.2021

Рецензовано/Revised 11.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.02.2021 ■

M.M. Seliuk, M.M. Kozachok, O.V. Seliuk
Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Prevention and treatment of cognitive impairment from the standpoint of effectiveness and safety

Abstract. Cardiovascular diseases rank first among non-infectious diseases in Ukraine. One of the threatening conditions is cerebrovascular complications. According to official statistics, cerebrovascular diseases are the second most common cause of death in Ukraine. The most common cause of cerebral vascular lesions is arterial hypertension. Impaired cerebral circulation is a result of high blood pressure and the progression of atherosclerosis. The Framingham Study found that increased blood pressure was associated with poorer cognitive performance such as attention and memory. Cognitive impairment in older people is one of the most pressing problems of modern medicine. Severe cognitive impairment, primarily vascular dementia, leads to complete or partial loss of self-management and independence of the patient, causing professional, social and domestic maladjustment. Early detection of cognitive imbalance and timely initiation of therapy is the key to

effective patient care. Given the multifactorial mechanism of disorders leading to cognitive impairment, it is worth choosing drugs that have dual mechanisms of action. Cavinton is such an agent. It improves the blood supply to the brain (vasoactive effect and a positive influence on the rheological properties of the blood) and stimulates cerebral metabolism. Clinical studies and many years of experience in the use of Cavinton have confirmed its high efficacy and safety in the treatment of cognitive disorders. The most significant clinical effects were found with early administration of Cavinton. Thus, it is advisable to prescribe Cavinton to patients immediately, when the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases is detected, in order to prevent the development of cognitive impairment.

Keywords: cardiovascular diseases; cerebrovascular pathology; cerebral circulation; insufficiency; cognitive functions; cognitive imbalance; prevention; treatment; safety; efficacy

Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В.
Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Профилактика и лечение когнитивных дисфункций с позиции эффективности и безопасности

Резюме. Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди неинфекционной патологии в Украине. Одним из угрожающих состояний являются цереброваскулярные осложнения. По официальной статистике, в Украине цереброваскулярные заболевания — вторая по частоте причина смертности. Наиболее частой причиной поражения церебральных сосудов является артериальная гипертензия. Нарушение кровоснабжения мозга происходит в результате высокого артериального давления и прогрессирования атеросклероза. Результаты Фремингемского исследования показали, что повышение уровня артериального давления ассоциируется с худшими показателями когнитивных функций, таких как внимание и память. Когнитивные нарушения у людей старшего возраста — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Тяжелые когнитивные расстройства, в первую очередь сосудистая деменция, приводят к полной или частичной потере независимости и самостоятельности пациента, вызывая профессиональную, социальную и бытовую дезадаптацию. Раннее выявление когнитивного дисбаланса и своевременное начало тера-

пии — залог эффективного лечения пациентов. Учитывая многофакторный механизм нарушений, приводящих к когнитивным расстройствам, при лечении данных изменений следует выбирать препараты, имеющие двойные механизмы действия. Именно таким препаратом является Кавинтон. Он улучшает кровоснабжение мозга (вазоактивный эффект и положительное влияние на реологические свойства крови) и стимулирует церебральный метаболизм. Проведенные клинические исследования и многолетний опыт применения Кавинтона подтвердили высокую эффективность и безопасность препарата в лечении когнитивных расстройств. Наиболее выраженный клинический эффект был обнаружен при раннем назначении Кавинтона. Таким образом, Кавинтон целесообразно назначать пациентам сразу, как только выявлен риск кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний, с целью профилактики развития когнитивных нарушений.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; цереброваскулярная патология; мозговое кровообращение; недостаточность; когнитивные функции; когнитивный дисбаланс; профилактика; лечение; безопасность; эффективность

Обери шлях ЯСКРАВОГО ЖИТТЯ



ДУЛОКСИН®
ДУЛОКСЕТИН

- Доведена ефективність при депресії, тривожному розладі та нейропатичному болі¹⁻³
- Доведена біоеквівалентність оригінальному дулоксетину⁴
- Зручність прийому – 1 раз на добу³

acino
Швейцарські стандарти якості

UA-DULO-IMF-02/2020-001

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДУЛОКСИН®

Склад: 1 капсула містить 33,7 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 30 мг, або 67,4 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 60 мг. **Лікарська форма.** Капсули кишковорозчинні тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21. **Фармакологічні властивості.** Дулоксетин — це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгибуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину і, як наслідок, посиленням серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить безпосередню дію, що, імовірно, є результатом уповільнення передачі больових імпульсів у ЦНС. **Показання.** Лікування великих депресивних розладів. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованих тривожних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування дулоксетину з неселективними, незворотними інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО) протипоказане. Захворювання печінки, які можуть спричинити печінкову недостатність. Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з флуоксаменом, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2), оскільки комбінація призводить до підвищення концентрації дулоксетину в плазмі крові. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Починати лікування дулоксетином протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційного ризику гіпертонічного кризу. **Побічні реакції.** Зниження апетиту; безсоння, збудження, зниження лібдо, тривожність, анорексія, незвичні сновидіння; головний біль, сонливість; запаморочення, летаргія, тремор, парестезія; розпливчасте зображення; дзвін у вухах; прищвидшене серцебиття; підвищення артеріального тиску, припливи жару; позіхання; нудота, сухість у роті; запор, діарея, біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм; підвищене потовиділення, висипання; кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм; дисурія, часте сечовипускання, поліакірія; еректильна дисфункція, порушення еякуляції, затримка еякуляції; падіння, втома; зниження маси тіла (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Laboratorios Normon, G.A. / Laboratories Normon, S.A. **Наказ МОЗ України** від 02.10.2019 № 2004. Р.П. № UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. Зміни внесені. **Наказ МОЗ України** від 23.04.2020 № 945. 1. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. 2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Депресія» (Наказ МОЗ України від 25 грудня 2014 року № 1003). 3. Інструкція для медичного застосування препарату Дулоксин. Р.П. МОЗ України № UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. **Наказ МОЗ України** від 02.10.2019 № 2004. 4. Bioequivalence Study Number — N-DUL-12-180. Clin. Report. March, 2013.

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

Фармакотерапія нейропатичного болю: рекомендації міжнародних настанов

У цьому матеріалі подані основні положення керівництва з фармакологічного лікування нейропатичного болю (Neuropathic pain — pharmacological management) Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) Великої Британії, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence/full-guideline-pdf-4840898221>.

Це клінічне керівництво спрямоване на поліпшення допомоги дорослим із нейропатичним болем шляхом надання обґрунтованих рекомендацій щодо фармакологічного лікування нейропатичного болю поза спеціалізованими службами з управління болем. Мета створення настанови — поліпшення якості життя людей із нейропатичним болем шляхом полегшення болю та сприяння участі хворих у всіх аспектах повсякденного життя.

У цьому керівництві під неспеціалізованими установами розуміють послуги первинної та вторинної медичної допомоги (загальну практику, загальну медичну допомогу та лікарняну допомогу), що не надають спеціалізованих послуг з лікування болю. Спеціалізовані центри з лікування болю — це установи, що забезпечують всебічну оцінку та мультимодальне лікування всіх видів болю, у тому числі нейропатичного болю.

Біль — це неприємні сенсорні та емоційні відчуття, що можуть суттєво вплинути на якість життя людини, здоров'я, психологічний стан, соціальне та економічне благополуччя. Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP, 2011) визначає нейропатичний біль як біль, спричинений ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи. Центральний нейропатичний біль визначається як біль, спричинений ураженням або захворюванням центральної соматосенсорної нервової системи, а периферичний нейропатичний біль визначається як біль, спричинений ураженням або захворюванням периферичної соматосенсорної нервової системи.

Лікування нейропатичного болю дуже складне через неоднорідність його етіології, симптомів та основних механізмів (Beniczky et al., 2005). Часто неможливо визначити характер, точне місце ураження або патологіч-

ний стан, пов'язаний із нейропатичним болем, особливо в неспеціалізованих умовах. Перелік захворювань, для яких притаманний периферичний нейропатичний біль, досить широкий: діабетична нейропатія, постгерпетична невралгія, невралгія трійчастого нерва, хронічний нейропатичний біль після хірургічного втручання, нейропатичний біль при онкологічних захворюваннях (наприклад, нейропатія, спричинена хіміотерапією, нейропатія, вторинна до тумор-антигенів, або обумовлена безпосередньою інвазією пухлини чи стисненням нервових структур). Приклади станів, які можуть спричинити центральний нейропатичний біль, включають інсульт, пошкодження спинного мозку та розсіяний склероз. Нейропатичний біль може бути періодичним або постійним, а також спонтанним або спровокованим. Типові риси нейропатичного болю можна описати як простріли, пронизуючий або колючий удар, як ураження електричним струмом, печіння, поколювання, стискання, оніміння, свербіж, відчуття шпильок та голок. Хворі також можуть описати симптоми алодинії (біль, що спричинюється подразником, який зазвичай не провокує біль), гіпералгезії (посилена реакція на подразник, який зазвичай є болючим), болісної нечутливості (anaesthesia dolorosa) та втрати або посилення чутливості.

Дані епідеміологічних досліджень вказують на те, що точна поширеність хронічного нейропатичного болю серед населення невідома (Smith et al., 2012). За результатами поштових опитувань у Франції (Bouhassira, 2008) та Великобританії (Torrance, 2006), загальна поширеність нейропатичного болю становить від 6 до 8 %, однак ці оцінки були отримані в результаті досліджень із використанням різних анкет. Інші дослідження, що стосуються окремих нозологічних станів, також відображають неоднорідний характер поширеності нейропатичного болю. Наприклад, діабетична нейропатія з симптомами болю уражує від 16 до 26 % хворих на діабет (Jensen et al., 2006; Ziegler, 2008). Поширеність постгерпетичної невралгії коливається від 8 до 19 % у хворих на оперізуючий лишай, коли її оцінюють як біль через 1 місяць після появи висипу, та 8 %, коли її визначають як біль через 3 місяці після початку висипу (Schmader, 2002).

Розвиток хронічного болю після хірургічного втручання також є досить поширеним явищем, і оцінки його поширеності коливаються від 10 до 50 % після багатьох загальних операцій (Shipton, 2008). Цей біль є сильним у 2–10 % пацієнтів і за багатьма клінічними особливостями відповідає рисам нейропатичного болю (Jung et al., 2004; Mikkelsen et al., 2004; Kehlet et al., 2006). Частота нейропатичного болю у загальній популяції населення Нідерландів становить майже 1 %, за даними вивчення 362 693 електронних записів первинної медичної документації протягом одного року (Dieleman et al., 2008). Мінливість даних загальних популяційних досліджень в оцінках поширеності нейропатичного болю та подібних станів можна пояснити різницею у визначеннях нейропатичного болю, методів оцінки та відбору пацієнтів (Smith and Torgance, 2010, Smith et al., 2012).

Незважаючи на відносно велику кількість лікарських засобів, що можуть бути використані для управління нейропатичним болем, у фармакотерапії цієї патології є багато складнощів. Не досить чіткими є позиції щодо порядку введення ліків, правильної послідовності вибору терапевтичних класів лікарських засобів, призначення певної дози на початку лікування, подальшого досягнення терапевтичної дози. Актуальна проблема також полягає в тому, що низка часто використовуваних методів лікування є неліцензійними для лікування нейропатичного болю, і це може обмежити їх використання. Ці фактори можуть призвести до неадекватного контролю болю зі значною захворюваністю.

До фармакологічних засобів, що часто застосовуються при лікуванні нейропатичного болю, відносяться антидепресанти (трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну та селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну та норадреналіну), протиепілептичні (протисудомні) препарати, місцеві засоби лікування та опіоїдні анальгетики. На додаток до потенційних переваг усі ці класи препаратів пов'язані з різними несприятливими ефектами.

Згідно з рекомендаціями NICE, виділяють такі ключові принципи лікування нейропатичного болю. Для всіх препаратів рекомендації ґрунтуються на доказах клінічної та економічної ефективності та відображають, чи є їх застосування для лікування нейропатичного болю ефективним використанням ресурсів системи охорони здоров'я.

1. При узгодженні плану лікування з пацієнтом необхідно враховувати його занепокоєння, очікування та обговорити:

- тяжкість болю і його вплив на спосіб життя та участь у повсякденній діяльності (включаючи порушення сну);
- причини болю та фактори погіршення стану;
- обґрунтування певного фармакологічного лікування, що пропонується;
- переваги та можливі несприятливі наслідки фармакологічних методів лікування, враховуючи будь-які фізичні або психологічні проблеми, та вибір альтернативних ліків;

- важливість титрування дози та процесу титрування, надання особі індивідуальної інформації та порад;
- стратегії подолання болю та можливих несприятливих наслідків лікування;

— нефармакологічне лікування (наприклад, фізична та психологічна терапія або хірургічна операція).

2. Проводити регулярні клінічні огляди для оцінки та контролю ефективності лікування. При кожному огляді необхідно оцінити:

- контроль болю;
- зміни способу життя та участі в повсякденній діяльності (включаючи порушення сну);
- фізичне та психологічне благополуччя;
- небажані наслідки терапії;
- потребу в тривалому лікуванні.

3. Під час відміни або заміни препарату необхідно поступово змінювати режим лікування з урахуванням дозування та будь-яких симптомів відміни.

4. Для лікування усіх видів нейропатичного болю (окрім невралгії трійчастого нерва) препаратами першого вибору є дулоксетин, амітриптилін, габапентин або прегабалін.

5. Якщо початкове лікування неефективне або не переноситься, запропонуйте один із решти трьох препаратів і розгляньте можливість переключення ще раз, якщо другий і третій препарат, що пробувався, також неефективний або не переноситься.

6. Розгляньте крем з капсаїцином для людей із локалізованим нейропатичним болем, які хочуть уникнути або які не переносять лікування пероральними препаратами.

7. Не розпочинайте наступне лікування нейропатичного болю в неспеціалізованих умовах:

- канабіоїди;
- пластир із капсаїцином;
- лакосамід;
- ламотриджин;
- леветирацетам;
- морфін;
- окскарбазепін;
- топірамат;
- трамадол;
- венлафаксин.

8. При невралгії трійчастого нерва для початкового лікування призначається карбамазепін.

Як вказано вище, для нейропатичного болю притаманні неоднорідність причин, симптомів та механізмів. Експерти вважають, що подання доказів для кожного окремого основного захворювання може бути неприйнятним для неспеціалізованих установ, де основна причина патології не завжди відома. Отже, група експертів із розробки цієї настанови вирішила категоризувати нейропатичний біль на 3 широкі групи, які, на їх думку, мали б найбільше клінічне значення в таких умовах: центральний нейропатичний біль, периферичний нейропатичний біль та невралгія трійчастого нерва.

Це рішення базувалося на припущенні, що нейропатичні болі зі схожими основними причинами в цих категоріях можуть відповідати на лікування аналогіч-

ним чином. Щоб призначення лікування для людей із нейропатичним болем не відкладалося без потреби на довгий час, оскільки в неспеціалізованих умовах основна причина нейропатичного болю не завжди відома, всебічний аналіз доказів, описаний в цій настанові, був об'єднаний у поняття «всі болі». Такий спосіб аналізу даних дозволив групі експертів врахувати якомога більше обґрунтованих клінічних та економічних доказів при прийнятті рішень.

Перелік нейропатичних больових станів, які були включені до цього керівництва:

- центральний нейропатичний біль;
- комплексний регіонарний больовий синдром;
- компресійна нейропатія;
- краніальна невралгія;
- нейропатія, пов'язана з ВІЛ-інфекцією;
- змішаний нейропатичний біль;
- розсіяний склероз;
- нейрогенний біль;
- нейропатичний біль, пов'язаний з онкологічною патологією;
- нейропатичний біль;
- діабетична нейропатія;
- ушкодження периферичних нервів;
- захворювання периферичної нервової системи;
- фантомні болі кінцівок;
- полінейропатії;
- постампутаційний біль;
- постгерпетична невралгія;
- післяінсультний біль;
- післяопераційний біль;
- радикулопатії (корінцеві болі);
- захворювання спинного мозку;
- захворювання/травми спинного мозку;
- невралгія трійчастого нерва.

При формуванні цієї настанови була проаналізована доказова база щодо 43 лікарських засобів, що використовуються для лікування нейропатичного болю. Ці препарати оцінювали за результатами рандомізованих клінічних досліджень, у яких їх ефективність та безпечність порівнювали з плацебо. Також до уваги брали результати досліджень, у яких лікарські засоби оцінювали у порівнянні один з одним. Розглядалася й ефективність комбінованої терапії порівняно з монотерапією або іншою комбінацією лікарських засобів. Тільки рандомізовані контрольовані клінічні дослідження, що відповідали критеріям відбору, брали до уваги в даному керівництві.

Для оцінки ефективності лікування критичними результатами вважалися глобальне поліпшення стану пацієнта; поліпшення стану пацієнтів у щоденному фізичному та емоційному функціонуванні, включаючи сон; основні побічні ефекти (визначаються як такі, що призводять до відмови від лікування). Важливими результатами вважалися зменшення інтенсивності болю за оцінкою пацієнта, індивідуальні побічні ефекти, потреба у препаратах для полегшення болю. Вимірювання лише зменшення болю було б недостатнім для оцінки результатів ефективності лікування нейропатичного болю. Група експертів вважає, що параметр «глобаль-

не (або загальне) переживання пацієнтом болю та його вплив на щоденне фізичне та емоційне функціонування (включаючи сон)» має вирішальне значення для прийняття ними рішень.

Отже, для оцінки в термінології GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation — сильні й умовні рекомендації з ранжуванням переконливості доказів або заява щодо найкращої практики) результати полегшення болю вважалися важливими (але не критичними) для прийняття рішень. Експерти узгодили, що мають бути подані дихотомічні результати частки пацієнтів, які досягли принаймні 30 % і принаймні 50 % знеболювання, про що повідомляється в доказовій базі. У деяких дослідженнях хороша ефективність лікування може бути частково пов'язана з додатковим застосуванням препаратів, що полегшують симптоми болю. Тому використання рятувального знеболювання також вважалось важливим результатом.

Експерти також вважали результат «відмова від лікування через несприятливі наслідки» критично важливим для прийняття рішень. Оцінка того, які окремі побічні ефекти є допустимими, зазвичай проводиться на рівні окремого пацієнта і, отже, розглядає індивідуальні побічні ефекти як важливі для прийняття рішень.

Загалом із пошукових запитів були отримані 32 322 результати, серед яких 585 досліджень були відібрані на основі їх заголовків. Після вивчення рефератів та повних текстів статей із них були виключені 470 досліджень. До аналізу були залучені 115 досліджень, у яких загалом взяли участь 18 087 пацієнтів, які відповідали критеріям включення. Серед них 88 досліджень за участю 16 660 пацієнтів були присвячені лікуванню периферичного нейропатичного болю, а 11 досліджень із 660 учасниками розкривали питання центрального нейропатичного болю, 16 досліджень (767 пацієнтів) стосувалися питань змішаного (невизначеного) нейропатичного болю.

Загальний аналіз літературних даних свідчить:

- амітриптилін, дулоксетин і прегабалін зменшують біль порівняно з плацебо у всіх дослідженнях;
- крем із капсаїцином, габапентин, морфін, нортриптилін і трамадол зменшують біль порівняно з плацебо, за даними більшості результатів досліджень;
- результати досліджень були суперечливими щодо того, чи зменшують леветирацетам та вальпроат біль порівняно з плацебо;
- результати досліджень не дали певних результатів щодо ефективності габапентину + нортриптиліну, габапентину + оксикодону, іміпраміну, лакосаміду, ламотриджину, окскарбазепіну, оксикодону, топірамату або венлафаксину у зменшенні болю порівняно з плацебо;
- результати досліджень показали, що канабіс сатива та пластир із капсаїцином можуть зменшити біль порівняно з плацебо, проте обидва препарати виявилися стабільно гіршими при зменшенні болю, ніж інші препарати.

Щодо окремих лікарських засобів встановлено таке.

Амітриптилін. Результати досліджень амітриптиліну демонструють, що препарат зменшує біль порівняно з

плацебо. При цьому можуть мати місце небажані прояви терапії. Експерти вважають, що таке побічне явище, як седация, може взагалі не переноситися одними пацієнтами і, навпаки, бути корисним для інших пацієнтів, які мають порушення сну.

Крем з капсаїцином. Є деякі дані, що крем із капсаїцином краще, ніж плацебо, зменшує біль. Експерти визнають, що він може бути альтернативним лікуванням для пацієнтів із локалізованим периферичним болем, які не можуть або не бажають використовувати пероральні препарати. При застосуванні крему необхідно дотримуватись правил (часто рекомендують використовувати рукавички та/або уникати потрапляння препарату до особливо чутливих ділянок, таких як очі).

Дулоксетин. Отримані беззаперечні докази, що дулоксетин зменшує біль порівняно з плацебо.

Габапентин. Препарат зменшував біль порівняно з плацебо, за винятком одного дослідження, що вимагало обережної інтерпретації, за результатами якого габапентин не впливає на біль.

Лідокаїн. Щодо місцевого застосування лідокаїну було знайдено лише одне невелике перехресне дослідження, яке не виявило впливу на зменшення болю. Експерти рекомендують подальше вивчення використання цього лікування для локалізованого периферичного болю, оскільки воно може бути потенційним альтернативним лікуванням для людей, які не бажають або не можуть приймати пероральні препарати.

Ламотриджин. Препарат не продемонстрував ефективності порівняно з плацебо, при цьому мало місце вибуття великої кількості пацієнтів із дослідження через несприятливі наслідки.

Морфін. За більшістю результатів морфін зменшує біль порівняно з плацебо, але це пов'язано зі значними несприятливими ефектами та потенційним ризиком опіоїдної залежності. Як результат, морфін недоцільно розглядати для застосування в неспеціалізованих умовах.

Нортриптилін. В результатах досліджень нортриптиліну є багато невизначеності. Нортриптилін не рекомендується для лікування нейропатичного болю.

Окскарбазепін. Дані щодо ефективності окскарбазепіну порівняно з плацебо суперечливі, застосування препарату пов'язане з багатьма побічними ефектами.

Прегабалін. Препарат зменшує біль порівняно з плацебо.

Топірамаат. Дані щодо ефективності топірамаату порівняно з плацебо суперечливі. Прийом препарату асоціюється з низкою побічних ефектів та є недоцільним в неспеціалізованих умовах.

Трамадол. Препарат ефективно зменшує біль порівняно з плацебо. Однак оцінки ефекту були неточними, оскільки дослідження були проведені із залученням невеликої кількості пацієнтів. Крім того, дослідження були короткими (до 4 тижнів), із високим рівнем відміни терапії через пов'язані з лікуванням несприятливі ефекти. Експерти дійшли висновку, що трамадол слід розглядати як препарат для полегшення симптомів лише тоді, коли початкове лікування виявилось не-

ефективним і пацієнт чекає звернення за спеціалізованою допомогою.

Вальпроат. Дані щодо ефективності вальпроату порівняно з плацебо суперечливі. Препарат має небажані побічні ефекти. Розглядати вальпроат у неспеціалізованих умовах недоцільно.

При розгляді найкращих способів лікування периферичного нейропатичного болю та центрального нейропатичного болю експерти дійшли висновку, що найбільш доцільним є надання єдиного набору рекомендацій щодо всіх форм нейропатичного болю (крім невралгії трійчастого нерва) на основі загального аналізу, що поєднує всі типи болю.

Експерти також вважають, що слід додатково вивчати ефективність комбінованої терапії, оскільки ефект додавання одного лікарського засобу до іншого може бути більш практичним та ефективним, ніж перехід на нове лікування. Також використання комбінованої терапії може потенційно зменшити побічні ефекти певних фармакологічних засобів завдяки використанню комбінації нижчих доз. Однак на даний момент немає достатніх доказів для підтвердження будь-яких рекомендацій щодо комбінованої терапії. Таким чином, група експертів рекомендує подальші дослідження комбінованих методів лікування.

Група експертів висловила занепокоєння щодо того, що пацієнти стають залежними від таких препаратів, як опіоїди.

Група експертів визнає, що амітриптилін добре зарекомендував себе як препарат для лікування нейропатичного болю й існує великий досвід його призначення в неспеціалізованих умовах, проте за інструкцією він не призначений для застосування при цих нозологіях.

В NICE вирішили, що переважне застосування препарату поза ліцензованими показаннями за відсутності вагомих клінічних даних схвалити неможливо. З цієї причини рекомендація включає дулоксетин та прегабалін як початкові варіанти лікування нейропатичного болю поряд з амітриптиліном та габапентином. Однак існує обережність щодо можливого адитивного потенціалу в пацієнтів, які мають залежність в анамнезі, при застосуванні прегабаліну. Тому для фармакологічного лікування нейропатичного болю, особливо з наявністю симптомів депресії, препаратом першого вибору є дулоксетин.

Загальним для всіх видів (центрального та периферичного) нейропатичного болю є рекомендація обирати для первинної фармакологічної терапії дулоксетин, амітриптилін, габапентин або прегабалін (крім невралгії трійчастого нерва).

Рекомендації в цьому клінічному керівництві стосуються фармакологічного лікування нейропатичного болю лише в неспеціалізованих умовах. Група з розробки настанов визнала, що існують інші фармакологічні та немедикаментозні методи лікування, які будуть корисними для людей з нейропатичним болем у різних напрямках лікування в різних умовах.

Підготувала к.м.н. С.Г. Опімах

UA-DULO-PUB-042021-009 ■

Robert Teasell, MD, Norhayati Hussein, MD, Magdalena Mirkowski, MSc, MScOT,
Danielle Vanderlaan, RRT, Marcus Saikaley, HBSc, Mitchell Longval, BSc, Jerome Iruthayarajah, MSc

Довідник клініциста, який проводить реабілітацію після інсульту

Розділ 4. Реабілітація верхньої кінцівки при геміплегічній формі ураження (<http://www.ebrsr.com>)

Продовження. Початок у «Міжнародному неврологічному журналі», том 17, № 1, 2021

Моторна стимуляція

4.3.14. Функціональна електрична стимуляція (FES) у верхній кінцівці при геміпаретичній формі ураження

Можна застосовувати нейром'язову електростимуляцію (NMES) для сприяння відновленню моторної функції, для зменшення болю й спастичності, зміцнення м'язів і збільшення діапазону рухів після інсульту. NMES — це техніка, що застосовує електричні імпульси для скорочення м'язів, стимулюючи моторні аксоли. Доступні три форми NMES: 1) циклічна NMES, що сприяє скороченню паретичних м'язів за попередньо встановленим графіком і не вимагає участі з боку пацієнта; 2) електроміографія (EMG), необхідність застосування якої викликана застосуванням NMES і яку можна застосовувати для пацієнтів, які здатні частково активувати паретичний м'яз і можуть отримати більший терапевтичний ефект; 3) функціональна електрична стимуляція (FES), що стосується застосування NMES для досягнення функціонального завдання. FES може застосовуватися для покращання або відновлення функції, яка дозволяє доволно схопити й маніпулювати чимось, що необхідно для типових ADL (Porovic et al., 2002), або може бути призначена як постійний допоміжний пристрій (тобто нейропротез) для допомоги пацієнтам у виконанні ADL.

Серед досліджень, що оцінювали FES/NMES у підгострій фазі інсульту, більшість виконували те саме порівняння лікування, а саме електростимуляцію порівнювали з фізичною терапією окремо або фіктивною стимуляцією. Результати показали, що в гострій і підгострій фазах інсульту FES/NMES пов'язують з покращанням моторної функції, збільшенням діапазону рухів, ADL — із покращанням точності й координованості рухів. У хронічній фазі FES/NMES може сприяти відновленню порушеної

точності й координованості рухів у руках, координації і діапазону рухів, однак покращання моторної функції в цілому після FES/NMES є менш помітними. Незважаючи на покращання, що спостерігаються під час обох фаз відновлення після інсульту, обмежені дані свідчать про те, що відновлення може бути більш значущим, коли FES проводиться достроково (< 6 місяців), порівняно з тим, коли вона проводиться на пізній хронічній стадії (> 6 місяців) (Porovic et al., 2004). Для перевірки цього ефекту потрібні додаткові дослідження. Крім того, встановлено, що в пацієнтів з несприятливим перебігом хвороби EMG-NMES не дає жодного ефекту на показники моторної функції і точності й координованості рухів верхніх кінцівок порівняно з тими, хто отримує звичайний догляд (Kwakkel et al., 2016).

У двох дослідженнях порівнювалась високоінтенсивна NMES або лікувальна фізкультура із застосуванням FES (60 хвилин) із програмою лікувальних вправ низької інтенсивності (Hsu et al., 2010; Kowalczewski et al., 2007). Обидва дослідження продемонстрували, що в моторній функції верхньої кінцівки між пацієнтами під час гострої/підгострої фази після інсульту між групами не було суттєвої різниці.

Є вагомі докази того, що лікування FES покращує функцію верхніх кінцівок при гострому інсульті (< 6 місяців після початку) і хронічному інсульті (> 6 місяців після початку), якщо воно пропонується в поєднанні з традиційною терапією або проводиться самостійно.

Verbeek et al. (2014) виявили більш змішаний ефект; зведені розміри ефекту для стимуляції зап'ястя й розгиначів пальців за допомогою NMS, але не EMG-NMS, тоді як протилежне виявилось актуальним для комбінованої стимуляції розгиначів і згиначів зап'ястя й пальців.



Приклад лікування функціональною електричною стимуляцією



Приклад застосування бездротової системи реабілітації рук H200



Бездротова система для реабілітації рук H200



Важливе дослідження

| | | |
|--|--|--|
| <p>Powell J., Pandyan A.D., Granat M., Cameron M., Stott D.J. Electrical stimulation of wrist extensors in post stroke hemiplegia. Stroke. 1999. 30(7). 1384-1389</p> | | |
| <p>РКД (7) N_{початок} = 60 N_{закінчення} = 48 TPS = підгостра фаза</p> | <p>Е: Циклічна електрична стимуляція + стандартна реабілітація С: Стандартна реабілітація Тривалість: 30 хв (3 рази на день), 3 дні/тиждень упродовж 8 тижнів</p> | <p>— Тест моторної активності руки (+ exp)</p> |

Важливе дослідження

| | | |
|---|---|--|
| <p>Page S.J., Levin L., Hermann V., Dunning K., Levine P. Longer versus shorter daily durations of electrical stimulation during task-specific practice in moderately impaired stroke. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2012. 93. 200-206</p> | | |
| <p>РКД (7) N_{початок} = 32 N_{закінчення} = 32 TPS = хронічна фаза</p> | <p>Е1: 30 хвилин електростимуляційної терапії з повторюваним практикуванням виконання конкретного завдання Е2: 60 хвилин електростимуляційної терапії з повторюваним практикуванням виконання конкретного завдання Е3: 120 хвилин електростимуляційної терапії з повторюваним практикуванням виконання конкретного завдання Тривалість: 30 хв, АБО 60 хв, АБО 120 хв, 5 днів/тиждень упродовж 8 тижнів</p> | <p>Е3 порівняно з Е2/Е1 — Оцінювання Фугля-Меєра (+ exp₃) — Тест на моторну здатність руки (+ exp₃) — Тест моторної активності руки (+ exp₃)</p> |

Функціональна електрична стимуляція і NMES. Рівні доказовості

| Втручання | Моторна функція  | Точність і координованість рухів  | ADL  | Спастичність  | ROM  | Тяжкість інсульту  | Сила м'язів  |
|---------------|--|---|--|---|--|--|--|
| Циклічна NMES | 1a 7 РКД | | 1a 3 РКД | 1a 6 РКД | 1b 2 РКД | 1a 2 РКД | |
| EMG-NMES | 1a 7 РКД | 1b 4 РКД | 1a 5 РКД | 2 1 РКД | 2 2 РКД | | 1a 2 РКД |
| FES | 1a 11 РКД | 1b 1 РКД | 1a 5 РКД | 1a 8 РКД | 1b 4 РКД | 1a 2 РКД | 1b 1 РКД |

Висновки

Циклічна NMES може бути корисною для покращання моторної функції, але не ADL і м'язової сили. Література дає неоднозначні дані щодо зменшення спастичності й збільшення діапазону рухів.

NMES, спричинена EMG, може бути ефективною для покращання точності й координованості рухів, зменшення спастичності й збільшення діапазону рухів, але не моторної функції і сили м'язів. Література дає неоднозначні дані щодо покращання рівня ADL.

FES може бути корисною для покращання точності й координованості рухів, але не сили м'язів. Література дає неоднозначні дані щодо покращання моторної функції, збільшення ADL, зменшення спастичності, збільшення діапазону рухів і послаблення наслідків тяжкості інсульту.

Стимуляція мозку

Стимуляція мозку — це процедура застосування нейростимулятора для направлення електричних імпульсів до мозку. Найбільш поширені типи сти-

муляції мозку в реабілітації включають повторювану транскраніальну магнітну стимуляцію (rTMS) і транскраніальну стимуляцію постійним струмом (tDCS). rTMS може подаватися за один імпульс, парними імпульсами або у вигляді повторюваних послідовностей стимуляції. Це може полегшити або пригнітити цільові ділянки мозку залежно від параметрів стимуляції. tDCS передбачає застосування слабкого електричного струму (1–2 мА), що проводиться через 2 просочені сольовим розчином поверхневі електроди, прикладені до шкіри голови в потрібній ділянці й до протилежної частини лоба над оком; потенціал дії не індукується, натомість модулюється потенціал спокою мембран нейронів.





4.3.15. Інвазивна стимуляція моторної кори (MCS)

Через інвазивний характер цієї методики й ускладнення, які можуть виникнути через процедуру, докази її використання в популяції пацієнтів після інсульту обмежені.

Важливе дослідження

| Levy R.M., Harvey R.L., Kissela B.M., Winstein C.J., Lutsep H.L., Parrish T.B., Cramer S.C., Venkatesan L. Epidural Electrical Stimulation for Stroke Rehabilitation: Results of the Prospective, Multicenter, Randomized, Single-Blinded Everest Trial. <i>Neurorehabil. Neural Repair.</i> 2016. 30(2). 107-119 | | |
|---|--|--|
| РКД (6) N _{початок} = 164 N _{закінчення} = 128 TPS = хронічна фаза | Е: Кортикальний імплантат з епідуральним 6-контактним відведенням перпендикулярно первинній моторній корі та генератором імпульсів С: Традиційна реабілітація Тривалість: не вказано | — Тест на моторну здатність руки (–) — Оцінювання Фугля-Меєра (–) |
| Під час свого великого дослідження Levy et al. (2016) не виявили суттєвої різниці щодо моторної функції верхніх кінцівок при порівнянні результатів пацієнтів, яким встановили кортикальний імплантат, що забезпечує первинну стимуляцію моторної кори за допомогою генератора імпульсів, і тих, кому такий імплантат не встановлювали | | |

Інвазивна стимуляція моторної кори. Рівні доказовості

| Втручання | Моторна функція  | Точність і координованість рухів  | ADL  | Сила м'язів  |
|--------------------------|--|---|--|--|
| Стимуляція моторної кори | 1a 4 РКД | 2 1 РКД | 1a 3 РКД | 2 1 РКД |

Висновки

Література наводить неоднозначні дані щодо інвазивної стимуляції моторної кори для покращання заходів з реабілітації верхніх кінцівок після інсульту.

4.3.16. Повторювана транскраніальна магнітна стимуляція (rTMS)

TMS — це новий підхід до нейрореабілітації після інсульту. TMS може подаватися за один імпульс, парними імпульсами або у вигляді повторюваних послідовностей стимуляції. Повторювана TMS (rTMS) продукує ефекти, які мають довший період тривалості, ніж період стимуляції. Коли TMS застосовується до моторної кори у вигляді послідовностей подразників (rTMS), це може полегшити або пригнітити цільові ділянки мозку залежно від параметрів стимуляції. Низькі частоти стимуляції

(1 Гц або нижче) зменшують збудливість кори головного мозку й гальмують цільову ділянку кори, у той час як високочастотна (10–20 Гц) стимуляція підвищує збудливість і надає ефект полегшення.

Процес стимуляції є безболісним і неінвазивним і передбачає використання котушки, яка виробляє магнітне поле, що проходить через кістки черепа до кори головного мозку. Повторювана TMS викликає стійке підвищення збудливості кори через механізми, які все ще недостатньо чітко визначені; однак інгібування неушкодженої півкулі теоретично призводить до зменшення гальмівних проєкцій на уражену півкулю, збільшуючи внутрішньокоркову збудливість в іпіслезіональній кортикальній тканині, що в кінцевому підсумку приведе до покращання моторної функції (Fregni et al. 2006).

Важливе дослідження

| Long H., Wang H., Zhao C. et al. Effects of combining high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. Restor Neurol Neurosci. 2018. 36(1). 21-30 | | |
|---|--|---|
| РКД (7) N _{початок} = 62 N _{закінчення} = 62 TPS = гостра фаза | E1: Низькочастотна (1 Гц) у поєднанні з високочастотною (10 Гц) повторювана транскраніальна магнітна стимуляція E2: Низькочастотна (1 Гц) повторювана транскраніальна магнітна стимуляція С: Фіктивна повторювана транскраніальна магнітна стимуляція Тривалість: <i>Не вказано</i> | E2 порівняно з С — Оцінювання Фугля-Меєра (+ exp ₂) — Тест на моторну функцію Вулфа (–) |

Важливе дослідження

| Du J.L., Tian W., Liu J. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial. Eur. J. Neurol. 2016. 23(16). 1666-1672 | | |
|---|---|---|
| РКД (7) N _{початок} = 69 N _{закінчення} = 58 TPS = гостра фаза | E1: Високочастотна (3 Гц) rTMS E2: Низькочастотна (1 Гц) rTMS С: Тривалість фіктивної rTMS: 30 хв/день, 5 днів/тиждень упродовж 1 тижня | E1 порівняно з С — Оцінювання Фугля-Меєра (–) — Оцінювання за шкалою Ради медичних досліджень (–) — Шкала тяжкості інсульту національних інститутів здоров'я США (+ exp) — Модифікована шкала Ренкіна (+ exp) — Індекс Бартел (+ exp) E2 порівняно з С — Оцінювання Фугля-Мейєра (+ exp ₂) — Оцінювання за шкалою Ради медичних досліджень (+ exp ₂) — Шкала тяжкості інсульту національних інститутів здоров'я США (+ exp ₂) — Модифікована шкала Ренкіна (+ exp ₂) — Індекс Бартел (+ exp ₂) |

Важливе дослідження

| Li J., Meng X.M., Li R.Y., Zhang R., Zhang Z., Du Y.F. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on the recovery of upper limb motor dysfunction in patients with subacute cerebral infarction. Neural. regeneration research. 2016. 11(10). 1584 | | |
|--|---|---|
| РКД (7) N _{початок} = 127 N _{закінчення} = 127 TPS = підгостра фаза | E1: Низькочастотна (1 Гц) rTMS E2: Високочастотна (10 Гц) rTMS С: Тривалість фіктивної rTMS: 40 хв/день, 5 днів/тиждень упродовж 2 тижнів | E1 порівняно з С — Оцінювання Фугля-Мейєра (+ exp) — Тест на моторну функцію Вулфа (–) E2 порівняно з С — Оцінювання Фугля-Меєра (+ exp ₂) — Тест на моторну функцію Вулфа (–) |

rTMS. Рівні доказовості

| Втручання | Моторна функція  | Точність і координованість рухів  | ADL  | Спастичність  | ROM  | Пропріорецепція  | Тяжкість інсульту  | Сила м'язів  |
|---------------------|--|---|--|---|---|--|--|--|
| Низькочастотна rTMS | 1a 20 РКД | 1a 10 РКД | 1a 9 РКД | 1a 7 РКД | 1b 2 РКД | 1b 1 РКД | 1a 5 РКД | 1a 10 РКД |
| Високочастотна rTMS | 1a 7 РКД | 1b 4 РКД | 1a 5 РКД | | | | 1a 6 РКД | 1a 6 РКД |
| Білатеральна rTMS | 1b 1 РКД | | | | | | | |

Недавній метааналіз (Hsu et al., 2012), у який включено результати 18 РКД і наведено дані 392 пацієнтів, вивчав ефективність rTMS для покращання моторної функції після інсульту. Автори повідомили про клінічно значущий ефект лікування. Оцінені результати включали завдання на постукування пальцями, тест з дев'ятьма отворами й стрижнями, силу стискання та тест на моторну функцію Вулфа. Ефекти лікування, пов'язані з лікуванням гострої, підгострої і хронічної стадій інсульту, становили 0,79; 0,63 і 0,66 відповідно. Низькочастотна rTMS (1 Гц), застосована до неураженої півкулі, виявилася більш ефективною, ніж високочастотна rTMS (10 Гц), застосована до неураженої півкулі (ефект лікування = 0,69 порівняно з 0,41).

У своєму систематичному огляді з метааналізом Graef et al. (2016) досліджували, чи існує суттєва різниця між rTMS з тренуванням верхніх кінцівок і фіктивною rTMS з тренуванням верхніх кінцівок. Огляд включав 11 досліджень і загалом не виявив суттєвої різниці між групами за результатами для моторної функції верхньої кінцівки або спастичності.

ВИСНОВКИ

Низькочастотна rTMS може виявитися корисною для покращання моторної функції, точності й координованості рухів, збільшення ADL, пропріорецепції, зменшення наслідків тяжкості інсульту, але не зменшення спастичності й збільшення діапазону рухів.

Високочастотна rTMS може виявитися корисною для покращання точності й координованості рухів, ADL, тяжкості інсульту й сили м'язів, але не моторної функції.

4.3.17. Транскраніальна стимуляція постійним струмом (tDCS)

Іншою формою неінвазивної електричної стимуляції є транскраніальна стимуляція постійним струмом (tDCS). Ця процедура передбачає застосування слабкого електричного струму (1–2 мА), що проводиться через 2 просочені сольовим розчином поверхневі електроди, прикладені до шкіри голови в потрібній ділянці й до протилежної частини лоба над оком. Анодальна стимуляція підвищує збудливість кори головного мозку, тоді як катодна стимуляція зменшує її (Alonso-Alonso et al., 2007). На відміну від TMS, tDCS не індукує потенціал дії, а натомість модулює потенціал спокою мембран нейронів (Alonso-Alonso et al., 2007).

Систематичний огляд, проведений Elsner et al. (2016), продемонстрував докази на користь застосування tDCS порівняно з фіктивною tDCS або іншого методу контролю стану пацієнта, але не було жодних доказів стійких наслідків під час подальшого спостереження. Також повідомлялося, що доведено, що ADL після лікування tDCS покращуються, але цей ефект не зберігався після виключення з огляду досліджень, які мали високий ризик упередженості (Elsner et al., 2016). В іншому метааналізі авторства Butler et al. (2013) дослідники обмежились вивченням анодальної tDCS, а сам метааналіз включав

tDCS. Рівні доказовості

| Втручання | Моторна функція  | Точність і координованість рухів  | ADL  | Спастичність  | Тяжкість інсульту  | Сила м'язів  |
|---------------|--|---|--|--|--|--|
| Анодна tDCS | 1a 11 РКД | 1a 5 РКД | 1a 4 РКД | 1a 1 РКД | 1b 1 РКД | 1a 9 РКД |
| Катодна tDCS | 1a 9 РКД | 1a 3 РКД | 1a 3 РКД | 1b 1 РКД | 1a 2 РКД | 1a 6 РКД |
| Подвійна tDCS | 1a 4 РКД | 1a 5 РКД | 1b 1 РКД | 1a 2 РКД | 1b 1 РКД | 1a 4 РКД |

результати восьми РКД, які всі досліджували моторну функцію верхньої кінцівки після інсульту. Оцінені результати включали тест функції руки Джебсена — Тейлора, ВВТ, силу щипка й стискання та час реакції. Butler et al. (2013) повідомили про значне збільшення сукупних балів, що свідчить на користь застосування tDCS на етапі від початку до лікування після інсульту, хоча було отримано лише незначний і помірний ефект (0,40).

Висновки

Література не пропонує однозначної відповіді щодо результатів застосування анодної, катодної або подвійної (білатеральної) транскраніальної стимуляції постійним струмом (tDCS) окремо або в поєднанні з іншими терапевтичними підходами для реабілітації верхніх кінцівок після інсульту.

Технології

4.3.18. Телереабілітація

Відомо, що після виписки із лікарні через велику відстань до реабілітаційного центру пацієнти можуть не отримати необхідну допомогу. Отже, надання реабілітаційних послуг віддалено за допомогою комп'ютера або по телефону може частково вирішити проблему розташування й транспортування, особливо для пацієнтів, у яких немає можливості отримати такі послуги. Ця форма надання послуг отримала назву «телереабілітація». Це втручання, яке може проводитись протягом більш тривалого періоду та з меншими витратами порівняно з терапією, що надається в умовах стаціонарної реабілітації (Benvenuti et al., 2014).

Важливе дослідження

| Emmerson K.B., Harding K.E., Taylor N.F. Home exercise programmes supported by video and automated reminders compared with standard paper-based home exercise programmes in patients with stroke: a randomized controlled trial. Clin. Rehabil. 2017. 31(8). 1068-1077 | | |
|---|--|---|
| РКД (7) N _{початок} = 62 N _{закінчення} = 58 TPS = хронічна фаза | Е: Програма вправ для виконання в домашніх умовах з використанням електронного планшета з автоматизованими нагадуваннями С: Програма вправ для виконання в домашніх умовах у паперовому вигляді Тривалість: 45 хв/день, 5 днів/тиждень упродовж 4 тижнів | — Тест на моторну функцію Вулфа (–) — Сила стискання (–) |

Важливе дослідження

| Wolf S.L., Sahu K., Bay R.C. et al. The HAAPI (Home Arm Assistance Progression Initiative) trial: a novel robotics delivery approach in stroke rehabilitation. Neurorehabil and Neural Repair. 2015. 29(10). 958-968 | | |
|---|---|--|
| РКД (7) N _{початок} = 99 N _{закінчення} = 92 TPS = підгостра фаза | Е: Телереабілітація за допомогою ручного робота для верхніх кінцівок з програмою вправ для виконання в домашніх умовах С: Тільки програма вправ для виконання в домашніх умовах Тривалість: 3 год/день, 5 днів/тиждень упродовж 8–12 тижнів | — Оцінювання Фугля-Меєра (–) — Тест моторної активності руки (–) — Тест на моторну функцію Вулфа (+ exp) |

Важливе дослідження

| Benvenuti F., Stuart M., Cappena V., Gabella S., Corsi S., Taviani A., Albino A., Marchese S., Weinrich M. Community-Based Exercise for Upper Limb Paresis: A Controlled Trial with Telerehabilitation. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2014. 28(7). 611-620. | | |
|---|--|---|
| РКД (7) N _{початок} = 99 N _{закінчення} = 92 TPS = підгостра фаза | Е: Моніторинг телереабілітації з боку громади для програми вправ для верхніх кінцівок для виконання в домашніх умовах С: Звичайний догляд Тривалість: 3 міс. | — Тест на моторну функцію Вулфа (+ exp) — Тест з 9 отворами й стрижнями (+ exp) — Індекс Мотрісайті (+ exp) — Ноттінгемська розширена ADL (+ exp) — Індекс Бартел (+ exp) — Короткий набір тестів для оцінки фізичної продуктивності (+ exp) |

Телереабілітація. Рівні доказовості

| | |
|-------------------------|---|
| Втручання | Моторна функція  |
| Телереабілітація | 1а 2 РКД |

Висновки

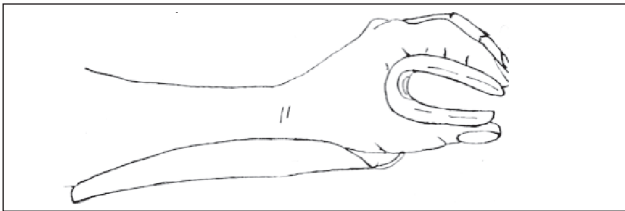
Телереабілітаційні втручання в домашніх умовах не продемонстрували ефективності щодо покращання моторної функції верхніх кінцівок порівняно з активним контролем у стаціонарних умовах.

4.3.19. Ортез для верхньої кінцівки при геміпаретичній формі ураження**Ортез для верхньої кінцівки**

Значно поширеним ортезом, що застосовується при геміпаретичній формі ураження верхньої кінцівки, є ортез/шини для зап'ястя. Такі ортези можуть бути статичними/пасивними (волярні, дорсальні шини) або динамічними/активними (наприклад, Saeco-Flex®).

Цілі застосування ортезу:

- зниження спастичності;
- зменшення болю;
- покращання функціональних результатів;
- профілактика контрактур;
- профілактика набряків.



Статична волярна шина

Tyson і Kent (2011) провели систематичний огляд ефекту застосування ортопедичних пристроїв для верхніх кінцівок після інсульту, який включав результати 4 РКД, у яких взяли участь 126 учасників. Ефекти лікування, пов'язані з показниками інвалідності, погіршення стану, діапазону рухів, болю й спастичності, були несуттєвими й не мали статистичного значення.

Висновки

Шинування, бинтування й застосування ортезів, імовірно, не покращують моторну функцію верхніх кінцівок, точність і координованість рухів, не

збільшують ADL, не зменшують спастичність або не збільшують силу м'язів, але можуть збільшити діапазон рухів.

4.3.20. Робототехніка в реабілітації верхньої кінцівки після інсульту

Робототехнічні пристрої можуть використовуватись для надання допомоги пацієнту за низки обставин. Перш за все робот може сприяти збільшенню пасивного діапазону рухів, щоб допомогти зберегти діапазон і гнучкість, тимчасово зменшити гіпертонус або опір пасивним рухам. Робот також може допомогти, коли пацієнт здійснює активні рухи, але не може повністю їх виконати самостійно. Робототехніка може найкраще підійти пацієнтам із щільною геміплегією, хоча робототехніка може застосовуватись і в пацієнтів, які вже досягли вищого рівня й бажають збільшити силу, надаючи опір під час руху. За даними Lum et al. (2002), «навіть попри те, що рух без допомоги може бути найефективнішим методом у пацієнтів з легкими й середніми формами уражень, рух за допомогою активних механізмів (роботизованих пристроїв) може бути корисним у пацієнтів з більш тяжкими ураженнями... особливо під час гострої і підгострої фаз, коли в пацієнтів спостерігається спонтанне відновлення». Krebs et al. (2003) зазначали, що сутність роботи роботизованих пристроїв полягає у повторенні певних рухів для покращання функціональних результатів.

Огляд членів організації Cochrane (Mehrholtz et al., 2012) включав результати 19 випробувань (328 суб'єктів), у яких оцінювались електромеханічні й робототехнічні пристрої для рук. Порівняно зі стандартною терапією, а це, як правило, традиційна фізична терапія, автори повідомляють про значно більші покращання активності в повсякденному житті (SMD = 0,43; 95% ДІ 0,11–0,75; $p < 0,009$) і функції рук (SMD = 0,45; 95% ДІ 0,20–0,69; $p < 0,001$), але не сили рук (SMD = 0,48; 95% ДІ 0,04–0,04; $p = 0,82$).

Важливе дослідження

| Basaran A., Emre U., Karadavut K.I., Balbaloglu O., Bulmus N. Hand splinting for poststroke spasticity: a randomized controlled trial. Top Stroke Rehabil. 2012 Jul-Aug. 19(4). 329-37 | | |
|--|--|---|
| РКД (6) N _{початок} = 39 N _{закінчення} = 39 TPS = хронічна фаза | E1: Волярна шина E2: Дорсальна шина C: Шини не застосовувались Тривалість: до 10 год/день протягом 5 тижнів | E1 порівняно з E2 порівняно з C — Модифікована шкала Ешворта (–) — Обсяг пасивних рухів (–) |

Ортопедичні пристрої. Рівні доказовості

| Втручання | Моторна функція | Точність і координованість рухів | ADL | Спастичність | ROM | М'яз |
|--------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | | | | |
| Анодна tDCS | 1a 5 РКД | 1b 2 РКД | 1a 4 РКД | 1b 7 РКД | 1a 5 РКД | 1b 2 РКД |

Робототехнічні пристрої, що використовуються для реабілітації верхніх кінцівок після інсульту

| Робототехнічні пристрої | Опис |
|---|--|
| Робот InMotion (Масачусетський інститут технології/MIT-Manus) | MIT-Manus був одним із перших розроблених робототехнічних пристроїв. Він оснащений роботом-маніпулятором із 2 ступенями свободи, який допомагає рухати плечима і ліктями, керуючи рукою пацієнта в горизонтальній площині, тоді як зоровий, слуховий і тактильний зворотний зв'язок забезпечується під час цілеспрямованих рухів. Також є можливість придбати платну версію (InMotion2) цього пристрою |
| Роботи, що дозволяють бачити рухи в дзеркальному відображенні (MIME) | MIME — це робототехнічний пристрій із 6 ступенями свободи, розроблений «для проведення терапії, що поєднує рухи обома руками з пасивними, активними й протидіючими рухами однією рукою при геміпаретичній формі ураження» (Burgar et al., 2011). Під час цілеспрямованих рухів пристрій застосовує силу до більш ураженого передпліччя |
| ARM in | Цей робот-екзоскелет має 7 ступенів свободи, а також забезпечує інтенсивне тренування для виконання конкретних завдань, спрямоване на покращання моторних функцій |
| Посібник з асистованої реабілітації і вимірювання (ARM) | Цей пристрій використовує двигун і ланцюговий привід, щоб пересувати руку користувача вздовж лінійної рейки, що допомагає досягти прямолінійної траєкторії |
| Bi-Manu-Track | Цей пристрій для тренування рук забезпечує двосторонню, пасивну й активну практику руху передпліччя й зап'ястя |
| Нейрореабілітаційний робот (NeReBot) | Пристрій NeReBot був розроблений в Італії і призначений для створення сенсомоторної стимуляції. Пристрій із 3 ступенями свободи може виконувати просторові рухи плеча й ліктя, є портативним і може використовуватися, коли пацієнт нахилився або сидить |
| Система терапії за сприяння роботизованого пристрою (GENTLE/s) | Цей пристрій являє собою триступеневий тактильний інтерфейсний кронштейн із механізмом кріплення на зап'ясті, двома вбудованими комп'ютерами, монітором і динаміками й системою підтримки руки у висячому положенні. Вага ураженої руки не відчувається завдяки вільно рухомій шині для ліктя, прикріпленій до верхньої рами. Об'єкт з'єднано з пристроєм за допомогою шини для зап'ястя. Потім можна практикувати такі вправи, як рухи руки до рота і рухи, щоб дістати щось, при цьому надається зворотний зв'язок |
| Amadeo | Цей пристрій допомагає в реабілітації рук, оскільки працює як маніпулятор. Це допомагає при рухах пальців, оскільки сприяє синхронізації |
| MusicGlove | Така рукавичка використовується для гри, яка вимагає певних рухів пощипування, щоб попадати в ноти, що відображаються на екрані |

Важливе дослідження

| | | |
|--|---|---|
| <p>Lo A., Guarino P.D., Richards L.G., Haselkorn J.K., Witterberg G.I., Federman D.G., Ringer R.J., Wagner T.H., Krebs H.J., Volpe B.T., Bever C.T., Bravata D.M., Duncan P.W., Corn B.H., Maffucci A.D., Nadeau S.E., Conroy S.S., Powell J.M., Huang G.D. Robot-assisted therapy for long term upper limb impairment after stroke. N. Eng. Med. J. 2010. 362. 1777-1783</p> | | |
| <p>РКД (7) N_{початок} = 127 N_{закінчення} = 127 TPS = хронічна фаза</p> | <p>E1: Інтенсивна роботизована терапія (MIT-Manus) E2: Інтенсивна порівняльна терапія С: Звичайний догляд Тривалість: 1 год/день, 3 дні/тиждень упродовж 12 тижнів (36 сеансів)</p> | <p>E1 порівняно з С — Оцінювання Фугля-Меєра (+ ехр при p = 0,08) — Тест на моторну функцію Вулфа (–) — Шкала впливу інсульту (+ ехр) — Модифікована шкала Ешворта (–) E1 порівняно з E2 — Оцінювання Фугля-Меєра (–) — Тест на моторну функцію Вулфа (–) — Шкала впливу інсульту (–) — Модифікована шкала Ешворта (–)</p> |
| <p>Важливе дослідження, згідно з результатами якого терапія для відновлення функцій рук за допомогою роботизованих пристроїв виявилась кращою за звичайний контроль догляду за деякими результатами, але не кращою за інтенсивний активний контроль при застосуванні порівняльної терапії</p> | | |

Один з останніх систематичних оглядів визначив 34 РКД низької і дуже низької якості, у яких оцінювались 19 різних електромеханічних допоміжних пристроїв щодо їхньої ефективності в покращанні моторної функції верхніх кінцівок (Mehrholz et al., 2015). Як свідчать результати, роботизовані пристрої, що сприяють розробці моторної активності кистей і рук, дозволяють покращити повсякденну діяльність і відновити порушену функцію і м'язову силу (Mehrholz et al., 2015). Verbeek et al. (2014) виявили суттєві зведені розміри ефекту для проксимальної, але не дистальної моторної функції.

Висновки

Маніпулятор руки плеча або екзоскелет окремо або в поєднанні з іншими терапевтичними підходами може виявитися неефективним для реабілітації верхніх кінцівок після інсульту.

Маніпулятори рук можуть виявитися неефективними для покращання заходів реабілітації верхніх кінцівок, але екзоскелети рук можуть бути корисними для збільшення ADL, зменшення спастичності, збільшення діапазону рухів і сили м'язів. Докази щодо здатності екзоскелета рук покращувати моторну функцію і точність і координованість рухів неоднозначні.

4.3.21. Віртуальна реальність

Віртуальна реальність дозволяє людям відчувати й взаємодіяти в тривимірному середовищі. Найпоширенішими формами віртуальних симуляторів середовища є монітори, закріплені на голові (ефект занурення), або звичайні комп'ютерні моделі або екрани проєкторів. В огляді членів організації Cochrane, який включав результати 19 РКД (565 суб'єктів), 8 з

Важливе дослідження

| | | |
|---|--|---|
| Prange G.B., Kottink A.I., Buurke et al. The effect of arm support combined with rehabilitation games on upper-extremity function in subacute stroke: a randomized controlled trial. Neurorehabil. and Neural Repair. 2015. 29(2). 174-182 | | |
| РКД (7) N _{початок} = 70 N _{закінчення} = 68 TPS = гостра фаза | Е: Тренування рук з роботом (ArmeoBoom) С: Традиційне тренування Тривалість: 30 хв/день, 4 дні/тиждень упродовж 6 тижнів | — Шкала ступеня втрати дієздатності верхньої кінцівки після інсульту (-) — Дотягування до чогось (-) — Оцінювання Фугля-Меєра (-) |

Важливе дослідження

| | | |
|---|--|--|
| Mehrholz J., Hädrich A., Platz T., Kugler J., Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving generic activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. Issue 6. Art. No.: CD006876. DOI: 10.1002/14651858.CD006876.pub3 | | |
| <i>У систематичному огляді членів організації Cochrane було проаналізовано 16 випробувань, у яких брали участь 666 учасників, і виявлено, що пацієнти, які пережили інсульт і потім займалися тренуванням рук із застосуванням електромеханічних і робототехнічних пристроїв, продемонстрували покращання моторної функції руки (SMD 0,45; 95% ДІ 0,20–0,69) та активності в повсякденному житті (SMD 0,43; 95% ДІ 0,11–0,75), але без суттєвого покращання сили м'язів рук. Автори дійшли висновку, що електромеханічне тренування й робота з роботами покращують загальну активність у повсякденному житті людей після інсульту і, можливо, покращують функцію руки, але не покращують м'язову силу частково паралізованої (паретичної) руки.</i> | | |

Робототехніка для верхньої кінцівки. Рівні доказовості

| Втручання | Моторна функція  | Точність і координованість рухів  | ADL  | Спастичність  | ROM  | Пропріорецепція  | Сила м'язів  |
|-----------------------------------|--|---|--|---|--|--|--|
| Різні маніпулятори для рук/плечей | 1a 17 РКД | 1b 6 РКД | 1a 16 РКД | 1b 6 РКД | | | 1a 9 РКД |
| Bi-Manu-Track | 1b 2 РКД | 1b 1 РКД | 1b 1 РКД | | | | 1b 1 РКД |
| Екзоскелети для рук/плечей | 1a 4 РКД | 1b 2 РКД | 1b 2 РКД | | | 1b 1 РКД | 1b 2 РКД |
| Маніпулятори для рук | 1a 2 РКД | 1a 2 РКД | | 1b 1 РКД | | | |
| Екзоскелети для кисті | 1a 6 РКД | 1a 4 РКД | 1a 4 РКД | 1b 1 РКД | 2 1 РКД | | 1b 1 РКД |

яких досліджували тренування верхніх кінцівок, повідомляється про помірний ефект лікування функції руки (SMD = 0,53; 95% ДІ 0,25–0,81) (Laver et al., 2011). Лише у двох дослідженнях використовувалися легко доступні комерційні пристрої (Playstation EyeToy і Nintendo Wii), тоді як решта використовували персоналізовані програми VR.

У нещодавньому систематичному огляді Laver et al. (2015) намагалися визначити ефективність віртуальної реальності щодо відновлення моторної функції верхніх кінцівок. Загалом до аналізу було включено 37 випробувань, що нараховували 1019 учасників. Результати показали, що віртуальна реальність не мала значного впливу на силу стискання

чи загальну моторну функцію. Автори також зазначили, що учасники були відносно молодими й перебували у хронічній фазі інсульту (> 1 рік), тому вплив віртуальної реальності під час гострої фази інсульту визначити не вдалося.

Два дослідження з високою методологічною якістю й великими розмірами вибірки не продемонстрували жодного ефекту при порівнянні тренувань із застосуванням технології віртуальної реальності Nintendo Wii зі звичайними тренуваннями щодо вимірювання моторної функції верхніх кінцівок (Kong et al., 2016; Saposnik et al., 2016).

Віртуальна реальність може виявитись ефективною як доповнення до інших втручань, що дає додаткові

Важливе дослідження

| | | |
|--|--|--|
| Kong K.H., Loh Y.J., Thia E., Chai A., Ng C.Y., Soh Y.M., Toh S., Tjan S.Y. Efficacy of a virtual reality commercial gaming device in upper limb recovery after stroke: A randomized, controlled study. Topics in Stroke Rehabilitation. 2016. 23(5). 333-340 | | |
| РКД (7) N _{початок} = 105 N _{закінчення} = 97 | Е: Тренування із застосуванням технології віртуальної реальності Nintendo Wii С: Традиційна терапія | — Оцінювання Фугля-Мейера (–) — Тест моторної активності руки (–) — Шкала впливу інсульту (–) — Шкала функціональної незалежності (–) |

Важливе дослідження

| | | |
|--|--|--|
| Saposnik G. et al. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. Lancet Neurology. 2016. 15(10). 1019-1027 | | |
| РКД (7) N _{початок} = 105 N _{закінчення} = 97 TPS = гостра фаза | Е: Тренування із застосуванням технології віртуальної реальності Nintendo Wii С: Оздоровча діяльність | — Тест на моторну функцію Вулфа (–) — Тест «коробка та кубики» (+ con) — Шкала впливу інсульту (–) — Індекс Бартел (–) — Шкала функціональної незалежності (–) — Сила стискання (–) |
| Це багатоцентрове РКД продемонструвало, що в пацієнтів, які використовують тренування із залученням технології віртуальної реальності Nintendo Wii, покращуються функції верхніх кінцівок, але не більше ніж у контрольній групі, у якій проводяться приблизно такі ж самі оздоровчі заходи, що направлені на відновлення функцій верхніх кінцівок, наприклад Jenga | | |

Важливе дослідження

| | | |
|---|--|---|
| Kiper P., Szczudlik A., Agostini M. et al. Virtual reality for upper limb rehabilitation in subacute and chronic stroke: a randomized controlled trial. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2018. 99(5). 834-842 | | |
| РКД (7) N _{початок} = 139 N _{закінчення} = 136 TPS = підгостра фаза | Е: Посилений зворотний зв'язок у віртуальному середовищі + традиційна реабілітація С: Традиційна реабілітація | — Оцінювання Фугля-Меєра (+ exp) — Шкала функціональної незалежності (+ exp) — Шкала тяжкості інсульту національних інститутів здоров'я США (+ exp) |

Важливе дослідження

| | | |
|---|--|--|
| Adie K., Schofield C., Berrow M., Wingham J., Humfries J., Pritchard C., James M., Allison R. Does the use of Nintendo Wii Sports™ improve arm function? Trial of Wii™ in Stroke: a randomized controlled trial and economics analysis. Clinical rehabilitation. 2017. 31(2). 173-85 | | |
| РКД (7) N _{початок} = 139 N _{закінчення} = 136 TPS = хронічна фаза | Е: Вправи для рук Wii С: Вправи для рук для виконання в домашніх умовах | — Тест моторної активності руки (–) — Анкета щодо впливу інсульту (–) — Канадська шкала продуктивності праці (–) — Журнал моторної активності (–) |

можливості для збільшення частоти повторень, інтенсивності й тренування, направлено на виконання певного завдання.

Висновки

Терапія віртуальною реальністю може бути не більш ефективною, ніж традиційна терапія, коли йдеться про покращання моторної функції і тяжкості інсульту, але не ADL, точності й координованості рухів, спастичності або сили м'язів.

Медикаментозна терапія

4.3.22. Антидепресанти й функціонування верхньої кінцівки

Окрім своєї здатності послаблювати депресію після інсульту, антидепресанти можуть застосовуватися для прискорення відновлення моторики верхніх кінцівок за

рахунок змін у нейромедіації. Існують дані, які свідчать про те, що у відновленні рухів після інсульту може брати участь серотонінергічна модуляція. Попередні дослідження продемонстрували, що пацієнти, які добре відреагували на лікування антидепресантами, можуть також продемонструвати покращання моторної функції верхніх кінцівок (Chemerinski et al., 2001).

У багатоцентровому РКД, у якому оцінюється вплив флуоксетину на відновлення моторної функції порівняно з плацебо, Chollet et al. (2011), повідомляється про значно більші показники покращання моторної функції за шкалою Фугля-Меєра (FMMS) і модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) серед пацієнтів, які приймали флуоксетин. Можливим поясненням цих результатів може бути те, що основною функцією серотонінергічної системи є сприяння моторної активності, щоб забезпечити більшу ефективність, особливо в поєднанні з фізичною підготовкою (Chollet et al., 2011).

Віртуальна реальність. Рівні доказовості

| Втручання | Моторна функція | ADL | Точність і координованість рухів | Спастичність | ROM | Тяжкість інсульту | Сила м'язів |
|-----------------------|-----------------|-------------|----------------------------------|--------------|------------|-------------------|--------------|
| Віртуальна реальність | 1a 30 РКД | 1a 7 РКД | 1a 10 РКД | 1a 4 РКД | 2 2 РКД | 1b 1 РКД | 1a 12 РКД |

Важливе дослідження

| Chollet F., Tardy J., Albucher J.F., Thalamus C., Berard E., Lamy C., Bejot Y., Deltour S., Jaillard A., Niclot P., Guillon B. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomized placebo-controlled trial. <i>The Lancet Neurology</i> . 2011. 10(2). 123-130 | | |
|--|--|--|
| РКД (PEDro = 9) N _{початок} = 88 N _{закінчення} = 83 TPS = хронічна фаза | Е: Флуоксетин (20 мг) С: Плацебо Тривалість: приймається щодня (перорально) протягом 3 місяців | — Оцінювання Фугля-Меєра (+ exp) — Шкала тяжкості інсульту національних інститутів здоров'я США (-) — Модифікована шкала Ренкіна (+ exp) |

Важливе дослідження

| Kim J.S., Lee E.J., Chang D.I., Park J.H., Ahn S.H., Cha J.K., Heo J.H., Sohn S.I., Lee B.C., Kim D.E., Kim H.Y. Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. <i>The Lancet Psychiatry</i> . 2017. 4(1). 33-41 | | |
|---|--|---|
| РКД (PEDro = 9) N _{початок} = 478 N _{закінчення} = 338 TPS = гостра фаза | Е: Есциталопрам (10 мг, 14 тижнів) С: Плацебо Тривалість: 3 міс. | — Шкала оцінки депресії Монтгомері — Асберг (-) — Модифікована шкала Ренкіна (-) — Індекс Бартел (-) — Шкала інсульту в півкулі — моторна функція (-) |

Важливе дослідження

| Dennis M., Mead G., Forbes J., Graham C., Hackett M., Hankey G.J., House A., Lewis S., Lundström E., Sandercock P., Innes K. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. <i>The Lancet</i> . 2019 Jan 19. 393(10168). 265-74. | | |
|---|--|--|
| РКД (PEDro = 10) N _{початок} = 3127 N _{закінчення} = 2703 TPS = гостра фаза | Е: Флуоксетин (20 мг/день) С: Плацебо Тривалість: 6 міс. | — Модифікована шкала Ренкіна (-) — Шкала оцінки психічного здоров'я — 5 (+ exp) — Шкала впливу інсульту (-) — EuroQOL5d (-) |

Антидепресанти. Рівні доказовості

| Втручання | Моторна функція | Точність і координованість рухів | ADL | Тяжкість інсульту | Сила м'язів |
|----------------|---------------------|--------------------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|
| Антидепресанти | 1а 3 РКД | 1а 2 РКД | 1b 1 РКД | 1а 3 РКД | 1а 2 РКД |

Висновки

Антидепресанти можуть сприяти відновленню моторної функції верхніх кінцівок після інсульту, хоча новіші дані ставлять це під сумнів.

4.3.23. Пептиди

Церебролізін містить низькомолекулярні нейропептиди й вільні амінокислоти, які, як вважається, мають нейропротекторні властивості та зменшують ексайтотоксичність, інгібують утворення вільних радикалів, зменшують нейрозапалення й активізують апоптоз кальпаїну (Muresanu et al., 2016).

Висновки

Церебролізін може покращити моторну функцію верхніх кінцівок, точність і координованість рухів і показники незалежності в повсякденному житті.

**4.4. Управління спастичністю
Лікування спастичності у верхній кінцівці після інсульту**

Традиційно спастичність визначається як збільшення швидкості тонічних рефлексів розтягування (м'язового тону) з надмірними ривками сухожиль. Спастичність може бути болючою, перешкоджати функціональному відновленню верхніх кінцівок і сприйняттю реабілітаційних заходів. Однак Gallichio (2004) застерігав, що зменшення спастичності не обов'язково приводить до покращання функціонування. Van Kuijk et al. (2002) зазначають, що для більшості пацієнтів з інсультом «...спастичність є змінним у часі явищем і очевидно лише в певних групах м'язів, і тому низькопорогові й «оборотні» фокальні методи лікування видаються найкращим варіантом».

Важливе дослідження

| Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., Bajenaru O., Popescu C.D., Vester J.C., Rahlfs V.W., Doppler E., Meier D., Moessler H., Guekht A. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. Stroke. 2016. 47(1). 151-159 | | |
|--|--|----------------------------------|
| РКД (9) N _{початок} = 208 N _{закінчення} = 196 TPS = гостра фаза | Е: Церебролізін (30 мл, розведений у 70 мл фізіологічного розчину) + фізична/реабілітаційна терапія С: Плацебо + фізична/реабілітаційна терапія Тривалість: 1 раз/день упродовж 3 тижнів | — Оцінювання Фугля-Меєра (+ exp) |

Важливе дослідження

| Chang W.H., Park C.H., Kim D.Y., Shin Y.I., Ko M.H., Lee A., Jang S.Y., Kim Y.H. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurol. 2016. 16. 31 | | |
|--|--|--|
| РКД (6) N _{початок} = 70 N _{закінчення} = 66 TPS = гостра фаза | Е: Церебролізін (30 мл, розведений у 70 мл фізіологічного розчину) + традиційна терапія С: Плацебо + традиційна терапія Тривалість: 1 раз/день упродовж 6 тижнів | — Модифікована шкала Ренкіна (-) — Шкала оцінки психічного здоров'я — 5 (+ exp) — Шкала впливу інсульту (-) — EuroQOL5d (-) |

Церебролізін. Рівні доказовості

| Втручання | Моторна функція | ADL | Тяжкість інсульту |
|--------------|---------------------|-------------|-----------------------|
| Церебролізін | 1а 2 РКД | 1b 1 РКД | 1b 1 РКД |

4.4.1. Ботулінічний токсин при геміплегічній формі ураження

Ботулотоксин діє, послаблюючи спастичні м'язи, блокуючи вивільнення ацетилхоліну в нервово-м'язовому з'єднанні. Переваги ін'єкцій ботулотоксину, як правило, залежать від дози й тривають приблизно 2–4 місяці (Brashear et al., 2002; Francisco et al., 2002; Simpson et al., 1996; Smith et al., 2000). Однією з переваг ботулотоксину є те, що його безпечно застосовувати на невеликих локалізованих ділянках або м'язах, таких як верхні кінцівки.

— Доведено, що ботулотоксин зменшує спастичність у верхніх кінцівках.

— Однак не було доведено, що ботулотоксин обов'язково покращить функціонування, оскільки до обмеження функції призводить основна слабкість, а не спастичність.

— Після ін'єкцій ботулотоксину на основі оцінювання за шкалою індексу Барел повідомлялося про помірне покращання здатності пацієнта одягатись, доглядати за собою і приймати їжу.

Загальні показання до застосування ботулінічного токсину для лікування спастичності верхньої кінцівки

— **Аддуктоване положення плеча/плече, яке обертається всередину** (підлопатковий/великий грудний м'яз) для покращання відведення й стискання/зменшення контрактури плеча при обертанні всередину, а також полегшення болю.

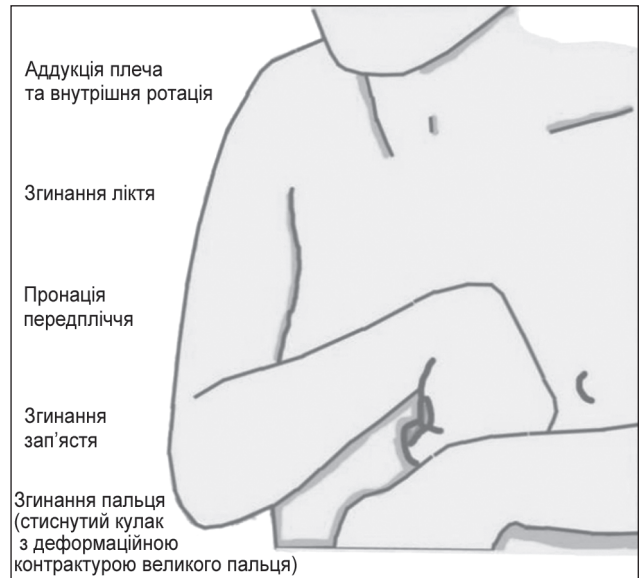
— **Зігнутий лікоть** (плечепроменевий м'яз/біцепс/плечовий м'яз), щоб полегшити ADL і гігієну, а також покращити зовнішній вигляд.

— **Пронатоване положення передпліччя** (квадратний пронатор/круглий пронатор) для покращання орієнтації рук.

— **Зігнуте зап'ястя** (променевий згинач зап'ястя/короткий/ліктьовий/зовнішні згиначі пальців) для покращання ADL і зменшення болю.

— **Стиснутий кулак** (згинач пальців кисті глибокий/поверхневий) для покращання гігієни.

— **Великий палець у деформації долоні** (м'яз, який приводить великий палець/довгий згинач великого пальця/група тенара) для покращання великого пальця, щоб пацієнт міг схопити щось.



Cardoso et al. (2005) провели метааналіз, у якому досліджували ВТХ-А як метод лікування спастичності верхніх кінцівок після інсульту. У свій метааналіз вони включили п'ять РКД (Bakheit et al., 2001; Bakheit et al., 2000; Brashear et al., 2002; Simpson et al., 1996; Smith et al., 2000) і повідомили, що спостерігалось значно більше зменшення спастичності в пацієнтів, які проходили лікування ВТХ-А, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, а такі результати було отримано завдяки вимірюванню за модифікованою шкалою Ешворта й Глобальною шкалою оцінки. Автори дійшли висновку, що ВТХ-А зменшує спастичність і що лікування переноситься добре, хоча наслідки тривалого застосування ВТХ-А невідомі.

Важливе дослідження

| Kaji R., Osako Y., Suyama K., Maeda T., Uechi Y., Iwasaki M. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. <i>Curr. Med. Res Opin.</i> 2010. 26(8). 1983-1992 | | |
|--|--|--|
| РКД (9) N _{початок} = 109 N _{закінчення} = 109 TPS = хронічна фаза | E1: 120 од. ботокс (BoNTA) C1: Плацебо E2: 200 од. ботокс (BoNTA) C2: Плацебо | E2 порівняно з C2 — Модифікована шкала Ешворта (+ exp ₂) — Шкала оцінки інвалідизації (+ exp ₂) E1 порівняно з C1 — Модифікована шкала Ешворта (-) — Шкала оцінки інвалідизації (+ exp ₁) |

Важливе дослідження

| Shaw L., Price C., van Wijck F., Shackley P., Steen N., Barnes M., Ford G., Graham L., Rodgers H. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. <i>Stroke.</i> 2011. 42(5). 1371-1379 | | |
|--|---|--|
| РКД (8) N _{початок} = 333 N _{закінчення} = 329 | E: 100–200 од. диспорт + 4 тижні терапії C: Тільки терапія | — Тест моторної активності руки (-) — Модифікована шкала Ешворта (+ exp) — Тест із 9 отворами й стрижнями (-) — Індекс Бартел (-) |

Важливе дослідження

| | | |
|---|---|---|
| Elovic E., Munin M., Kanovsky P., Hanschmann A., Hiersemenzel R., Marciniak C. Randomized, placebo-controlled trial of incobotulinumtoxina for upper-limb post-stroke spasticity. Muscle Nerve. 2016. 53(3). 415-421 | | |
| РКД (6) N _{початок} = 317 N _{закінчення} = 299 TPS = хронічна фаза | Е: 400 од. інкоботулінутоксин А С: Плацебо | — Шкала Ешворта (+ exp) — Шкала оцінки інвалідизації (+ exp) |

Важливе дослідження

| | | |
|--|--|---|
| Brashear A., Gordon M.F., Elovic E. et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. N. Engl. J. Med. 2002. 347(6). 395-400 | | |
| РКД (7) N _{початок} = 126 N _{закінчення} = 122 TPS = хронічна фаза | Е: Ботулотоксин А (50 од.) С: Плацебо | — Шкала оцінки інвалідизації (+ exp) — Шкала Ешворта (+ exp) |

Важливе дослідження

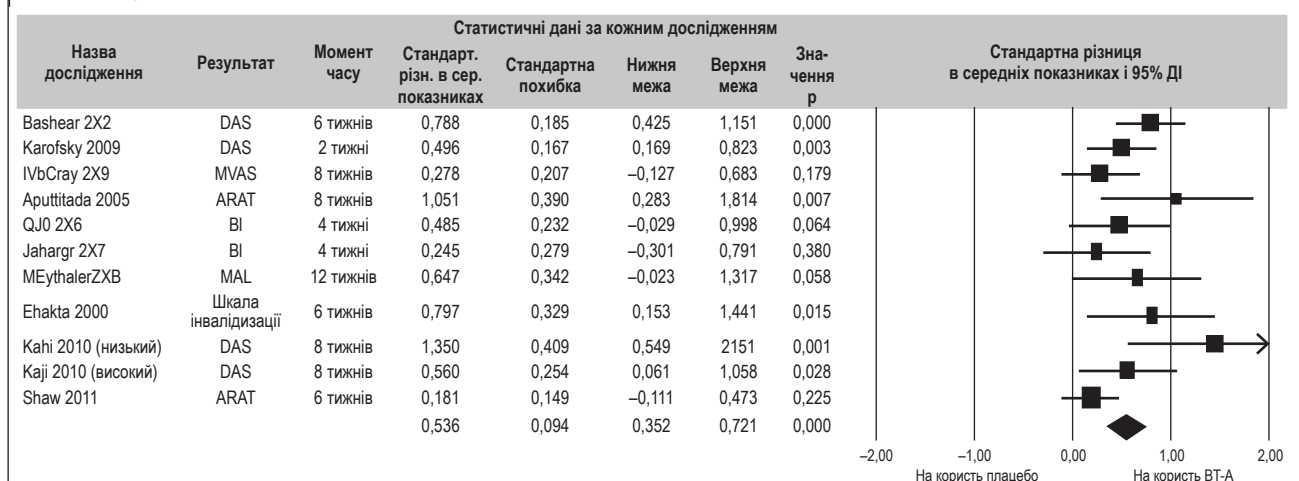
| | | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|
| Brashear A., McAfee A.L., Kuhn E.R., Fyffe J. Botulinum toxin type B in upper-limb post-stroke spasticity: a double-blind, placebo-controlled study. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2004. 85. 705-709 | | |
| РКД (7) N _{початок} = 15 N _{закінчення} = 15 TPS = хронічна фаза | Е: 10 000 од. ВТХ-В С: Плацебо | — Модифікована шкала Ешворта (-) |

Важливий огляд

Foley N., Pereira S., Salter K., Murie-Fernandez M., Speechley M., Meyer M., Sequeira K., Miller T., Teasell R. Treatment with botulinum toxin improves upper extremity function post stroke? A systematic review and meta-analysis. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2013. 94(5). 977-989

Методи
Було здійснено пошук по чотирьох базах даних (MEDLINE, EMBASE, Scopus та ISI Web of Science), щоб знайти дослідження, які відповідають таким критеріям: 1) дизайн дослідження — рандомізоване контрольоване дослідження, що порівнює ін'єкцію ВТХ-А з плацебо або немедикаментозним лікуванням; 2) принаймні 60 % вибірки становили дорослі суб'єкти, які відновлювались від першого або наступного інсульту; 3) суб'єкти із середнім і тяжким ступенем спастичності верхніх кінцівок зап'ястя, пальця або плеча; і 4) діяльність оцінювалася як результат. З кожного дослідження були вилучені дані, що стосуються характеристик учасників, контрастів лікування й результатів, що оцінюють обмеження активності.

Результати
Було визначено 16 РКД, у 10 з яких подано достатньо даних для включення в збірний аналіз (n = 1000). Загалом ВТХ-А асоціювався з помірним ефектом лікування (стандартизована середня різниця = 0,564 + 0,094; 95% ДІ 0,352–0,721; P < 0,0001).



У цьому метааналізі показано помірний ефект відновлення функціонування ботулінічним токсином А

Ботулінічний токсин. Рівні доказовості

| Втручання | Моторна функція  | Точність і координованість рухів  | ADL  | Спастичність  | ROM  | Сила м'язів  |
|----------------|--|---|--|--|--|--|
| Ботулотоксин А | 1а 8 РКД | 1а 2 РКД | 1а 10 РКД | 1а 18 РКД | 1а 4 РКД | 1b 1 РКД |
| Ботулотоксин В | | | 1b 1 РКД | 1а 2 РКД | | |

Висновки

Ботулотоксин А, імовірно, послаблює спастичність верхньої кінцівки після інсульту, але не збільшує діапазон рухів або активність у повсякденному житті. Вплив на загальну моторну функцію верхньої кінцівки суперечливий і менш чіткий.

Ботулотоксин А у поєднанні з іншими типами терапевтичних підходів може бути ефективним для певних аспектів функціонування верхніх кінцівок.

Ботулотоксин В на сьогодні менш вивчений, ніж ботулотоксин А.

4.5. Біль у плечі при геміплегічній формі ураження

Біль у плечі внаслідок геміплегії є загальним клінічним наслідком інсульту й може призвести до серйозного ступеня інвалідності (Najenson et al., 1971; Poduri, 1993). Патогенез болю в плечі при геміплегічній формі ураження (HSP) є багатофакторним і включає неврологічні й механічні фактори, часто в поєднанні, що різняться в людей, які пережили інсульт.

4.5.1. Гленогумуральний підвивих

Факторами, найбільш часто асоційованими з HSP, є гленогумуральний підвивих (Grossens-Sills & Schenkman, 1985; Moskowitz et al., 1969; Savage & Robertson, 1982; Shai et al., 1984), адгезивний капсуліт (Bloch & Bayer, 1978; Braun et al., 1971; Fugl-Meyer et al., 1974; Grossens-Sills & Schenkman, 1985; Hakuno et al., 1984; Rizk et al., 1984) і спастичність, особливо підлопаткових і грудних м'язів (Caldwell et al. al., 1969; Moskowitz, 1969; Moskowitz et al., 1969). Серед запропо-

нованих причин HSP наступні: комплексний регіонарний больовий синдром (ChPS et al., 1981; Davis et al., 1977; Perrigot et al., 1975) або пошкодження ротаторної манжети м'язово-сухожилкового комплексу (Najenson et al., 1971; Nepomuceno & Miller, 1974). Значення таламічного болю після інсульту в етіології болю в плечі незрозуміле (Walsh, 2001).

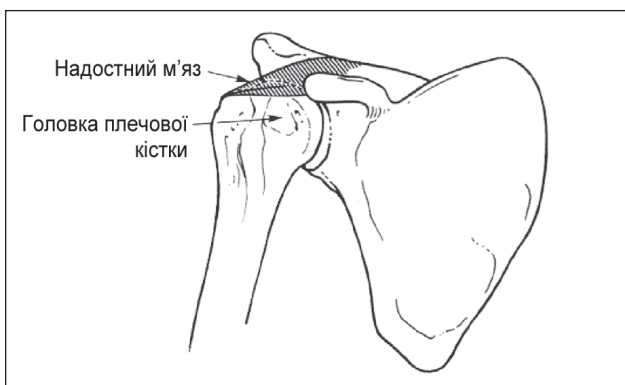
Патофізіологія

Найкраще визначення підвивиху плеча — це зміни механічної цілісності плечового суглоба, що призводять до неповного вивиху, при якому поверхні суглоба гленоїдальної ямки й головки плечової кістки залишаються в контакті. Ця рухливість досягається за рахунок стабільності плечового суглобу. Стабільність досягається за допомогою ротаторної манжети м'язово-сухожилкового рукава, який підтримує головку плечової кістки в гленоїдальній ямці, одночасно забезпечуючи рухливість плеча. У початковий період після інсульту рука при геміплегічній формі ураження млява або гіпотонічна. Отже, мускулатура плеча, зокрема ротаторна манжета м'язово-сухожилкового рукава, не може виконувати свою функцію утримання головки плечової кістки в гленоїдальній ямці, і існує високий ризик підвивиху плеча.

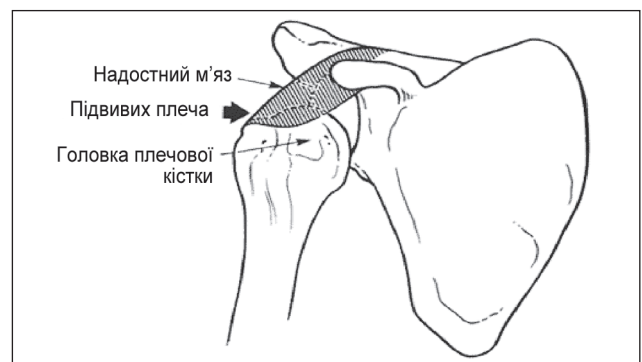
Підвивих плеча

Надостний м'яз під час початкової фази геміплегії млявий. Вага руки без опори може призвести до вивиху головки плечової кістки вниз у гленоїдальній ямці.

Підвивих плеча є поширеною проблемою в осіб з геміплегією після інсульту. Під час початкової, «млявої»



Нормальне плече



Головка плечової кістки утримується в гленоїдальній ямці за допомогою надостного м'яза

стадії геміплегії уражену кінцівку потрібно належним чином підтримувати, бо в іншому разі вага руки призведе до підвйиху плеча. Неправильна поза в ліжку, відсутність опори у вертикальному положенні й тягнення геміплегічної руки під час перенесення сприяють підвйиху плеча. Нижній підвйих зазвичай виникає вторинно внаслідок тривалого тягнення руки вниз, коли гіпотонічні м'язи чинять невеликий опір (Chaco & Wolf, 1971). Вже давно існує думка, що якщо вивих плеча не виправити, характер тяги на м'язовому плечі призведе до болю, зменшення діапазону рухів і контрактури. У пацієнтів з підвйихом плеча може не спостерігатися HSP, а в пацієнтів з HSP — підвйиху плеча. Нездатність послідовно повідомляти про такий зв'язок може бути частково пов'язана з нездатністю вивчити внесок інших імовірних етіологічних факторів, що виникають одночасно.

Висновки

Зв'язок між підвйихом плеча і геміплегічним болем у плечі незрозумілий.

4.5.2. Спастичність і контрактури

Взаємозв'язок між спастичністю й HSP було досліджено в низці спостережних досліджень. В одному з ранніх досліджень van Ouwenaller et al. (1986) визначили спастичність як «головний фактор, який найчастіше зустрічається при генезі болю в плечі в пацієнта з геміплегією». У пацієнтів, яких спостерігали протягом року після інсульту, автори виявили набагато більшу частоту болю в плечі при спастичній (85 %), ніж при м'язовій (18 %) геміплегії. Roulin de Courval et al. (1990) аналогічним чином повідомляють, що в пацієнтів з болем у плечі значно більша спастичність ураженої кінцівки, ніж у тих, хто не має болю.

Внутрішні ротатори плеча переважають, але функціонування цієї ділянки плеча відновлюється в останню чергу. Моторні одиниці не набираються належним чином під час відновлення, що дає одночасне скорочення м'язів агоністів та антагоністів. Скорочений агоніст у синергетичному патерні стає сильнішим, і постійне напруження агоніста може стати болучим; розтягнення цих напружених спастичних м'язів викликає біль. Напружені м'язи гальмують рух, зменшують діапазон рухів і запобігають іншим рухам, особливо в плечі, де зовнішня ротація плечової кістки необхідна для абдукції руки на понад 90°. До м'язів, що сприяють спастичній внутрішній ротації/аддукції плеча, належать підлопатковий, великий грудний, круглий і найширший м'яз спини. Однак два м'язи, зокрема, були задіяні як такі, що стають спастичними найбільш часто, що призводить до м'язового дисбалансу: підлопатковий і великий грудний.

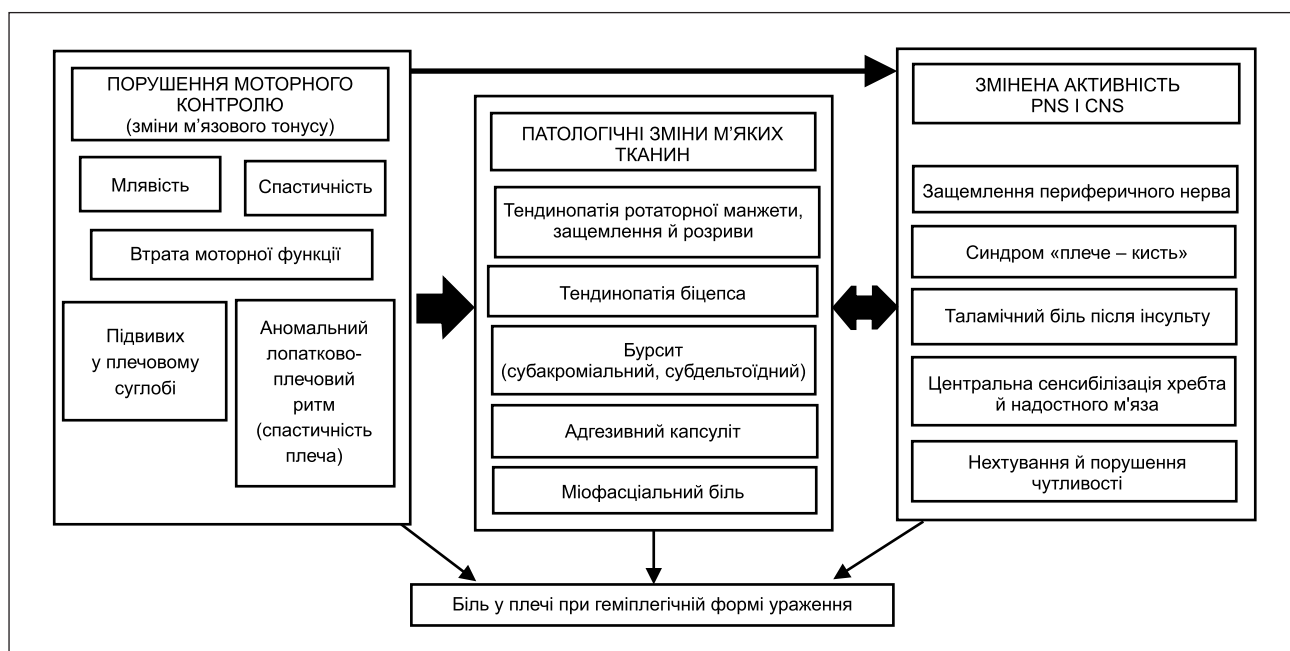
Висновки

Біль у плечі при геміплегічній формі ураження може бути пов'язаний зі спастичним дисбалансом м'язів і скороченням усіх м'язів, розташованих навколо плечового суглоба.

Існує висока варіабельність частоти болю в плечі при геміплегічній формі ураження, про яку повідомляється. Стабільна підтримка й статичне розтягування плеча при геміплегічній формі ураження можуть бути неефективними для зменшення болю або покращання моторної функції.

Активна терапія плеча при геміплегічній формі ураження може бути ефективною для зменшення болю, збільшення діапазону рухів і покращання моторної функції.

Хоча доступний широкий вибір варіантів, не зрозуміло, який є найбільш ефективним.



Важливе дослідження

| | | |
|--|-------------------------------|--|
| Church C., Price C., Pandyan A.D., Huntley S., Curless R., Rodgers H. Randomized controlled trial to evaluate the effect of surface neuromuscular electrical stimulation to the shoulder after acute stroke. Stroke. 2006. 37(12). 29995-3001 | | |
| РКД (9) N = 176 | Е: sNMES С: Фіктивна sNMES | — Тест моторної активності руки (–) — Індекс Мотрісайті: С (+) — Тест Френчай для оцінки функцій руки: С (+) — Біль (–) |

4.5.3. Електрична стимуляція при виникненні болю в плечі при геміплегічній формі ураження

В одному з останніх метааналізів було проаналізовано 10 РКД для визначення впливу NMES на підвивих плеча і біль у пацієнтів як із «ранньою» (< 6 місяців), так і з «пізньою» (> 6 місяців) фазами інсульту (Vafadar et al., 2015). Аналізи показали, що традиційна терапія NMES була ефективнішою, ніж звичайна терапія, лише для запобігання/зменшення наслідків підвивиху плеча, хоча її ефективність не була значною у «пізній» підгрупі.

Висновки

Поверхнева нервово-м'язова електрична стимуляція може бути ефективною для зменшення наслідків підвивиху й збільшення діапазону рухів у плечі при геміплегічній формі ураження, хоча її ефективність може негативно корелювати з початком інсульту.

Внутрішньом'язова нервово-м'язова електрична стимуляція може бути ефективною для зменшення болю в плечі при геміплегічній формі ураження, хоча її ефективність може негативно корелювати з початком інсульту.

Транскутанна електрична стимуляція нервової системи може бути ефективною для збільшення діапазону рухів у плечі при геміплегічній формі ураження, хоча ефективною вона може бути лише при високій інтенсивності.

Функціональна електрична стимуляція може бути ефективною для зменшення наслідків підвивиху й покращання моторної функції в плечі при геміплегічній формі ураження.

4.5.4. Ін'єкції ботулінічного токсину при геміплегічній формі ураження плеча

Спастичність підлопаткового м'яза характеризується тим, що ROM плеча найбільше обмежена болем при зовнішній ротації, що в багатьох випадках спричиняє спастичний дисбаланс м'язів, розташованих довкола плечового суглоба. Спастичність м'язів грудної клітки, що характеризується обмеженням ROM при абдукції плеча, спостерігається меншою мірою, але спричиняє подібний м'язовий дисбаланс. Внутрішньосуглобові ін'єкції ботулотоксину та інших засобів використовувались для того, щоб лікувати спастичні м'язи, зменшувати дисбаланс і полегшувати HSP.

В огляді членів організації Cochrane дослідження Singh і Fitzgerald (2010) було проаналізовано п'ять РКД, що оцінюють ефективність ботулотоксину для лікуван-

ня болю в плечі після інсульту. Автори встановили, що лікування було пов'язане зі зменшенням болю через три і шість місяців після ін'єкції, але не через місяць.

Висновки

Ботулінічний токсин може бути ефективним для зменшення болю й збільшення діапазону рухів у плечі при геміплегічній формі ураження, але лише при введенні у високих дозах.

Список літератури

1. Adie K., Schofield C., Berrow M., Wingham J., Humfryes J., Pritchard C., James M., Allison R. Does the use of Nintendo Wii Sports™ improve arm function? Trial of Wii™ in Stroke: a randomized controlled trial and economics analysis. *Clinical rehabilitation*. 2017. 31(2). 173-85.
2. Alonso-Alonso M., Fregni F., Pascual-Leone A. Brain stimulation in poststroke rehabilitation. *Cerebrovascular diseases*. 2007. 24 (Suppl. 1). 157-66.
3. Altenmuller E., Marco-Pallares J., Munte T.F., Schneider S. Neural reorganization underlies improvement in stroke-induced motor dysfunction by music-supported therapy. *Ann. NY Acad. Sci.* 2009. 1169. 395-405.
4. Arya K.N., Verma R., Garg R.K., Sharma V.P., Agarwal M., Aggarwal G.G. Meaningful task specific training (MTST) for stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil.* 2012. 19. 193-211.
5. Ashford S., Slade M., Malaprade F., Turner-Stokes L. Evaluation of functional outcome measures for the hemiparetic upper limb: a systematic review. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2008. 40(10). 787-95.
6. Bai Y.L., Li L., Hu Y.S., Wu Y., Xie P.J., Wang S.W., Yang M., Xu Y.M., Zhu B. Prospective randomized controlled trial of physiotherapy and acupuncture on motor function and daily activities with ischemic stroke. *J. Altern. Complement. Med.* 2013. 19(8). 684-689.
7. Bakheit A.M., Pittock S., Moore A.P., Wurker M., Otto S., Erbguth F., Coxon L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *European Journal of Neurology*. 2001. 8(6). 559-65.
8. Bakheit A.M., Thilmann A.F., Ward A.B., Poewe W., Wissel J., Muller J., Benecke R., Collin C., Muller F., Ward C.D., Neumann C. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke*. 2000. 31(10). 2402-6.
9. Barclay-Goddard R.E., Stevenson T.J., Poluha W., Thalmann L. Mental practice for treating upper extremity deficits in individuals with hemiparesis after stroke. *Cochrane Database of Systematic Re-*

- views. 2011, Issue 5. Art. No.: CD005950. DOI: 10.1002/14651858.CD005950.pub4.
10. Barreca S., Gowland C., Stratford P., Huijbregts M., Griffiths J., Torresin W., Dunkley M., Miller P., Masters L. Development of the Chedoke Arm and Hand Activity Inventory: theoretical constructs, item generation, and selection. *Topics in stroke rehabilitation*. 2004. 11(4). 31-42.
11. Basaran A., Emre U., Karadavut K.I., Balbaloglu O., Bulmus N. Hand splinting for post-stroke spasticity: a randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil*. 2012 Jul-Aug. 19(4). 329-37.
12. Bayley M. Effectiveness of virtual reality using Wii gaming technology in stroke rehabilitation: a pilot randomized clinical trial and proof of principle. *Stroke*. 2010. 41. 1477-1484.
13. Benvenuti F., Stuart M., Cappena V., Gabella S., Corsi S., Taviani A., Albino A., Scattareggia Marchese S., Weinrich M. Community-based exercise for upper limb paresis: a controlled trial with telerehabilitation. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2014. 28(7). 611-20.
14. Bertrand A.M., Fournier K., Brasey M.G., Kaiser M.L., Frischknecht R., Diserens K. Reliability of maximal grip strength measurements and grip strength recovery following a stroke. *Journal of Hand Therapy*. 2015. 28(4). 356-63.
15. Blackburn M., van Vliet P., Mockett S.P. Reliability of measurements obtained with the modified Ashworth scale in the lower extremities of people with stroke. *Physical therapy*. 2002. 82(1). 25-34.
16. Bloch R., Bayer N. Prognosis in stroke. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1978. 131. 10-14.
17. Brashear A., Gordon M.F., Elovic E. et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N. Engl. J. Med*. 2002. 347(6). 395-400.
18. Brashear A., McAfee A.L., Kuhn E.R., Fyffe J. Botulinum toxin type B in upper-limb poststroke spasticity: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2004. 85. 705-9.
19. Braun R.M., West F., Mooney V., Nickel V.L., Roper B., Caldwell C. Surgical treatment of the painful shoulder contracture in the stroke patient. *JBJS*. 1971. 53(7). 1307-12.
20. Burgar C.G., Lum P.S., Shor P.C., Van der Loos H.M. Development of robots for rehabilitation therapy: The Palo Alto VA/Stanford experience. *Journal of rehabilitation research and development*. 2000. 37(6). 663-74.
21. Butler A.J., Shuster M., O'Hara E., Hurley K., Middlebrooks D., Guilkey K. A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. *Journal of Hand Therapy*. 2013. 26(2): 162-71.
22. Caldwell C., Wilson D., Braun R. Evaluation and treatment of the upper extremity in the hemiplegic stroke patient. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1969. 63, 69-93.
23. Cardoso E., Rodrigues B., Lucena R., Oliveira I.R., Pedreira G., Melo A. Botulinum toxin type A for the treatment of the upper limb spasticity after stroke: a meta-analysis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2005. 63(1). 30-3.
24. Cauraugh J.H., Lodha N., Naik S.K., Summers J.J. Bilateral movement training and stroke motor recovery progress: a structured review and meta-analysis. *Human movement science*. 2010. 29(5). 853-70.
25. Cha Y.J., Yoo E.Y., Jung M.Y., Park S.H., Park J.H. Effects of functional task training with mental practice in stroke: a meta analysis. *NeuroRehabilitation*. 2012. 30(3). 239-46.
26. Chaco J., Wolf E. Subluxation of the glenohumeral joint in hemiplegia. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 1971. 50(3). 139-43.
27. Chang W.H., Park C.H., Kim D.Y., Shin Y.I., Ko M.H., Lee A., Jang S.Y., Kim Y.H. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol*. 2016. 16. 31.
28. Chemerinski E., Robinson R.G., Kosier J.T. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke*. 2001. 32(1). 113-7.
29. Chen L., Fang J., Ma R. et al. Additional effects of acupuncture on early comprehensive rehabilitation in patients with mild to moderate acute ischemic stroke: a multicenter randomized controlled trial. *BMC Complementary Alternative Medicine*. 2016. 16. 226 (a).
30. Chollet F., Tardy J., Albuher J.F., Thalamus C., Berard E., Lamy C., Bejot Y., Deltour S., Jaillard A., Niclot P., Guillon B. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomized placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2011. 10(2). 123-130.
31. Chu D.S., Petrillo C., Davis S.W., Eichberg R. Should-hand syndrome: importance of early diagnosis and treatment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1981. 29(2). 58.
32. Chuang I.C., Lin K.C., Wu C.Y., Hsieh Y.W., Liu C.T., Chen C.L. Using Rasch analysis to validate the motor activity log and the lower functioning motor activity log in patients with stroke. *Physical therapy*. 2017. 97(10). 1030-40.
33. Coupar F., Pollock A., Van Wijck F., Morris J., Langhorne P. Simultaneous bilateral training for improving arm function after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. (4).
34. Cramer S.C., Parrish T.B., Levy R.M., Stebbins G.T., Ruland S.D., Lowry D.W., Trouard T.P., Squire S.W., Weinand M.E., Savage C.R., Wilkinson S.B. Predicting functional gains in a stroke trial. *Stroke*. 2007. 38(7). 2108-14.
35. da Silva L.C. Nine-hole peg test for evaluation of hand function: The advantages and shortcomings. *Neurology India*. 2017. 65(5). 1033.
36. Davis S.W., Petrillo C.R., Eichberg R.D., Chu D.S. Shoulder-hand syndrome in a hemiplegic population: a 5-year retrospective study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1977. 58(8). 353.
37. de Courval Poulin L., Barsauskas A., Berenbaum B., Dehaut F., Dussault R., Fontaine F.S., Labrecque R., Leclerc C., Giroux F. Painful shoulder in the hemiplegic and unilateral neglect. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1990. 71(9). 673-6.
38. Dickstein R., Hocherman S., Pillar T., Shaham R. Stroke rehabilitation: three exercise therapy approaches. *Physical Therapy*. 1986. 66(8). 1233-8.
39. Donaldson C., Tallis R., Miller S., Sunderland A., Lemon R., Pomeroy V. Effects of conventional physical therapy and functional strength training on upper limb motor recovery after stroke: a randomized phase II study. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2009. 23(4). 389-97.
40. Dromerick A.W., Lang C.E., Birkenmeier R.L., Wagner J.M., Miller J.P., Videen T.O., Powers W.J., Wolf S.L., Edwards D.F. Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation (VECTORS) Trial. *Neurology*. 2009. 73. 195-201.
41. Du J.L., Tian W., Liu J. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability

- in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Eur. J. Neurol.* 2016. 23(16). 1666-1672.
42. Elovic E., Munin M., Kanovsky P., Hanschmann A., Hiersemenzel R., Marciniak C. Randomized, placebo-controlled trial of in-cobotulinumtoxina for upper-limb post-stroke spasticity. *Muscle Nerve.* 2016. 53(3). 415-421.
43. Elsner B., Kugler J., Pohl M., Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation for improving spasticity after stroke: a systematic review with meta-analysis. *Journal of rehabilitation medicine.* 2016. 48(7). 565-70.
44. Etoom M., Hawamdeh M., Hawamdeh Z., Alwardat M., Giordani L., Bacciu S., Scarpini C., Foti C. Constraint-induced movement therapy as a rehabilitation intervention for upper extremity in stroke patients: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rehabilitation Research.* 2016. 39(3). 197-210.
45. Fang Z., Ning J., Xiong C., Shulin Y. Effects of electroacupuncture at head points on the function of cerebral motor areas in stroke patients: a PET study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2012. 2012.
46. Foley N., Pereira S., Salter K., Murie-Fernandez M., Speechley M., Meyer M., Sequeira K., Miller T., Teasell R. Treatment with botulinum toxin improves upper extremity function post stroke? A systematic review and meta-analysis. *Archives Physical Medicine Rehabilitation.* 2013. 94(5). 977-989.
47. Franceschini M., Ceravolo M.G., Agosti M., Cavallini P., Bonassi S., Dall'Armi V., Massucci M., Schifini F., Sale P. Clinical relevance of action observation in upper-limb stroke rehabilitation: a possible role in recovery of functional dexterity. A randomized clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012. 26(5). 456-462.
48. Francisco G.E., Boake C., Vaughn A. Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques. *American journal of physical medicine & rehabilitation.* 2002. 81(5). 355-63.
49. Fregni F., Boggio P.S., Valle A.C., Rocha R.R., Duarte J., Ferreira M.J., Wagner T., Fecteau S., Rigonatti S.P., Riberto M., Freedman S.D. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke.* 2006. 37(8). 2115-22.
50. Fugl-Meyer A.R., Jaasko A., Leyman I., Olsson S., Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine.* 1974. 7(1). 13-31.
51. Gallicchio J.E. Pharmacologic management of spasticity following stroke. *Physical therapy.* 2004. 84(10). 973-81.
52. Gonzalez N., Bilbao A., Forjaz M.J., Ayala A., Orive M., Garcia-Gutierrez S., Las Hayas C., Quintana J.M. Psychometric characteristics of the Spanish version of the Barthel Index. *Aging Clinical and Experimental Research.* 2018. 30(5). 489-97.
53. Gowland C., Stratford P.W., Ward M. et al. Measuring physical impairment and disability with the Chedoke-McMaster Stroke Assessment. *Stroke.* 1993. 24. 58-63.
54. Graef P., Michaelsen S.M., Dadalt M.L., Rodrigues D.A., Pereira F., Pagnussat A.S. Effects of functional and analytical strength training on upper-extremity activity after stroke: a randomized controlled trial. *Brazilian journal of physical therapy.* 2016 Nov-Dec. 20(6). 543-552.
55. Granger C.V., Cotter A.C., Hamilton B.B., Fiedler R.C. Functional assessment scales: a study of persons after stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1993. 74(2). 133-8.
56. Granger C.V., Deutsch A., Linn R.T. Rasch analysis of the Functional Independence Measure (FIM™) mastery test. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1998. 79(1). 52-7.
57. Grossens-Sills J., Schenkman M. Analysis of shoulder pain, range of motion, and subluxation in patients with hemiplegia. *Physical Therapy.* 1985. 65-73.
58. Hakuno A., Sashika H., Ohkawa T., Itoh R. Arthrographic findings in hemiplegic shoulders. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1984. 65(11). 706.
59. Han J.S., Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annual review of pharmacology and toxicology* 1982. 22(1). 193-220.
60. Harris J.E., Eng J.J., Miller W.C., Dawson A.S. A self-administered Graded Repetitive Arm Supplementary Program (GRASP) improves arm function during inpatient stroke rehabilitation: a multi-site randomized controlled trial. *Stroke.* 2009. 40. 2123-2128.
61. Harris J.E., Eng J.J. Strength training improves upper-limb function in individuals with stroke: a meta-analysis. *Stroke.* 2010. 41(1). 136-40.
62. Heldner M.R., Zubler C., Mattle H.P., Schroth G., Weck A., Mono M.L., Gralla J., Jung S., El-Koussy M., Lüdi R., Yan X. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013. 44(4). 1153-7.
63. Higgins J., Mayo N.E., Desrosiers J., Salbach N.M., Ahmed S. Upper-limb function and recovery in the acute phase poststroke. *Journal of Rehabilitation Research & Development.* 2005. 42(1).
64. Houwink A., Nijland R.H., Geurts A.C., Kwakkel G. Functional recovery of the paretic upper limb after stroke: Who regains hand capacity? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2013. 94(5). 839-844.
65. Hsu S.S., Hu M.H., Wang Y.H., Yip P.K., Chiu J.W., Hsieh C.L. Dose-response relation between neuromuscular electrical stimulation and upper-extremity function in patients with stroke. *Stroke.* 2010. 41(4). 821-4.
66. Hsu W.Y., Cheng C.H., Liao K.K., Lee I.H., Lin Y.Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke.* 2012. 43(7). 1849-57.
67. Hsueh I.P., Lee M.M., Hsieh C.L. The Action Research Arm Test: is it necessary for patients being tested to sit at a standardized table? *Clin. Rehabil.* 2002. 16. 382-388.
68. Kaji R., Osako Y., Suyama K., Maeda T., Uechi Y., Iwasaki M. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr. Med. Res Opin.* 2010. 26(8). 1983-1992.
69. Kho A.Y., Liu K.P., Chung R.C. Meta-analysis on the effect of mental imagery on motor recovery of the hemiplegic upper extremity function. *Australian occupational therapy journal.* 2014. 61(2). 38-48.
70. Kim E., Kim K. Effect of purposeful action observation on upper extremity function in stroke patients. *Journal of physical therapy science.* 2015. 27(9). 2867-9.
71. Kiper P., Szczudlik A., Agostini M. et al. Virtual reality for upper limb rehabilitation in subacute and chronic stroke: a randomized controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2018. 99(5). 834-842.
72. Koh C.L., Hsueh I.P., Wang W.C. et al. Validation of the action research arm test using item response theory in patients after stroke. *J. Rehabil. Med.* 2006. 38. 375-380.
73. Kong K.H., Loh Y.J., Thia E., Chai A., Ng C.Y., Soh Y.M., Toh S., Tjan S.Y. Efficacy of a virtual reality commercial gaming device in upper limb recovery after stroke: A randomized, controlled study. *Topics in Stroke Rehabilitation.* 2016. 23(5). 333-340.

74. Kowalczewski J., Gritsenko V., Ashworth N., Ellaway P., Prochazka A. Upper-extremity functional electric stimulation-assisted exercises on a workstation in the subacute phase of stroke recovery. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2007. 88(7). 833-9.
75. Krebs H.I., Palazzolo J.J., Dipietro L., Ferraro M., Krol J., Ranneklev K., Volpe B.T., Hogan N. Rehabilitation robotics: Performance-based progressive robot-assisted therapy. *Autonomous robots*. 2003. 15(1). 7-20.
76. Kwakkel G., Kollen B.J., van der Grond J., Prevo A.J. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke*. 2003. 34. 2181-2186.
77. Kwakkel G., Kollen B.J., Wagenaar R.C. Therapy impact on functional recovery in stroke rehabilitation: a critical review of the literature. *Physiotherapy*. 1999. 85(7). 377-91.
78. Kwakkel G., Winters C., Van Wegen E.E., Nijland R.H., Van Kuijk A.A., Visser-Meily A., De Groot J., De Vlugt E., Arendzen J.H., Geurts A.C., Meskers C.G. Effects of unilateral upper limb training in two distinct prognostic groups early after stroke: the EXPLICIT-stroke randomized clinical trial. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2016. 30(9). 804-16.
79. Lang C.E., MacDonald J.R., Reisman D.S. et al. Observation of amounts of movement practice provided during stroke rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2009. 90. 1692-1698.
80. Larsen D. Effect of Constraint-Induced Movement Therapy on Upper Extremity Function 3 to 9 months after stroke. *JAMA*. 2006. 296. 2095-2104.
81. Laufer Y., Elboim-Gabyzon M. Does sensory transcutaneous electrical stimulation enhance motor recovery following a stroke? A systematic review. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2011. 25(9). 799-809.
82. Laver K., George S., Thomas S., Deutsch J., Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation: an abridged version of a Cochrane review. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med*. 2015 Aug. 51(4). 497-506.
83. Laver K.E., George S., Thomas S., Deutsch J.E., Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. Issue 9. Art. No.: CD008349. DOI: 10.1002/14651858. CD008349.pub2.
84. Letswaart M., Johnston M., Dijkerman H.C. et al. Mental practice with motor imagery in stroke recovery: randomized controlled trial of efficacy. *Brain*. 2011. 134(5). 1373-1386.
85. Levy R.M., Harvey R.L., Kissela B.M., Winstein C.J., Lutesep H.L., Parrish T.B., Cramer S.C., Venkatesan L. Epidural Electrical Stimulation for Stroke Rehabilitation: Results of the Prospective, Multicenter, Randomized, Single-Blinded Everest Trial. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2016. 30(2). 107-119.
86. Li J., Meng X.M., Li R.Y., Zhang R., Zhang Z., Du Y.F. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on the recovery of upper limb motor dysfunction in patients with subacute cerebral infarction. *Neural regeneration research*. 2016. 11(10). 1584.
87. Li N., Tian F., Wang C., Yu P., Zhou X., Wen Q., Qiao X., Huang L. Therapeutic effect of acupuncture and massage for shoulder-hand syndrome in hemiplegia patients: a clinical two-center randomized controlled trial. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2012. 32(3). 343-9.
88. Linacre J.M., Heinemann A.W., Wright B.D., Granger C.V., Hamilton B.B. The structure and stability of the Functional Independence Measure. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1994. 75(2). 127-32.
89. Lincoln N.B., Parry R.H., Vass C.D. Randomized, controlled trial to evaluate increased intensity of physiotherapy treatment of arm function after stroke. *Stroke*. 1999. 30(3). 573-9.
90. Lindsay M.P., Gubitz G., Bayley M., Philip S. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care (Update 2013). *Canadian Stroke Network*, 2013.
91. Lo A., Guarino P.D., Richards L.G., Haselkorn J.K., Witterberg G.I., Federman D.G., Ringer R.J., Wagner T.H., Krebs H.J., Volpe B.T., Bever C.T., Bravata D.M., Duncan P.W., Corn B.H., Maffucci A.D., Nadeau S.E., Conroy S.S., Powell J.M., Huang G.D. Robot-assisted therapy for long term upper limb impairment after stroke. *N. England J. Med*. 2010. 362. 1777-1783.
92. Lo Y.L., Cui S.L., Fook-Chong S. The effect of acupuncture on motor cortex excitability and plasticity. *Neuroscience letters*. 2005. 384(1-2). 145-9.
93. Long H., Wang H., Zhao C. et al. Effects of combining high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Restor. Neurol. Neurosci*. 2018. 36(1). 21-30.
94. Lum P., Reinkensmeyer D., Mahoney R., Rymer W.Z., Burgar C. Robotic devices for movement therapy after stroke: current status and challenges to clinical acceptance. *Topics in stroke rehabilitation*. 2002. 8(4). 40-53.
95. MacIsaac R.L., Ali M., Taylor-Rowan M., Rodgers H., Lees K.R., Quinn T.J. Use of a 3-item short-form version of the Barthel Index for use in stroke: systematic review and external validation. *Stroke*. 2017. 48(3). 618-23.
96. MacLellan C.L., Keough M.B., Granter-Button S., Chernenko G.A., Butt S., Corbett D. A critical threshold of rehabilitation involving brain-derived neurotrophic factor is required for post-stroke recovery. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2011 Oct. 25(8). 740-8.
97. Mehrholz J., Hädrich A., Platz T., Kugler J., Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving generic activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 6. Art. No.: CD006876. DOI: 10.1002/14651858. CD006876. pub3.
98. Mehrholz J., Pohl M., Platz T., Kugler J., Elsner B. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015. (11). CD006876.
99. Mehrholz J., Wagner K., Meißner D., Grundmann K., Zange C., Koch R., Pohl M. Reliability of the Modified Tardieu Scale and the Modified Ashworth Scale in adult patients with severe brain injury: a comparison study. *Clinical rehabilitation*. 2005. 19(7). 751-9.
100. Morris J.H., van Wijck F., Joice S., Ogston S.A., Cole I., MacWalter R.S. A comparison of bilateral and unilateral upper-limb task training in early poststroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2008. 89. 1237-1245.
101. Morris J.H., Van Wijck F. Responses of the less affected arm to bilateral upper limb task training in early rehabilitation after stroke: A randomized controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2012. 93(7). 1129-37.
102. Moskowitz E. Complications in the rehabilitation of hemiplegic patients. *The Medical clinics of North America*. 1969. 53(3). 541.
103. Moskowitz H., Goodman C.R., Smith E., Balthazar E., Melins H.Z. Hemiplegic shoulder. *New York state journal of medicine*. 1969. 69(4). 548.

104. Mulder M., Nijland R. *Stroke Impact Scale. Journal of physiotherapy.* 2016. 62(2). 117.
105. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., Bajenaru O., Popescu C.D., Vester J.C., Rahlfs V.W., Doppler E., Meier D., Moessler H., Guekht A. *Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. Stroke.* 2016. 47(1). 151-159.
106. Naghdi S., Ansari N.N., Mansouri K., Hasson S. *A neurophysiological and clinical study of Brunnstrom recovery stages in the upper limb following stroke. Brain injury.* 2010. 24(11). 1372-8.
107. Najenson T., Yacubovich E., Pikielni S.S. *Rotator cuff injury in shoulder joints of hemiplegic patients. Scandinavian journal of rehabilitation medicine.* 1971. 3(3). 131-7.
108. Nakayama H., Jorgensen H.S., Raaschou H.O., Olsen T.S. *Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1994. 75. 394-398.
109. Nepomuceno C.S., Miller J.M.I. *Shoulder arthrography in hemiplegic patients. Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1974. 55(2). 49.
110. Nijland R.H.M., van Wegen E.E.H., Harmeling-van der Wel B.C., Kwakkel G. *Presence of finger extension and shoulder abduction within 72 hours after stroke predicts functional recovery. Stroke.* 2010. 41. 745-750.
111. Nilsen D.M., Gillen G., Gordon A.M. *Use of mental practice to improve upper-limb recovery after stroke: a systematic review. American Journal of Occupational Therapy.* 2010. 64(5). 695-708.
112. Nilsson L., Carlsson J., Danielsson A., Fugl-Meyer A., Hellström K., Kristensen L., Sjölund B., Sunnerhagen K.S., Grimby G. *Walking training of patients with hemiparesis at an early stage after stroke: a comparison of walking training on a treadmill with body weight support and walking training on the ground. Clinical rehabilitation.* 2001. 15(5). 515-27.
113. Nomikos P.A., Spence N., Alshehri M.A. *Test-retest reliability of physiotherapists using the action research arm test in chronic stroke. Journal of physical therapy science.* 2018. 30(10). 1271-7.
114. Ohura T., Hase K., Nakajima Y., Nakayama T. *Validity and reliability of a performance evaluation tool based on the modified Barthel Index for stroke patients. BMC medical research methodology.* 2017. 17(1). 131.
115. Okuyama K., Ogura M., Kawakami M., Tsujimoto K., Okada K., Miwa K., Takahashi Y., Abe K., Tanabe S., Yamaguchi T., Liu M. *Effect of the combination of motor imagery and electrical stimulation on upper extremity motor function in patients with chronic stroke: preliminary results. Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2018. 11. 1756286418804785.
116. Page S.J., Levin L., Hermann V., Dunning K., Levine P. *Longer versus shorter daily durations of electrical stimulation during task-specific practice in moderately impaired stroke. Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012. 93. 200-206.
117. Page S.J., Levine P., Leonard A. *Mental Practice in Chronic Stroke: Results of a Randomized, Placebo Controlled Trial. Stroke.* 2007. 38. 1293-1297.
118. Page S.J., Levine P., Leonard A.C. *Modified Constraint-Induced Therapy in Acute Stroke: A Randomized Controlled Pilot Study. Neurorehabil. Neural. Repair.* 2005. 19. 27-32.
119. Page S.J., Levine P., Sisto S., Johnston M.V. *A randomized efficacy and feasibility study of imagery in acute stroke. Clin. Rehabil.* 2001. 15(3). 233-240.
120. Page S.J., Levine P., Sisto S.A., Johnston M.V. *Mental practice combined with physical practice for upper-limb motor deficit in subacute stroke. Phys. Ther.* 2001. 81(8). 1455-1462.
121. Page S.J. *Intensity versus task-specificity after stroke: how important is intensity? Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2003. 82(9). 730-732.
122. Page S.J. *Mental practice: A promising restorative technique in stroke rehabilitation. Topics in Stroke Rehabilitation.* 2001. 8(3). 54-63.
123. Park C.S. *The test-retest reliability and minimal detectable change of the short-form Barthel Index (5 items) and its associations with chronic stroke-specific impairments. Journal of Physical Therapy Science.* 2018. 30(6). 835-9.
124. Penta M., Tesio L., Arnould C., Zancan A., Thonnard J.L. *The ABILHAND questionnaire as a measure of manual ability in chronic stroke patients: Rasch-based validation and relationship to upper limb impairment. Stroke.* 2001. 32(7). 1627-34.
125. Perrigot M., Bussel B., Pierrot-Deseilligny E., Held J.P. *L'épaule de l'hémiplégique. Ann. Med. Phys.* 1975. 18. 176-187.
126. Platz T., Pinkowski C., van Wijck F., Kim I.H., Di Bella P., Johnson G. *Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. Clinical rehabilitation.* 2005. 19(4). 404-11.
127. Poole J.L., Whitney S.L. *Assessments of motor function post stroke: A review. Physical and Occupational Therapy in Geriatrics.* 2001. 19. 1-22.
128. Popovic D.B., Popovic M.B., Sinkjær T., Stefanovic A., Schwirtlich L. *Therapy of paretic arm in hemiplegic subjects augmented with a neural prosthesis: a cross-over study. Canadian journal of physiology and pharmacology.* 2004. 82(8-9). 749-56.
129. Popovic M.R., Popovic D.B., Keller T. *Neuroprostheses for grasping. Neurological research.* 2002. 24(5). 443-52.
130. Powell J., Pandyan A.D., Granat M., Cameron M., Stott D.J. *Electrical stimulation of wrist extensors in post-stroke hemiplegia. Stroke.* 1999. 30(7). 1384-1389.
131. Prabhakaran S., Zarahn E., Riley C., Speizer A., Chong J.Y., Lazar R.M., Marshall R.S., Krakauer J.W. *Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. Neurorehabil Neural Repair.* 2008. 22(1). 64-71.
132. Prange G.B., Kottink A.I., Buurke et al. *The effect of arm support combined with rehabilitation games on upper-extremity function in subacute stroke: a randomized controlled trial. Neurorehabil and Neural Repair.* 2015. 29(2). 174-182.
133. Qian W., Yu Z.H., Wang C.W., Xing D.B., Lü J.Q., Hui P.A., Yang Y.A., Jia L.I., Ning L.I. *Effects of acupuncture intervention on omalgia incidence rate of ischemic stroke in acute stage. World Journal of Acupuncture-Moxibustion.* 2014. 24(1). 19-25.
134. Quinn T.J., Dawson J., Walters M., Lees K.R. *Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. Stroke.* 2009. 40(10). 3393-5.
135. Rabinstein A.A., Shulman L.M. *Acupuncture in clinical neurology. The neurologist.* 2003 May 1. 9(3). 137-48.
136. Repšaitė V., Vainoras A., Berškienė K., Baltaduonienė D., Daunoravičienė A., Sendžikaitė E. *The effect of differential training-based occupational therapy on hand and arm function in patients after stroke: Results of the pilot study. Neurologia i neurochirurgia polska.* 2015. 49(3). 150-5.

137. Richardson M., Campbell N., Allen L., Meyer M., Teasell R. The stroke impact scale: performance as a quality of life measure in a community-based stroke rehabilitation setting. *Disability and Rehabilitation*. 201. 38(14). 1425-30.
138. Rizk T.E., Christopher R.P., Pinals R.S., Salazar J.E., Higgins C. Arthrographic studies in painful hemiplegic shoulders. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1984. 65(5). 254-256.
139. Rodgers H., Mackintosh J., Price C., Wood R., McNamee P., Fearon T., Marritt A., Curless R. Does an early increased-intensity interdisciplinary upper limb therapy programme following acute stroke improve outcome? *Clin. Rehabil.* 2003. 17(6). 579-89.
140. Safaz I., Ylmaz B., Yasar E., Alaca R. Brunstrom recovery stage and motricity index for the evaluation of upper extremity in stroke: analysis for correlation and responsiveness. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2009. 32(3). 228-31.
141. Sanford J., Moreland J., Swanson L.R., Stratford P.W., Gowland C. Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Physical therapy*. 1993. 73(7). 447-454.
142. Saposnik G. et al. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. *Lancet Neurology*. 2016. 15(10). 1019-1027.
143. Saposnik G., Teasell R., Mamdani M., Hall J., McIlroy W., Cheung D., Thorpe K.E., Cohen L.G., Savage R., Robertson L. The relationship between adult hemiplegic shoulder pain and depression. *Physiother Can.* 1982. 34(2). 86-93.
144. Schuster-Amft C., Eng K., Suica Z., Thaler I., Signer S., Lehmann I., Schmid L., McCaskey M.A., Hawkins M., Verra M.L., Kiper D. Effect of a four-week virtual reality-based training versus conventional therapy on upper limb motor function after stroke: A multicenter parallel group randomized trial. *PloS one*. 2018. ba13(10).
145. Schweighofer N., Han C.E., Wolf S.L., Arbib M.A., Winstein C.J. A functional threshold for long term use of hand and arm function can be determined: Predictions from a computational model and supporting data from the Extremity Constraint-Induced Therapy Evaluation (EXCITE) Trial. *Phys. Ther.* 2009. 89(12). 1327-1336.
146. Shai G., Ring H., Costeff H., Solzi P. Glenohumeral malalignment in the hemiplegic shoulder. An early radiologic sign. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1984. 16(3). 133.
147. Shaw L., Price C., van Wijck F., Shackley P., Steen N., Barnes M., Ford G., Graham L., Rodgers H. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. *Stroke*. 2011. 42(5). 1371-1379.
148. Simondson J.A., Goldie P., Greenwood K.M. The mobility scale for acute stroke patients: concurrent validity. *Clinical rehabilitation*. 2003. 17(5). 558-64.
149. Simpson D.M., Alexander D.N., O'Brien C.F., Tagliati M., Aswad A.S., Leon J.M., Gibson J., Mordaunt J.M., Monaghan E.P. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1996. 46(5). 1306.
150. Singh J.A., Fitzgerald P.M. Botulinum toxin for shoulder pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 (9).
152. Smania N., Paolucci S., Tinazzi M. et al. Active finger extension — A simple movement predicting recovery of arm function in patients with acute stroke. *Stroke*. 2007. 38. 1088-1090.
153. Smith G.V., Silver K.H., Goldberg A.P., Macko R.F. "Task-oriented" exercise improves hamstring strength and spastic reflexes in chronic stroke patients. *Stroke*. 1999. 30(10). 2112-2118.
154. Smith S.J., Ellis E., White S., Moore A.P. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clinical rehabilitation*. 2000. 14(1). 5-13.
155. Stinear C., Barber P., Petoe M., Anwar S., Byblow W. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain*. 2012. 135(8). 2527-2535.
156. Stinear C., Barber P., Smale P., Coxon J., Fleming M., Byblow W. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*. 2007. 130(1). 170-180.
157. Summers J.J., Kagerer F.A., Garry M.I., Hiraga C.Y., Loftus A., Cauraugh J.H. Bilateral and unilateral movement training on upper limb function in chronic stroke patients: a TMS study. *Journal of the neurological sciences*. 2007. 252(1). 76-82.
158. Suputtitada A., Suwanwela N.C., Tumvitee S. Effectiveness of constraint-induced movement therapy in chronic stroke patients. *J. Med. Assoc. Thai*. 2004. 87. 1482-1490.
159. Taub E., Morris D.M. Constraint-induced movement therapy to enhance recovery after stroke. *Current atherosclerosis reports*. 2001. 3(4). 279-86.
160. Taub E., Uswatte G., Pidikiti R. Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation — a clinical review. *J. Rehabil. Res Dev*. 1999. 36(3). 237-51.
161. Tekeoglu Y., Adak B., Goksoy T. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on Barthel Activities of Daily Living (ADL) index score following stroke. *Clinical Rehabilitation*. 1998. 12(4). 277-280.
162. Thieme H., Mehrholz J., Pohl M., Behrens J., Dohle C. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012. 3. CD008449.
163. Tyson S.F., Kent R.M. The effect of upper limb orthotics after stroke: a systematic review. *NeuroRehabilitation*. 2011. 28(1). 29-36.
164. Vafadar A.K., Côté J.N., Archambault P.S. Effectiveness of functional electrical stimulation in improving clinical outcomes in the upper arm following stroke: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international*. 2015. 2015.
165. Van Delden A.E., Peper C.E., Beek P.J., Kwakkel G. Unilateral versus bilateral upper limb exercise therapy after stroke: a systematic review. *Journal of rehabilitation medicine*. 2012. 44(2). 106-17.
166. Van der Lee J.H., Roorda L.D., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M. Improving the Action Research Arm test: a unidimensional hierarchical scale. *Clin. Rehabil.* 2002. 16. 646-653.
167. Van Kuijk A.A., Geurts A.C., Bevaart B.J., Van Limbeek J. Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *In Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet] 2002. Centre for Reviews and Dissemination (UK)*.
168. Van Ouwenaller C., Laplace P.M., Chantraine A. Painful shoulder in hemiplegia. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1986. 67(1). 23-6.
169. Van Vugt F.T., Ritter J., Rollnik J.D., Altenmüller E. Music-supported motor training after stroke reveals no superiority of synchronization in group therapy. *Frontiers in human neuroscience*. 2014. 8. 315.
170. van Wijck F., Knox D., Dodds C., Cassidy G., Alexander G., MacDonald R. Making music after stroke: using musical activities to

- enhance arm function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012. 1252(1). 305-11.
171. Villán-Villán M.A., Pérez-Rodríguez R., Martín C., Sánchez-González P., Soriano I., Opisso E., Hernando M.E., Tormos J.M., Medina J., Gómez E.J. Objective motor assessment for personalized rehabilitation of upper extremity in brain injury patients. *NeuroRehabilitation*. 2018. 42(4). 429-39.
172. Veerbeek J.M., van Wegen E., van Peppen R., van der Wees P.J., Hendriks E., Rietberg M., Kwakkel G. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014. 9(2).
173. Walsh K. Management of shoulder pain in patients with stroke. *Postgraduate medical journal*. 2001. 77(912). 645-649.
174. Ward N.S., Brander F., Kelly K. Intensive upper limb neurorehabilitation in chronic stroke: outcomes from the Queen Square programme. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019. 90(5). 498-506.
175. Weimar C., König I.R., Kraywinkel K., Ziegler A., Dierner H.C. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke*. 2004. 35(1). 158-62.
176. Whitall J., McCombe W.S., Silver K.H., Macko R.F. Repetitive bilateral arm training with rhythmic auditory cueing improves motor function in chronic hemiparetic stroke. *Stroke*. 2000. 31. 2390-2395.
177. Whitall J., Waller S.M., Sorkin J.D., Forrester L.W., Macko R.F., Hanley D.F., Goldberg A.P., Luft A. Bilateral and unilateral arm training improve motor function through differing neuroplastic mechanisms: a single-blinded randomized controlled trial. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2011. 25(2). 118-129.
178. Wilson J.L., Hareendran A., Grant M., Baird T., Schulz U.G., Muir K.W., Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002. 33(9). 2243-6.
179. Winstein C.J., Rose D.K., Tan S.M., Lewthwaite R., Chui H.C., Azen S.P. A randomized controlled comparison of upper-extremity rehabilitation strategies in acute stroke: a pilot study of immediate and long-term outcomes. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2004. 85(4). 620-628.
180. Winstein C.J., Rose D.K. Recovery and arm use after stroke. *J. Cerebrovasc. Dis*. 2001. 10. 197.
181. Wittich W., Nadon C. The Purdue Pegboard test: normative data for older adults with low vision. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*. 2017. 12(3). 272-9.
182. Wolf S.L., Catlin P.A., Ellis M., Archer A.L., Morgan B., Piacentino A. Assessing Wolf motor function test as outcome measure for research in patients after stroke. *Stroke*. 2001. 32(7). 1635-9.
183. Wolf S.L., Thompson P.A., Morris D.M., Rose D.K., Winstein C.J., Taub E., Giuliani C., Pearson S.L. The EXCITE trial: attributes of the Wolf Motor Function Test in patients with subacute stroke. *Neurorehabil and Neural Repair*. 2005. 19(3). 194-205.
184. Wolf S.L., Thompson P.A., Winstein C.J., Miller J.P., Blanton S.R., Nichols-Larsen D.S., Morris D.M., Uswatte G., Taub E., Light K.E., Sawaki L. The EXCITE Stroke Trial. Comparing Early and Delayed Constraint-Induced Movement Therapy. *Stroke*. 2010. 41(10). 2309-15.
185. Wolf S.L., Winstein C.J., Miller J.P., Taub E., Uswatte G., Morris D., Giuliani C., Light K.E., Nichols-Larsen D., for the EXCITE Investigators. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 Nov 1. 296(17). 2095-2104.
186. Wolf S.L., Sahu K., Bay R.C. et al. The HAAP (Home Arm Assistance Progression Initiative) trial: a novel robotics delivery approach in stroke rehabilitation. *Neurorehabil and Neural Repair*. 2015. 29(10). 958-968.
187. Wu M.T., Sheen J.M., Chuang K.H., Yang P., Chin S.L., Tsai C.Y., Chen C.J., Liao J.R., Lai P.H., Chu K.A., Pan H.B. Neuronal specificity of acupuncture response: a fMRI study with electroacupuncture. *Neuroimage*. 2002. 16(4). 1028-37.
188. Yang S.Y., Lin C.Y., Lee Y.C., Chang J.H. The Canadian occupational performance measure for patients with stroke: a systematic review. *Journal of Physical Therapy Science*. 2017. 29(3). 548-55.
189. Yavuzer G., Selles R., Sezer N., Sutbeyaz S., Bussmann J.B., Koseoglu F., Atay M.B., Stam H.J. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2008. 89(3). 393-398.
190. Zhang Y., Al-Aref R., Fu H., Yang Y., Feng Y., Zhao C., Dong J., Sun G. Neuronavigation-assisted aspiration and electroacupuncture for hypertensive putaminal hemorrhage: a suitable technique on hemiplegia rehabilitation. *Turk. Neurosurg*. 2017. 27(4). 500-8.
191. Zhuangl L.X., Xu S.F., D'Adamo C.R., Jia C., He J., Han D.X., Lao L.X. An effectiveness study comparing acupuncture, physiotherapy, and their combination in poststroke rehabilitation: A multicentered, randomized, controlled clinical trial. *Alternative Therapies in Health & Medicine*. 2012. 18(3).

УДК 616.831-005.4:616.145.11-008.64-036.12

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229898>Коваленко О.Є.^{1, 2}, Притико Н.Г.^{2, 3}¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна³Комунальне некомерційне підприємство «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району, м. Київ, Україна

Хронічна церебральна венозна дисфункція: діагностичні та лікувально-профілактичні аспекти

Резюме. Як продовження теми статті в попередньому номері «Міжнародного неврологічного журналу», де представлено аналітичний огляд результатів вітчизняних та зарубіжних досліджень щодо питання синдрому хронічної церебральної венозної дисфункції (СХЦВД), у поданому розділі обговорюються питання класифікації патології, ключові питання діагностики та лікування. Зазначено, що в Україні та в більшості країн пострадянського простору все ще користуються клінічними класифікаціями М.Я. Бердичевського та А.В. Шемагонова, де були виділені клінічні форми, етіологічні фактори, стадії та варіанти перебігу патології. У класифікації МКХ-10 венозна церебральна недостатність може відповідати таким рубрикам: G46; I87.8; I98; I99. Діагностика СХЦВД, перш за все, ґрунтується на клінічній оцінці. Маючи досить характерні загальні клінічні симптоми, патологія все ж відрізняється певними особливостями перебігу. Найчастіше при СХЦВД є скарги пацієнтів на хронічний розпираючий, монотонний головний біль, відчуття тяжкості у голові тощо. Поряд із цим більшість хворих мають скарги на постійний або періодичний шум у голові, вухах, запаморочення та головокружіння. Додатковими методами верифікації є ультразвукове дослідження судин голови та шиї, плетизмографія, МР-ангіографія. Оскільки СХЦВД не є самостійною одиницею, лікування цієї патології першочергово вимагає усунення основного захворювання, що спровокувало церебральну венозну дисгемію. Важливими профілактично-лікувальними заходами слід вважати немедикаментозні заходи, які зменшують застійні явища в організмі (регулярна фізична активність, дозовані вправи для хребта, різні види масажу та фізіотерапевтичних заходів, рефлексотерапія). Велике значення має дотримання певного режиму та якості харчування. Серед медикаментозних препаратів вентонічної дії виділяють препарати рослинного походження (флавоноїди та сапоніни), синтетичні лікарські засоби, комбіновані препарати.

Ключові слова: синдром хронічної церебральної венозної дисфункції; венозна система головного мозку; діагностика; лікування

Продовжуючи розпочату в попередньому номері журналу тему хронічної церебральної венозної дисфункції, разом із питаннями дефініції слід заголосити увагу на особливостях клініко-параклінічної діагностики та медичної допомоги хворим із цією патологією.

Класифікації

В Україні та у більшості країн пострадянського простору все ще користуються клінічною класифікацією СХЦВД М.Я. Бердичевського [9]. За цією класифікацією виділяють основні клінічні форми СХЦВД: латентну (доклінічну); церебральну венозну дистонію;

венозну енцефалопатію. А.В. Шемагонов запропонував вдосконалення цієї класифікації, де виділив етіологічні фактори (порушення вегетативної регуляції судинного тону, хімічні (гуморальні) та механічні чинники), а також клінічні форми (цефалгічна (проста), псевдотуморозна, неврозоподібна, мікроогнищева (венозна енцефалопатія)) та стадії (субклінічна, функціональних порушень, енцефалопатія). Виділені також варіанти перебігу: хронічний, епізодичний, ремітуючий [7].

У класифікації МКХ-10 венозна церебральна недостатність може відповідати таким рубрикам: G46. Судинні мозкові синдроми при цереброваскулярних захворюваннях; I87.8. Інші неуточнені ураження вен; I98. Інші порушення системи кровообігу при хворобах, які класифікуються в інших рубриках; I99. Інші та неуточнені порушення системи кровообігу [39].

Клінічні прояви СХЦВД та способи діагностики

Маючи досить характерні загальні клінічні симптоми, СХЦВД все ж відрізняється певними особливостями перебігу: як зазначалось у класифікаціях, описані астеновегетативний, ангіодистонічний, психопатологічний, псевдотуморозний (гіпертензивний) синдроми [9].

Найчастіше при СХЦВД є скарги пацієнтів на хронічний розпираючий, монотонний головний біль, відчуття тяжкості у голові. Зазвичай це нічні, ранкові та/або передранкові цефалгії, що утримуються в першій половині дня і зменшуються або зникають внаслідок вертикалізації тіла та рухової активності. Головний біль дифузний, симетричний, нерідко переважає в тім'яно-потиличній ділянці та посилюється в горизонтальному положенні, при прийомі алкоголю, судинорозширюючих препаратів. Поряд із цим більшість хворих мають скарги на постійний або періодичний шум у голові, вушах, запаморочення та головокружіння. Хворі інколи скаржаться на відчуття присутності «тугого комірця» навколо шиї, негативно реагують на щільний одяг — краватки, ремені, шарфи. Пацієнти відзначають покращення самопочуття після вживання кави та міцного чаю, при вертикалізації та дозованих фізичній активності, після обливання холодною водою, прогулянок на свіжому повітрі та сну на високій подушці [7–9, 12, 37, 38, 40, 41 та ін.].

Саме венозний компонент, як зазначалося вище, значною мірою характеризує специфічні клінічні прояви синдрому вертебрально-базиллярної недостатності — розпираючий головний біль часто потиличної локалізації, переважно вранішній та нічний. Натомість, переважно артеріальний компонент позначає появу специфічних проявів — головокружіння та запаморочень [3, 29]. Було також доведено, що при формуванні хронічної ішемії мозку венозні зміни передують артеріальним, і вертебрально-базиллярний басейн дебютує проти каротидного [3].

За результатами наших спостережень, клінічно недооціненими є такі симптоми, як закладеність носа за

відсутності ознак нежиті, що зменшується або зникає при зміні положення тіла, фізичному навантаженні та при змінах атмосферного тиску, навіть можуть імітувати катаральні синусити. А «головний біль вихідного дня», тобто той, що виникає зранку тільки у вихідні дні, сигналізує, що венозний кровообіг головного мозку вже дискредитований, оскільки тривале горизонтальне положення є «останньою краплею» для його декомпенсації, яка на ранніх етапах є оборотною. Вже за наявності цих ознак слід застосовувати певні лікувально-профілактичні заходи.

Як і завжди, першочергова роль у діагностиці різних захворювань надається клінічному обстеженню. Поряд із вищезазначеними скаргами привертає увагу характерний вигляд хворого із СХЦВД — легка пастозність обличчя (з блідим ціанотичним відтінком), набряклість повік, «горбинки» під очима, особливо зранку та в першій половині дня [7–9 та ін.] (хоча про останню ознаку, на наш погляд, можна й посперечатись, адже вона може бути генетичною особливістю та/або структурним підшкірним дефектом нижньоочної ділянки).

Незважаючи на те, що діагноз спочатку був заснований на доплерографічній сонографії, наразі не встановлено діагностичних способів візуалізації, неінвазивних чи інвазивних, які можуть слугувати золотим стандартом для виявлення венозних відхилень, що свідчать про хронічну цереброспінальну венозну недостатність. Як подальший крок у стандартизації використання діагностичної візуалізації Міжнародне товариство нервово-судинних захворювань (ISNVD) раніше опублікувало офіційну рекомендацію щодо мультимодальних неінвазивних та інвазивних підходів у визначенні венозних відхилень, що свідчать про хронічну цереброспінальну венозну недостатність [11].

Тобто перелік об'єктивних методів для верифікації діагнозу, які доступні сьогодні, на жаль, обмежений. Особливо це стосується діагностики ранніх форм патології, коли лікувально-профілактичні заходи найбільш ефективні. І хоча в медицині більш поширеною була думка, що доплерографічне обстеження відображає ступінь СХЦВД, усе ж ультразвукові методи мають переважно якісне, ніж кількісне значення [11, 39]. Крім того, незважаючи на протиріччя у ставленні фахівців до церебральної реовазографії (зарубіжна назва методу — плетизмографія), цей метод, на наш погляд, заслуговує на увагу, оскільки дозволяє виявити об'ємні характеристики церебрального кровотоку, підвищення або зниження тону судинної стінки, лабільність пульсових хвиль, міжпівкулеві асиметрії, утруднення венозного відтоку. З урахуванням того, що венозна кров становить дві третини від усього церебрального кровотоку, венозна система більш варіативна від артеріальної за своєю будовою, тому об'ємна характеристика є більш чутливою щодо об'єктивізації венозного кровотоку, ніж швидкісна, та в цілому більш корелює з клінічними ознаками. При візуальному аналізі результатів дослідження слід звернути увагу на пресистоличні венозні хвилі, розгорнутий кут верхівки систолічного піку, появу додаткових хвиль на катакроті [7]. У більшості хворих із СХЦВД, як показує досвід, спостерігається відхилення

венозних показників на РЕГ, і далеко не в кожного пацієнта з клінічними ознаками СХЦВД є вірогідні відхилення при УЗДС. МР-венографія з контрастуванням є доцільною при тяжких церебральних ураженнях, у рутинній практиці метод не застосовується. Крім того, проведені МР-дослідження у хворих із клінічними проявами легкої та середньої вираженості СХЦВД не дали вірогідних результатів, у той час, коли УЗДС та РЕГ виявили зміни, що підтверджують клінічний діагноз.

Зрозуміло, що саме комплексні підходи дозволяють верифікувати хронічну церебральну венозну недостатність. Так, В.Ю. Приходько та Д.О. Кашковський запропонували комплекс критеріїв діагностики СХЦВД, які включають як клінічні, так і параклінічні показники (УЗДГ, МРТ), а також клінічні проби: гіперкапнічна проба, орто- і антиортостатичне навантаження, проба Вальсальви, білатеральна мануальна компресія внутрішньої яремної вени [41].

Отже, незважаючи на певні складнощі у верифікації хронічної церебральної венозної дисгемії, сучасні методи нейровізуалізації дозволяють виявляти та з достатньою вірогідністю оцінювати компенсаторні можливості мозкового кровообігу, що важливо як для прогнозу прогресивності перебігу захворювання, так і для вибору адекватної тактики лікування пацієнтів [37, 38, 42, 43 та ін.].

Терапія та профілактика СХЦВА

Оскільки СХЦВД не є самостійною одиницею, лікування цієї патології вимагає, перш за все, усунення основного захворювання, що спровокувало церебральну венозну дисгемію. Важливими профілактично-лікувальними заходами слід вважати немедикаментозні заходи, які зменшують застійні явища в організмі: регулярна фізична активність, дозовані вправи для хребта, різні види масажу та фізіотерапевтичних заходів, рефлексотерапія. Важливе значення має дотримання певного режиму та якості харчування, оскільки, як зазначалося вище, надмірна вага та ожиріння є вагомими чинниками СХЦВД. Серед медикаментозних препаратів венотонічної дії виділяють три великі групи: препарати рослинного походження: флавоноїди та сапоніни; синтетичні лікарські засоби; комбіновані препарати [8, 38, 42, 43 та ін.]. З урахуванням гіпоксично-ішемічних змін у тканині головного мозку внаслідок венозно-артеріальної дисгемії хворим можуть призначатися ноотропні препарати, вітаміни групи В, С, РР тощо.

Узагальнюючи вищевикладене, відзначимо, що хронічне порушення циркуляції венозної крові в порожнині черепа, яке прямо може бути пов'язане з проблемами позачерепного венозного кровотоку, не тільки само по собі складає досить характерний синдромокомплекс, що негативно впливає на неврологічні функції внаслідок гіпоксії мозку та метаболічних змін, погіршує якість життя, але й чинить негативний вплив на перебіг або має патогенетичний зв'язок з іншими захворюваннями, зокрема, може супроводжуватися різним рівнем артеріального тиску, що викликає неабиякий клінічний інтерес і потребує подальшого вивчення.

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

Список літератури

1. Caso V., van der Worp H.B., Fischer U. *European Stroke Organizational Report Stroke*. 2017 Aug. 48(8). e195-e196. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016050. Epub 2017 Jul 13.
2. Beggs C.B. *Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis*. BMC Med. 2013. 11. 142. doi: 10.1186/1741-7015-11-142.
3. Коваленко О.Є. *Ранні прояви і динаміка розвитку вертебрально-базиллярної дисциркуляції, пов'язаної з цервіковертеброгенною дисфункцією, та напрямки до її профілактики та лікування*. Лікарська справа. 2004. № 3-4. С. 46-54.
4. *Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy (second edition)*, by Anne G. Osborn, Gary L. Hedlund, Karen L. Salzman. Elsevier; 2 edition (November 2, 2017) ISBN-13: 978-0323477656, ISBN-10: 0323477663. 1300 p.
5. Клоосовский Б.Н. *Циркуляция крови в мозге*. М., 1951. 300 с. https://medklassika.ru/klossovski_1951/4/
6. Wilson M.H. *Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological component of intracranial pressure*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2016 Aug. 36(8). 1338-50. doi: 10.1177/0271678X16648711. Epub 2016 May 12.
7. Шемагонов А.В. *Синдром хронической церебральной венозной дисциркуляции*. Украинський медичний часопис. 2007. Т. 5(61)-IX-X. С. 33-36.
8. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. *Хроническая церебральная венозная недостаточность, этиология, клиника, лечение*. 2015. [www.poliklin.ru> article/2018_1\(1\)](http://www.poliklin.ru/article/2018_1(1)).
9. Бердичевский М.Я. *Венозная дисциркуляторная патология головного мозга*. М., 1989. 224.
10. Zamboni P., Galeotti R. *The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome*. Phlebology. 2010. 25. 269-279. doi: 10.1258/phleb.2010.009083.
11. *Recommendations for Multimodal Noninvasive and Invasive Screening for Detection of Extracranial Venous Abnormalities Indicative of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency: A Position Statement of the International Society for Neurovascular Disease*. ISNVD Position Statement: Screening Recommendations for CCSVI Zivadinov et al. JIVIR. <https://www.isnvd.org/files/JVIR-ISNVD%20position%20statement-Multimodal%20imaging%20for%20CCSVI.pdf>
12. Коваленко О.Є., Прутико Н.Г. *Хронічна церебральна венозна дисфункція: поширеність та фактори ризику. Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. № 1. Тернопіль, 2019. С. 74-79.
13. Dolic K., Weinstock-Guttman B., Marr K., Valnarov V., Carl E., Hagemeier J., Kennedy C., Kilanowski C., Hojnacki D., Ramanathan M., Zivadinov R. *Heart disease, overweight, and cigarette smoking are associated with increased prevalence of extracranial venous abnormalities*. Neurol. Res. 2012. 34. 819-827. doi: 10.1179/1743132812Y.0000000062.
14. Zivadinov R., Chung C. *Potential involvement of extracranial venous system in central nervous system disorders and aging*. BMC Med. 2013. 11. 260. 10.1186/1741-7015-11-260.
15. Lu-Sha Tong, Zhen-Ni Guo, Yi-Bo Ou, Yan-Nan Yu, Xiao-Cheng Zhang, Jiping Tang, John H. Zhang, Min Lou. *Cerebral venous collaterals: A new fort for fighting ischemic stroke?* <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.11.001>

16. Dolic K., Siddiqui A., Karmon Y., Marr K., Zivadinov R. The role of noninvasive and invasive diagnostic imaging techniques for detection of extra-cranial venous system anomalies and their development variants. *BMC Med.* 2013. 11. 155. doi: 10.1186/1741-7015-11-155.
17. Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E., Malagoni A.M., Tacconi G., Dall'Ara S. et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* April 2009. 80(4). 392-9. doi: 10.1136/jnnp.2008.157164. PMC 2647682. PMID 19060024.
18. Zivadinov R., Marr K., Cutter G. et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology.* 2011. 77(2). doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318212a90>.
19. Zivadinov R., Ramanathan M., Dolic K., Marr K., Karmon Y., Siddiqui A.H., Benedict R.H., Weinstock-Guttman B. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: diagnostic, pathogenetic, clinical and treatment perspectives. *Expert Rev. Neurother.* 2011. 11. 1277-1294. doi: 10.1586/ern.11.117.
20. Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Pucci E., Jagannath V.A., Robak E.W. Percutaneous transluminal angioplasty for treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in multiple sclerosis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012. 12. Art. No.: CD009903. doi: 10.1002/14651858.CD009903.pub2.
21. Michael D., Dake M.D. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Multiple Sclerosis: History and Background. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology.* June 2012. 15. 2. 94-100. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2012.02.002>.
22. Zivadinov R., Cutter G., Marr K., Ramanathan M., Benedict R.H., Bergsland N., Morgan C., Carl E., Hohnacki D., Yeh E.A., Willis L., Cherneva M., Kennedy C., Dwyer M.G., Weinstock-Guttman B. No association between conventional brain MR imaging and chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2012. 33. 1913-1917. doi: 10.3174/ajnr.A3112.
23. Gandhi S., Marr K., Mancini M. et al. No association between variations in extracranial venous anatomy and clinical outcomes in multiple sclerosis patients over 5 years. *BMC Neurol.* 2019. 19. 121. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1350-2>.
24. Tsigoulis G., Faissner S., Voumvourakis K., Katsanos A.H., Triantafyllou N., Grigoriadis N., Gold R., Krogias C. "Liberation treatment" for chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: the truth will set you free. *Brain Behav.* 2015 Jan. 5(1). 3-12. doi: 10.1002/brb3.297. Epub 2014 Nov 21.
25. Julayanont P., Karukote A., Ruthirago D., Panikkath D., Panikkath R. Idiopathic intracranial hypertension: ongoing clinical challenges and future prospects. *J. Pain Res.* 2016. 9. 87-99.
26. Petolicchio B., Viganò A., di Biase A. et al. Cerebral venous hemodynamic abnormalities in episodic and chronic migraine. *Funct. Neurol.* 2016. 31. 81-86.
27. Toma G., Onorati P., Bellagamba G., Verneti Prot M., Lupattelli T. The intra and extra cranial veins in relationship with chronic migraine. *Veins and Lymphatics.* 2019. 8(2). <https://doi.org/10.4081/vl.2019.8435>.
28. Bruno A., Napolitano M., Califano L., Attanasio G., Giugliano V. et al. The Prevalence of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency in Meniere Disease: 24-Month Follow-up after Angioplasty. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* January 19, 2017. 28. 3. 388-391. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2016.10.019>.
29. Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980. 311 с.
30. Wilson M.H., Imray C.H.E. The Cerebral Venous System and Hypoxia. 25 Articles in Press. *J. Appl. Physiol.* August 20, 2015.
31. Wright A., Edsell M., Kitchen N.D., Sharp D.J., Ham T.E., Murray A., Holloway C.J., Clarke K., Grocott M.P.W., Montgomery H., Imray C. Birmingham Medical Research Expeditionary Society and Caudwell Xtreme Everest Research Group. Cerebral venous system and anatomical predisposition to high-altitude headache. *Ann. Neurol.* 2013. 73. 381-389.
32. Wilson M.H., Edsell M.E.G., Davagnanam I., Hirani S.P., Martin D.S., Levett D.Z.H., Thornton J.S., Golay X., Strycharczuk L., Newman S.P., Montgomery H.E., Grocott M.P.W., Imray C.H.E. Caudwell Xtreme Everest Research Group. Cerebral artery dilatation maintains cerebral oxygenation at extreme altitude and in acute hypoxia — an ultrasound and MRI study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011. 31. 2019-2029.
33. Руководство анатомии человека [Текст]: [сочинение] А. Раубера, ординарного профессора Императорского Юрьевского университета/в обработке [и с предисл.] д-ра Ф. Копша, экстраординарного профессора Берлинского университета. С.-Петербург: издание К.Л. Риккера, 1910–1915. Т. 3: Мышцы и сосуды: с 407 рисунками/пер. с 8-го изд. Под ред. д-ра мед. К.З. Яцуты. 1911. VIII, 518, [1] с.: ил., цв. ил., табл.
34. Злотников М.Д. Венозная система человека. Краткий атлас в двух томах. М.: Медицина, 1947. 152 с.
35. Бабский Е.Б., Косицкий Г.И., Ходоров Б.И. Физиология человека. Учебное пособие. М.: Медицина, 1985. 544 с.
36. Горчаков В.Н. Нейрохирургическая анатомия головного мозга: учеб. пособие. Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск: РИЦ НГУ, 2015. 124 с.
37. Верулашвили И., Кортушвили М., Берая М. Особенности венозной церебральной гемодинамики при хронических нарушениях мозгового кровообращения. *Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Вторая столица». Эффективная фармакотерапия. № 24.* Тбилиси, 2018. С. 1-5.
38. Белова Л.А., Машин В.В., Моисеев М.Ю., Белов Д.В. Нарушение мозгового венозного кровотока у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018. 27(4).
39. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version: 2019 URL: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
40. Лелюк В.Г., Лелюк С.Е. Ультразвуковая доплеровская ангиология. Практическое пособие. 2-е изд., допол. и перераб. М.: Реальное время, 2014. 322 с.
41. Приходько В.Ю., Кашковський Д.О. Синдром хронічної венозної дисциркуляції головного мозку. К.: Семейная медицина, 2013. № 5. С. 65-72.
42. Кузнецов В.В., Шульженко Д.В. Особенности диагностики и лечения венозной энцефалопатии. *The Journal of Neuroscience of V.M. Mankovskyi.* 2015. Т. 3. № 1. С. 97-104.
43. Кононець О.М. Проблема хронічної церебральної венозної конгестії в структурі соматоневрології: діагностичні та лікувальні аспекти. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2019. № 7. С. 31-36. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2019_7_7.

Отримано/Received 04.01.2021

Рецензовано/Revised 19.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.01.2021 ■

O.Ye. Kovalenko^{1, 2}, N.G. Prityko^{2, 3}

¹Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

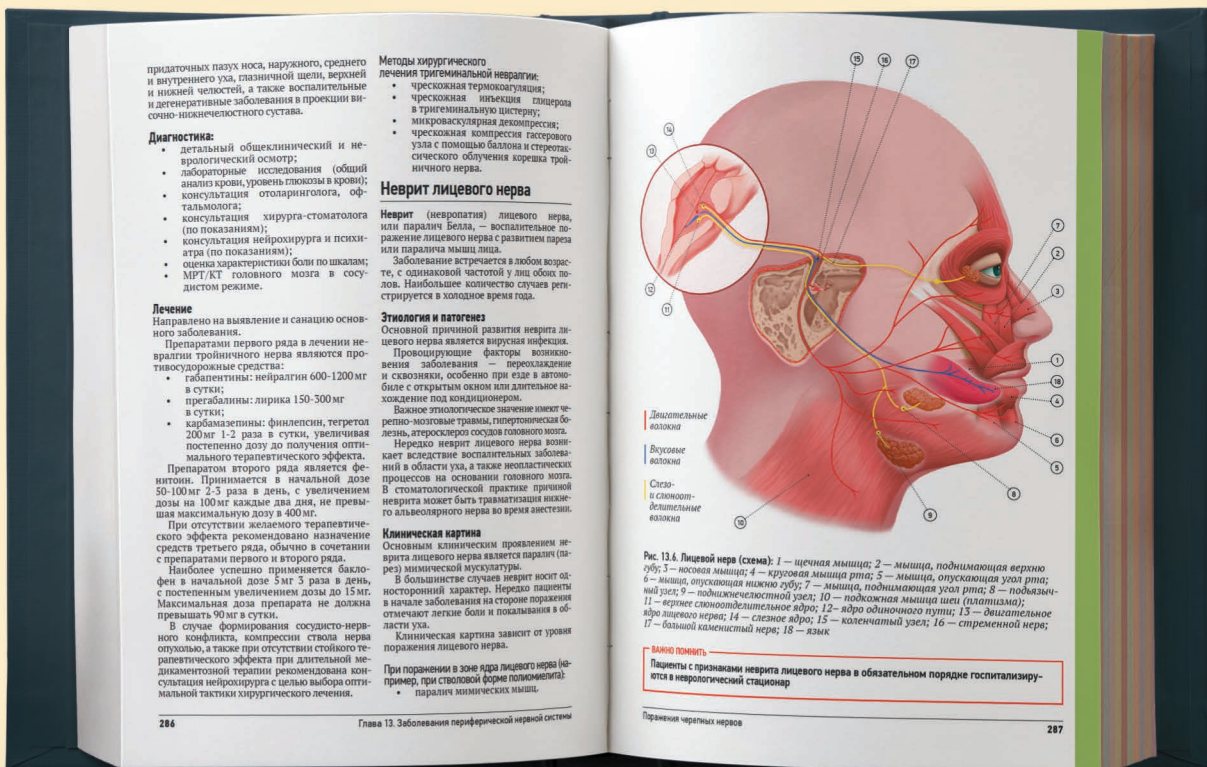
³Municipal Non-Profit Enterprise "Consulting and Diagnostic Center" of Sviatoshynskiy District, Kyiv, Ukraine

Chronic cerebral venous dysfunction: diagnostic and treatment-and-prophylactic aspects

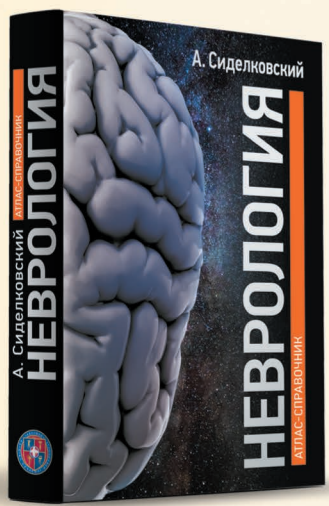
Abstract. As a continuation of the topic of the article in the previous issue of the International Neurological Journal, which presents an analytical review of domestic and foreign studies on the syndrome of chronic cerebral venous dysfunction (SCCVD), this section discusses the classification of pathology, key issues of diagnosis and treatment. It is noted that in Ukraine and in most countries of the post-Soviet space, clinical classifications of M.Ya. Berdychevsky and A.V. Shemagonov are still used, where clinical forms, etiological factors, stages and types of the pathology were identified. In the ICD-10, venous cerebral insufficiency may correspond to the following chapters: G46, I87.8, I98, I99. Diagnosis of SCCVD, first of all, is based on a clinical assessment. Having quite characteristic general clinical symptoms, the pathology nevertheless differs in certain features of the course. Most often patients with SCCVD complain of chronic stabbing, monotonous headache, a feeling of heaviness in the head and so on.

In addition, most patients have constant or intermittent noise in the head, ears, dizziness and vertigo. Additional verification methods are ultrasound examination of the vessels of the head and neck, plethysmography, magnetic resonance angiography. Since SCCVD is not an independent unit, the treatment of this pathology primarily requires the elimination of the underlying disease that provoked cerebral venous discirculation. As important preventive and curative measures, non-drug methods that reduce congestion in the body should be considered: regular physical activity, dosed exercises for the spine, various types of massage and physiotherapy, reflexology. It is important to adhere to a certain diet and quality of food. Among venotonic drugs, there are those of plant origin (flavonoids and saponins), synthetic agents, combined drugs.

Keywords: syndrome of chronic cerebral venous dysfunction; venous system of the brain; diagnosis; treatment



У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



Із питань придбання книги
«Неврологія: атлас-довідник»
звертайтеся за тел.:
(067) 675 71 04,
(044) 223 27 42,
(099) 095 24 94,
(067) 325 10 26

П

ропований атлас-довідник містить короткі й водночас вичерпні відомості про основні нозологічні форми неврологічних розладів, симптоми й синдроми, наведені в лаконічному текстовому та яскравому ілюстративному форматі, який включає унікальні рисунки, фотографії, схеми й інфографіку, що полегшує сприйняття матеріалу.

Використовуючи сучасні діагностичні та лікувальні протоколи, фахівець зможе вибрати найбільш оптимальну тактику індивідуальної терапії з урахуванням вимог доказової медицини.

Особлива увага приділена анатомо-фізіологічним особливостям нервової системи, алгоритму проведення первинного огляду неврологічного хворого й інтерпретації отриманих результатів.

Значне місце займає опис пріонних захворювань нервової системи, психосоматичних розладів, синдрому хронічної втоми, ураження нервової системи при порушеннях обміну речовин і впливі фізичних факторів, а також екзогенних інтоксикацій і невідкладних станів у неврології.

Розкриті основи хрономедицини в неврології й методи сучасної нейрореабілітації.

У додатках фахівець може знайти часто використовувані в практичній діяльності діагностичні шкали, показники загальноклінічних досліджень, термінологічний словник та короткий російсько-англійський медичний розмовник.

Атлас-довідник буде корисний неврологам, нейрохірургам, психіатрам, лікарям загальної практики — сімейним лікарям, терапевтам, студентам старших курсів вищих медичних навчальних закладів, а також лікарям у процесі післядипломної освіти.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

За підтримки:



Комітету Верховної Ради України
з питань здоров'я нації, медичної
допомоги та медичного страхування



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



25–27 травня 2021 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Організатори:



Виставковий центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка,
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН



25

50



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



10 000

100



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

+38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Professor Stepan M. Vynychuk — an outstanding medical doctor, scientist, and leader of Ukrainian neurology

The influence of Professor Vynychuk's neurological practice and research on the development of modern neurology is immeasurable and will be appreciated for generations. Professor Vynychuk graduated with honors from the most prestigious medical university in Ukraine, became a famous neurologist, Doctor of Medical Sciences, and Honored Worker of Science and Technology of Ukraine. However, his medical and life paths were full of trials and not easy.

Achievements

A prominent neurologist, wise mentor, medical doctor, Honored Scientist of Ukraine, Dean, then Vice-Rector for Educational Work for Foreign Students (1990–1992), Vice-Rector for International Relations and Work with Foreign Students (1993–1994), Head of the Department of Neurology (1992–2011) of the Bogomolets National Medical University, Professor Vynychuk is an iconic figure, a leader of Ukrainian neurology who has enriched medical science.

Pedagogical, scientific, and social activity of Professor Vynychuk received the highest awards: medals “For Labor Valor”, “In Memory of the 1500th Anniversary of Kyiv”, “50 Years of Victory in the Second World War 1941–1945”, and “Defender of the Fatherland”. Professor Vynychuk organized the Neurological Center of Oleksandrivska Clinical Hospital in Kyiv and the Ukrainian Center for Multiple Sclerosis (1992–2002), where he became a Chief Scientific Advisor and Director. He is a full member of the New York Academy of Sciences, the National Geographic Society of the USA, the European Neurological Society, the Board of Scientific and



Practical Society of Neurologists, Psychiatrists, and Narcologists of Ukraine, and a member of the editorial boards of numerous medical journals.

Scientific work

The main research interests of Professor Vynychuk are vascular diseases of the nervous system and demyelinating diseases. He is the author of a fundamentally new scientific field in angioneurology — a systemic approach to cerebrovascular diseases and the concept of the pathogenesis of ischemic stroke, “ischemic hyperemia”.

Stepan Milentiiovych is the author of over 420 scientific works, including 10 textbooks and 13 monographs for medical students. He has 33 patents for inventions.

Unique are the works of Professor Vynychuk. He was the first to describe the main types of systemic-cerebral hemodynamic disorders in the acute period of ischemic stroke and developed a method of treating these patients. He is the first to determine the threshold values for cardiac output reduction in patients with decompensated cerebral hemodynamics. He is the first to develop a patented method for the correction of stress hyperglycemia in the acute period of ischemic stroke. Professor Vynychuk improved the criteria for early diagnosis of multiple sclerosis and developed approaches to its treatment depending on the type of the course, stage, and severity of the disease; described the nature of fatigue in patients with multiple sclerosis, and suggested improving the treatment of this phenomenon.

Original scientific developments of Professor Vynychuk with his PhD students were the first works in this field worldwide. A classification of pathoge-

netic subtypes of transient ischemic attacks, methods of their differential treatment, and a prognostic scale for a stroke prediction in these patients were firstly described, developed, and presented worldwide with his co-author and PhD student Olena Ye. Fartushna, MD, M.Med.D, PhD. The scale for evaluating the severity of neurogenic oropharyngeal dysphagia in the acute period of stroke was firstly created and widely presented with his co-author and PhD student, now Professor Anton O. Volosovets, MD, M.Med.D, PhD, DM. Professor Vynychuk and his PhD student Tatiana A. Dovbonos were the first Ukrainian scientists to describe the types of hemorrhagic transformation of cerebral infarction and suggested a method for its treatment.

The latest works of Professor Vynychuk study the phenomenon of diaschisis after acute stroke. He was the first to describe clinical forms of distant diaschisis: crossed cerebellar diaschisis, crossed cerebellar hemispheric diaschisis, and crossed pontocerebellar diaschisis.

University work

When heading the Department of Neurology at the Bogomolets National Medical University, Dr. Vynychuk continued the highest moral traditions of his predecessors' — Professor Mykhailo Mykytovych Lapinskyi and Academician Borys Mykytovych Mankovskyi, contributing to the clinical and scientific education of medical students, interns, and MD. He led (1986–1992) and supported the work of the neurological students' scientific circle at the Bogomolets National Medical University. Professor Vynychuk mentored many generations of medical doctors and scientists, including five DM professors and nine PhD students. He was a permanent senior lecturer at the Bogomolets National Medical University. His lectures for students and MDs were marked by high scientific and methodological levels.

The contribution of Professor Vynychuk is of great scientific and practical importance in improving the educational work of students of medical schools. He is one of the initiators of using computers for computer-based testing of students' level of knowledge at the Department of Neurology. Under his leadership, the software was created, which gained recognition in medical schools of Ukraine.

Life path

Stepan Vynychuk was born during the Holodomor (a man-made famine in Soviet Ukraine in 1932–1933 that killed millions of people) in 1933 to a large intelligent family of an experienced accountant in Ukrainian village. Vynychuk family survived the terrorist political repression of the Dekulakization, resulting in the deaths of over five million prosperous peasants and their families. The family went through the horrors of World War II that took the lives of Stepan's father and brother. Stepan worked hard as a child and a teenager during World War II, postwar reconstruction, and participated in the restoration of medicine.

Since he is a highly moral, strong-willed, intelligent, deeply sensitive, honest, and hard-working person, Stepan Vynychuk walks every step of his life with dignity, an example of the strength of character, decency, and devotion to his work. Stepan Milentiiovych's life, medical, scientific, and pedagogical successes are closely connected to his constant hard scientific work. Support for him has always been his family — his wife, MD, dermatologist Zoia Ivanivna, his daughter, MD, neurologist Iryna Stepanivna, and his grandson Ivan, a graduate master of the Institute of International Relations of the prestigious Taras Shevchenko National University of Kyiv.

Stepan Milentiiovych continues to engage in scientific activities after retirement in 2011. As the Professor notes himself, something inside “provokes the thought: you have to work and do more”. And this calling does not allow him to calm down and stop. Since being retired, Professor Vynychuk published 6 monographs and over 20 scientific papers in periodicals.

Acknowledge

Medical doctors and scientists such as Professor Vynychuk are the pride of the world of medicine. I am grateful to and proud of my teacher, mentor, talented research supervisor Stepan M. Vynychuk — a creative, hard-working, humane, and ingenious person. I am infinitely grateful for his wise scientific leadership, 18 years of our cooperation, friendship, and support.

***With boundless gratitude and respect,
Olena Ye. Fartushna,
Doctoral Student of Professor Vynychuk*** ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (голове меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIFF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій

проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме

ме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англомовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносков і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується українською та англійською мовами після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристатеїного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригі-

нальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://plagiarisma.net/> (для англомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вівірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або через форму надсилання рукопису

на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua>

(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор

(пункт «Зареєструватися»). ■



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

НЕЙРОКСОН®

NEUROXON®



ЮВЕЛІРНЕ ВІДНОВЛЕННЯ МОЗКУ

- ◆ Збільшує ступінь відновлення пацієнтів після ішемічного інсульту та черепно-мозкової травми^{1,2}
- ◆ Зменшує пізню смертність та інвалідність після інсульту³
- ◆ Сприяє відновленню когнітивних функцій^{4,5}



Міжнародне непатентоване найменування: citicoline.*

Показання:* інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання:*** підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції:*** побічні реакції виникають дуже рідко (<1/10000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової систем: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: озноб, зміни у місці введення. Особливості застосування для ін'єкційних форм: у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньовенного введення 30 крапл./хв. Особливості застосування для пероральних форм: пацієнти зі спадковим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбит. Метилпарагідроксibenзоат і пропілпарагідроксibenзоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (зазвичай сповільненого типу). **Виробники:*** АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139); АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8).

* Наведено для ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, 500 мг/4 мл №10, Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, 1000 мг/4 мл №10, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

1. Davalos, A., Castillo, J., Alvarez-Saben, J., et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke 2002, 33: 2850-7. / Davalos, A.,

Castillo, J., Alvarez-Saben, J., et al. Пероральний цитиколін при гострому ішемічному інсульті: окремий аналіз даних пацієнтів клінічних досліджень. Stroke 2002, 33: 2850-7.

2. Julio J Secades. Citicoline for the Treatment of Head Injury: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. Trauma Treat 2014, 4:1. DOI: 10.4172/2167-1222.1000227. / Julio J Secades. Цитиколін для лікування ЧМТ: систематичний огляд та мета-аналіз контрольованих клінічних випробувань. Trauma Treat 2014, 4:1. DOI: 10.4172/2167-1222.1000227.

3. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev. Neurol. Dis. — 2008. — 5. — 167-177. / Saver J.L. Цитиколін: оновлення про багатообіцяючий та широко доступний засіб для нейропротекції та нейрорепарації // Rev. Neurol. Dis. — 2008. — 5. — 167-177.

4. Fioravanti, M., Yanagi, M. Cytidinediphosphocholine (CDPcholine) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 / Fioravanti, M., Yanagi, M. Цитидинфосфохолін (CDPcholine) для когнітивних та поведінкових порушень, пов'язаних із хронічними церебральними порушеннями у літніх людей. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.

5. Jose Álvarez-Sabin, MD; Gustavo C. Román, MD. Citicoline in Vascular Cognitive Impairment and Vascular Dementia After Stroke. Stroke 2011; 42: S40-S43 / Jose Alvarez-Sabin, MD; Gustavo C. Roman, MD. Цитиколін при судинних когнітивних порушеннях та судинній деменції після інсульту. Stroke 2011; 42: S40-S43.

Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Р.П.: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02 від 09.03.2017 до 09.03.2022 р.; UA/12114/02/01 від 15.02.2017 до 15.02.2022 р.; UA/13305/01/01 необмежений з 10.08.2018 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 05.03.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей

