



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. 61



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 синапсальну 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, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для фізлиць 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



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 1, 2021

Том 17, № 1, 2021



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹


Дименгідрилат + цинаризин



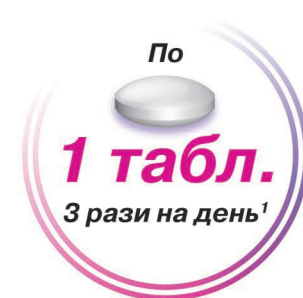
ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴

 Швидка дія^{4,5,*}

 №1 у Німеччині²

 Ефективніший
за бетагістин та
інші препарати⁴

 Добре
переноситься^{3,4}



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® № 707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат № 1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec; 4 (35): 3, 6-8.

5. Scholtz et al., Clin Drug Investig, 2012; 32(6): 387-399.

АРЛЕВЕРТ®. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідрилату 40 мг.

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Противоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми.

Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі та інше. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмБХ & Ко КГ. Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльюрсхайм-на-Майні, Німеччина.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® № 707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ»

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-01-2020_V1_Poster. Затверджено 03.04.2020.



**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, № 1, 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



mif-ua.com



journals.urau.ua



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 17, № 1, 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, російською 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. 11,39.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2021-inj-119.

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)

Фаргушна 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

Сторінка редактора

Звернення проф. С.К. Євтушенка7

Огляд

*Dana Craiu, Leena Haataja, Katalin Hollody,
Pavel Kršek, Lieven Lagae, Volker Mall,
Alasdair P.J. Parker, Maja Steinlin, Dilek Yalnizoglu,
Coriene Catsman-Berrevoets, for the Committee of National
Advisors in Paediatric Neurology in Europe*

Навчання та організація дитячої неврології
в Європі: спеціальний звіт Європейського
товариства дитячих неврологів та Комітету
національних радників9

Пилипенко В.М.

Нейроендокринні порушення
при COVID-19 і постковідному синдромі
й особливості їх лікування препаратами
гамма-аміномасляної кислоти
(огляд літератури і власні дані).....25

Оригінальні дослідження

Фартушна О.Є., Палагута Г.В., Євтушенко С.К.

Неврологічні й нейропсихічні прояви
та ускладнення інфекції SARS-CoV-2:
огляд літератури та презентація клінічного
випадку в раніше здорового дорослого
білого чоловіка36

Філімонов Д.О., Євтушенко І.А.

Поліпшення наслідків ішемічного інсульту
в пацієнтів із високим рівнем
вільного трийодтироніну порівняно
з пацієнтами з гіпо- та еутиреозом42

Editor Page

Appeal of Prof. S.K. Yevtushenko7

Review

*Dana Craiu, Leena Haataja, Katalin Hollody,
Pavel Kršek, Lieven Lagae, Volker Mall,
Alasdair P.J. Parker, Maja Steinlin, Dilek Yalnizoglu,
Coriene Catsman-Berrevoets, for the Committee of National
Advisors in Paediatric Neurology in Europe*

The training and organization of Paediatric
Neurology in Europe: Special report of the
European Paediatric Neurology Society &
Committee of National Advisors.....9

V.M. Pylypenko

Neuroendocrine disorders in COVID-19
and post-COVID syndrome
and their treatment with gamma-aminobutyric
acid containing medications
(literature review and own data).....25

Original Researches

O.Ye. Fartushna, H.V. Palahuta, S.K. Yevtushenko

Neurological and neuropsychiatric
manifestations and complications
of SARS-CoV-2 infection: a narrative review
and a case presentation in a previously healthy
young white adult36

D.O. Filimonov, I.A. Yevtushenko

Improving outcomes after ischemic stroke
in patients with high free triiodothyronine
levels versus hypothyroid
and euthyroid patients42

Онопрієнко О.П.

Сучасні ангіоневрологічні тренди медичної допомоги у випадку мозкового інсульту серед населення, у тому числі що проживає на тимчасово забруднених територіях України, та УЛНА на ЧАЕС: сучасний погляд на проблему й власні дослідження (до 35-ї річниці техногенної аварії на ЧАЕС)50

Практикуючому неврологу

*Robert Teasell, Norhayati Hussein,
Magdalena Mirkowski, Danielle Vanderlaan,
Marcus Saikaley, Mitchell Longval,
Jerome Iruthayarajah*

Довідник клініциста, який проводить реабілітацію після інсульту.
Розділ 4. Реабілітація верхньої кінцівки при геміплегічній формі ураження (<http://www.ebrsr.com>)61

Коваленко О.Є., Притико Н.Г.

Хронічна церебральна венозна дисфункція: погляд на проблему83

*Сайко О., Богдан А.,
Маланкевич Ю.*

Хронічний головний біль як прояв венозного тромбозу дурального синуса91

Пам'ять

Тамара Віталіївна Коноплянко96

Офіційна інформація

XII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації».....97

O.P. Onopriyenko

Current angioneurology trends in medical care for stroke among the population, including those living in temporarily contaminated areas of Ukraine, and participants of elimination of Chernobyl accident consequences: modern view of the problem and own researches (to the 35th anniversary of the man-made disaster at the Chernobyl Nuclear Power Plant).....50

To Practicing Neurologist

*Robert Teasell, Norhayati Hussein,
Magdalena Mirkowski, Danielle Vanderlaan,
Marcus Saikaley, Mitchell Longval,
Jerome Iruthayarajah*

Stroke Rehabilitation
Clinician Handbook.
Section 4. Hemiplegic
upper extremity rehabilitation
(<http://www.ebrsr.com>)61

O.Ye. Kovalenko, N.G. Prityko

Chronic cerebral venous dysfunction:
view of the problem83

*O. Sayko, A. Bohdan,
J. Malankevich*

Chronic headache as a clinical manifestation
of cerebral venous sinus thrombosis.....91

Memory

Tamara Vitaliivna Konoplianko96











Official Information


XII International Medical Forum “Innovations
in Medicine — the Health of the Nation”97



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**

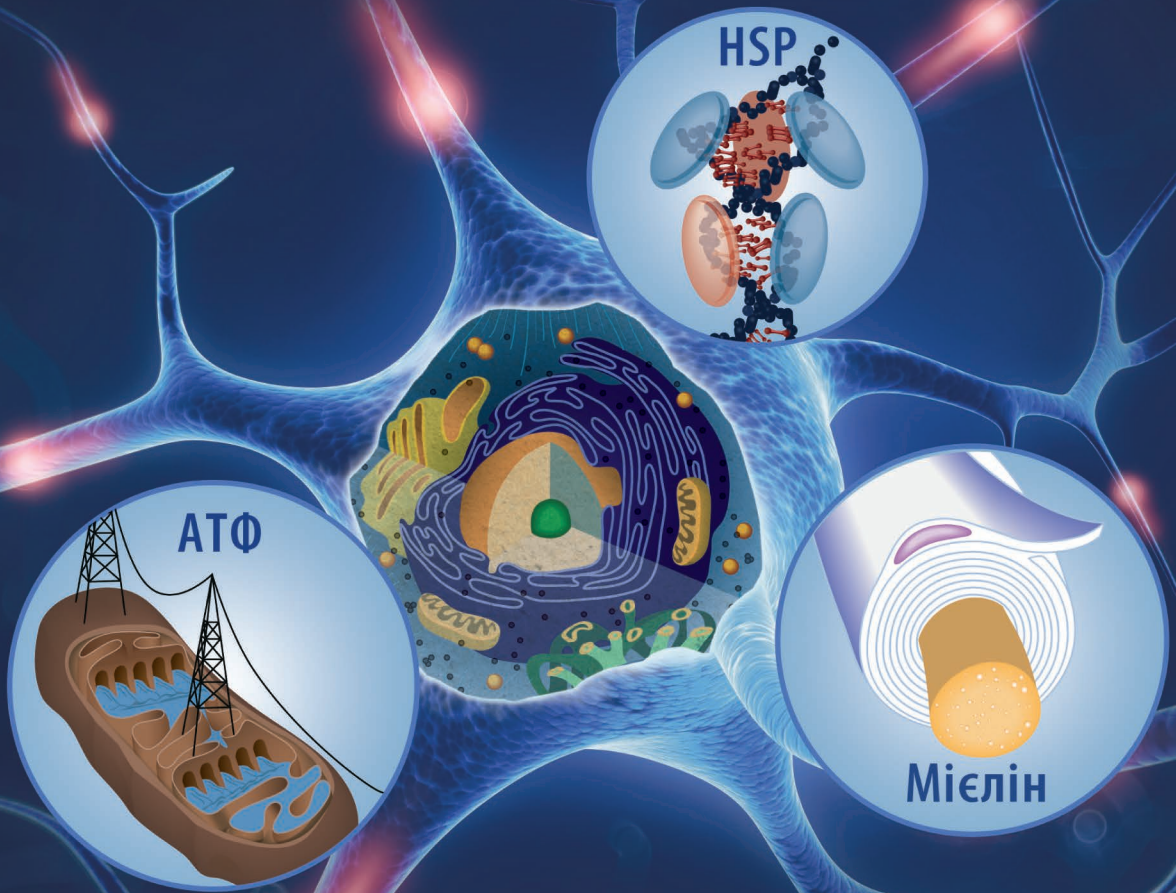
 +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

 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-м'язових 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, демонції 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 алапії 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'язових паралічів. 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.

Протипоказання. 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 рекомендується 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

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.1.2021.226911>

Дорогі колеги!

У руках ви тримаєте перший номер «Міжнародного неврологічного журналу» за 2021 рік (або читаєте його в електронному вигляді).

Кожного члена редколегії вітаю з тим, що журнал пройшов переатестацію в ДАК і на найближчі 5 (!) років входить у Перелік наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук і ступеня доктора філософії (категорія Б). А цю довіру необхідно виправдати. Особливо звертаюся до керівників, співробітники яких працюють над дисертаційними роботами (як з дитячої, так і з дорослої неврології): «Міжнародний неврологічний журнал» приймає на розгляд до публікації роботи претендентів! Прохання до всіх авторів вказувати в надісланих статтях ваш ORCID, а також ID у Scopus. «Міжнародний неврологічний журнал» так само рекомендує (враховуючи прохання іноземних авторів) статті, виконані в рамках дисертаційних робіт, надсилати англійською мовою.

Також хочу акцентувати увагу неврологів на збільшенні числа хворих з остаточно не встановленим діагнозом, що призводить до зростання синдромальних діагнозів. З'явилася добра нагода отримати допомогу досвідчених клініцистів у проведенні скайп-консультацій при постановці



діагнозу. «Міжнародний неврологічний журнал» вітає підвищення кваліфікації колег-неврологів у рамках онлайн-конференцій і консультацій, адже неврологія — це еліта медицини!

Ваш проф. С.К. Євтушенко ■

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

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:



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 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

УДК 616-009-053.2

Dana Craiu^a, Leena Haataja^b, Katalin Hollody^c, Pavel Kršek^d, Lieven Lagae^e, Volker Mall^f,
Alasdair P.J. Parker^g, Maja Steinlin^h, Dilek Yalnizogluⁱ, Coriene Catsman-Berrevoets^j,
for the Committee of National Advisors in Paediatric Neurology in Europe

Навчання та організація дитячої неврології в Європі: спеціальний звіт Європейського товариства дитячих неврологів та Комітету національних радників

Резюме. Актуальність. Дитяча неврологія — це дисципліна, орієнтована на діагностику, комплексне лікування та дослідження захворювань центральної та периферичної нервової системи від початку життя плода до переходу дитини в доросле життя. Європейське товариство дитячих неврологів вперше розробило та опублікувало Європейську програму навчання дитячої неврології (Syllabus) у 2002 році. Це суттєво вплинуло на визнання даної спеціальності Європейською академією педіатрії та Європейською академією неврології, а у 2003 році дитяча неврологія була визнана Радою Європейського Союзу медичних спеціальностей субспеціальністю педіатрії та неврології. У 2004 р. Європейське товариство дитячих неврологів (EPNS) заснувало Комітет національних радників (CNA), до складу якого входять представники національних товариств дитячої неврології. Метою утворення цього комітету є подальше вдосконалення загальноєвропейських стандартів у навчанні та практиці. Консультативна рада з питань навчання EPNS (ТАВ) пропонує конкретні консультації/підтримку національних товариств дитячих неврологів щодо розробки систем навчання та надання допомоги. У 2019 році Рада Європейського товариства дитячих неврологів та Комітет національних радників затвердили другий перегляд навчальної програми з дитячої неврології. Нашою **метою** було надати огляд підготовки спеціалістів із дитячої неврології (дитячих неврологів), відповідних професійних структур та існуючої практики дитячої неврології в Європі (за визначенням Світової організації охорони здоров'я в географічному плані). **Матеріали та методи.** Представники CNA з європейських країн заповнили структуровану онлайн-форму збору даних. Дані включали навчальні маршрути та структуру навчання, епідеміологічні дані, характер професійних товариств, організацію надання неврологічної допомоги дітям, організацію проведення досліджень, наукову діяльність та визнання спеціальності. **Результати.** Були зібрані дані з 43 європейських країн, із яких 38 мають національні товариства дитячих неврологів. У 10 (6 країнах Європейського Союзу (ЄС) та 4 країнах, що не входять до ЄС) дитяча неврологія визнана основною спеціальністю. У 26 країнах дитяча неврологія визнана як субспеціальність педіатрії, неврології або обох цих спеціальностей (15 — ЄС, 11 — поза ЄС). Дитяча неврологія не визнається основною або субспеціальністю в 7 країнах (4 — ЄС та 3 країни, що не входять до ЄС). У 35 країнах дитячі неврологи починають навчання з педіатрії, але в 19 країнах можливе

^aPaediatric Neurology Discipline, Neuroscience Department, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy Bucharest, Alexandru Obregia Hospital, Sos. Berceni 10, Sector 4, Bucharest, Romania

^bHelsinki University Hospital and University of Helsinki, Children's Hospital, Paediatric Neurology, Puistosairaala, 2.krs, Stenbäckinkatu 11, 00029 HUS, Helsinki, Finland

^cDepartment of Paediatrics, University of Pecs, Medical School, Jozsef Attila U.7, H-7623, Pecs, Hungary

^dDepartment of Paediatric Neurology, Motol Epilepsy Center, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, V Úvalu 84, 150 06, Prague 5, Czech Republic

^ePaediatric Neurology Department, University Hospital, KULeuven, Belgium

^fDepartment of Social Paediatrics, Technical University München, Heiglhofstrasse 65, 81377, München, Germany

^gDepartment of Paediatric Neuroscience, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, CB2 0QQ, United Kingdom

^hDivision of Pediatric Neurology, Development and Rehabilitation, Inselspital, University Children's Hospital, Bern, CH-3010, Switzerland

ⁱHacettepe University Faculty of Medicine, Department of Paediatrics, Division of Paediatric Neurology, Ankara, Turkey

^jDept of Paediatric Neurology, Erasmus MC/Sophia Children's Hospital, Dr Molewaterplein 40, 3015, GD, Rotterdam, the Netherlands

або пряме входження в спеціальність, або за бажаним способом навчання з неврології. Навчання з дитячої неврології відрізняється, але в понад 50 % країн включені три основні навчальні модулі, перелічені у 2-й редакції Європейської програми з дитячої неврології за 2019 рік («Дитяча неврологія», «Педіатрія» та «Доросла неврологія»). Багато країн уже адаптували свою навчальну програму до пропозицій, перелічених у Європейській програмі. **Висновки.** Європейським країнам властива різноманітність щодо професійної організації та навчання з дитячої неврології. Європейська програма підготовки дитячих неврологів вплинула на розвиток навчання з цієї спеціальності в усій Європі, незалежно від тривалості навчання або шляху входження в спеціальність (або з педіатрії, або із неврології). Навчальний план забезпечує основу для подальшого розвитку навчання з дитячої неврології, визнання дитячої неврології як (суб)спеціальності в окремих країнах та для вдосконалення надання допомоги дітям із неврологічними розладами в Європі.

Ключові слова: дитяча неврологія; тренінг; організація; навчальний план; програма EPNS з європейської дитячої неврології; спеціальність

Вступ

Нашою метою було надати огляд процесу підготовки спеціалістів з дитячої неврології, відповідних професійних організацій та сучасної практики дитячої неврології в Європі (за визначенням Світової організації охорони здоров'я в географічному плані). Рада Європейського товариства дитячих неврологів (EPNS) та Комітет національних радників EPNS (CNA) створили робочу групу для аналізу поточного стану навчання дитячої неврології та надання неврологічної допомоги дітям в європейських країнах. Передбачається, що ця стаття буде виступати як довідниковий посібник для країн, які створюють, організують або розвивають навчання з дитячої неврології. Ми рекомендуємо її як керівництво для подальшого вдосконалення Європейської навчальної програми (Європейська програма навчання дитячої неврології, розроблена Європейським товариством дитячих неврологів) та для майбутнього формування навчання дитячої неврології на європейському регуляторному рівні.

Визначення дитячої неврології

Дитяча неврологія — це медична дисципліна, присвячена нормальному та порушеному розвитку центральної та периферичної нервової системи від внутрішньоутробного життя до підліткового віку включно. У першу чергу це передбачає діагностику, профілактику та лікування захворювань цих систем та комплексне ведення наслідкової інвалідності. Крім того, дитячі неврологи спеціалізуються на дослідженнях у цій галузі, а також на передачі знань за допомогою освітніх та навчальних програм. Нарешті, етична та соціальна проблематика, пов'язана з неврологічними розладами у дитячого населення, також привертає їх увагу [1].

Історична довідка

Дитяча неврологія практикується як самостійна спеціальність у Європі з 1950-х років. До цього дітьми з неврологічними проблемами опікувались як педіатри, так і неврологи, а в деяких країнах — психіатри. Лікарі з кожної з цих дисциплін зробили великий внесок у розвиток спеціальності. Список важливих початківців дитячої неврології в Європі є довгим, і багато з них були визнані почесними членами EPNS [2].

Існує мало опублікованої інформації про розвиток дитячої неврології в Європі порівняно з історією цієї спеціальності в США [3]. Потреба в дисципліні «Дитяча неврологія» виникла з вимоги до спеціалізованих навичок із ведення здорових та хворих дітей протягом періоду дозрівання нервової системи від народження до старшого підліткового віку [4]. Крім того, зростає кількість дітей із тяжкими неврологічними захворюваннями, які вижили, як наслідок вдосконалення фетальної, неонатальної та дитячої (інтенсивної терапії) медицини. Існує суттєва різниця між фізіологією та патологією нервової системи в дитинстві та дорослому житті, що робить недоречним лікування дітей дорослими неврологами. Таким же чином, як внутрішня медицина для дорослих перетворилася на різні основні спеціальності десятиліття тому, підтвердивши вузький і, отже, економічно ефективний підхід, розвивалась і педіатрія, сприяючи дедалі більш спеціалізованому та більш якісному наданню допомоги дітям. Досягнення діагностики, зокрема нейрогенетики, нейровізуалізації, нейрофізіології та метаболічної медицини поряд із збільшенням терапевтичних можливостей у всіх галузях дитячої неврології означають, що клініцисти, які надають допомогу дітям із неврологічними захворюваннями, потребують спеціального навчання з дисципліни «Дитяча неврологія».

Професійні організації, що представляють дитячу неврологію в Європі

Тридцять вісім європейських країн мають національні товариства дитячих неврологів. У деяких країнах, особливо в тих, де нейропсихіатрія визнана окремою спеціальністю, існують два національних товариства, наприклад в Італії, Грузії та Румунії. Країни з невеликим населенням та малою кількістю практикуючих дитячих неврологів можуть не мати професійного національного товариства (Ісландія, Молдова, Ірландія, Азербайджан та Вірменія).

У Європі існують три міжнародні професійні товариства дитячих неврологів: Європейське товариство дитячих неврологів, La Societe Europeenne de Neurologie Pediatric (SENP) та Gesellschaft fur Neuropediatric (GNP).

SENP була заснована в 1971 р. та представлена членами переважно з Франції, Італії, Португалії, Бельгії,

Швейцарії, Люксембургу та Іспанії. Офіційною мовою товариства є французька. Із моменту заснування товариства проведено 47 щорічних міжнародних академічних конференцій.

GNP було засновано в 1977 році, це товариство об'єднує членів насамперед із Німеччини, Австрії та Швейцарії, офіційна мова німецька.

У 1970 р. на Оксфордському міждисциплінарному засіданні дослідницької групи дитячих неврологів Спільки спастичності, організованому дитячим неврологом із Великої Британії Ронні Маккітом, у якому взяли участь 57 провідних спеціалістів з 19 європейських країн, було засновано Європейську дослідницьку групу з дитячої неврології, що перетворилася в 1980 р. на Європейську федерацію дитячих неврологічних товариств (EFCNS). У її засіданнях, які проводились 1 раз на 2 роки, могла брати участь лише обмежена кількість представників кожного національного товариства — максимум до 60 учасників [5, 6].

Четверте наднаціональне товариство, Східно-середземноморське товариство дитячих неврологів, засноване в 1986 році дитячими неврологами з Туреччини, Ізраїлю та Греції, було приєднане до EFCNS [6]. У 1993 р. на останньому засіданні EFCNS у Берні було вирішено перетворити товариство на відкрите з метою розширення членства в ньому для всіх клініцистів, які практикують дитячу неврологію, та дослідників у цій галузі. Таким чином, EFCNS здійснило перехід до Європейського товариства дитячих неврологів — товариства, заснованого на індивідуальному членстві, з офіційною мовою англійською. Конституція EPNS була зареєстрована в Парижі, Франція. Перший конгрес, що проводиться раз на два роки, був організований в Ейлаті, Ізраїль, у березні 1995 року, і EPNS з нетерпінням чекає свого 14-го конгресу в Глазго в 2021 році. У травні 2020 року в EPNS було понад 1500 членів із 43 європейських країн, а також з Азії, Східного Середземномор'я, Африки, Західно-Тихоокеанського регіону та Америки. EPNS очолює правління (рада), яке обирається членами товариства кожні чотири роки.

Для підтримки тісних зв'язків із національними товариствами правління EPNS створило незалежний Комітет національних радників, який складається з окремих офіційних представників кожного європейського національного товариства дитячих неврологів. Коли в країні існує більше одного дитячого неврологічного товариства, представники цих товариств представляють свої товариства в CNA по черзі. CNA є форумом для обміну інформацією, обговорення та дебатів із приводу питань, що мають відношення до дитячої неврології, і служить незалежною консультативною групою при правлінні EPNS [7].

Європейська навчальна програма з дитячої неврології; навчальний план (Syllabus)

Європейське товариство дитячих неврологів ініціювало розробку європейського навчального плану з дитячої неврології, що детально описує європейську про-

граму навчання дитячої неврології (теоретичні знання та практичні навички, які повинен вивчити/набути стажер, який бажає стати спеціалістом у галузі дитячої неврології). У навчальному плані EPNS наголошується, що навчання повинно включати три магістралі, якими є дитяча неврологія, загальна педіатрія та неврологія дорослих. Перша версія навчального плану була затверджена Європейським товариством дитячих неврологів у листопаді 2002 р. Того року секції педіатрії (EAP) та неврології (EAN) Союзу європейських медичних спеціалістів (UEMS) попередньо затвердили програму, яка набула остаточного визнання повним складом правління UEMS у березні 2003 р. [8].

Метою Європейської програми з дитячої неврології є:

1. Покращення надання допомоги дітям із неврологічними розладами та підтримка тих медичних послуг, які можуть надаватися батькам/вихователям, пов'язаним із ними медичним працівникам та іншим дисциплінам, що займаються питаннями здоров'я та добробуту дітей.
2. Впровадження визначених стандартів знань та вмінь, необхідних для практики дитячої неврології.
3. Забезпечення проведення та заохочення досліджень у галузі дитячої неврології.
4. Гармонізація та допомога в розробці навчальних програм у різних європейських країнах.
5. Підтримка високих стандартів практики дитячої неврології в Європі.

Тобто європейська програма з дитячої неврології повинна бути основою для розвитку навчання цієї дисципліни у країнах, які хочуть надалі розвивати дитячу неврологію в майбутньому.

Європейський план навчання дитячої неврології був переглянутий у 2009 році та ще раз схвалений правлінням UEMS [9]. У 2019 році рада EPNS затвердила 2-й перегляд навчальної програми [10].

Навчальна консультативна рада

У 2004 р. з метою полегшення оцінки національних навчальних програм рада EPNS та CNA домовились про створення Консультативної ради з питань навчання (TAB). До складу TAB увійшли члени CNA, члени правління EPNS, представники Європейської академії дитячої інвалідності та ради EAN. Навчальна консультативна рада пропонує національним товариствам дитячих неврологів можливість здійснити перегляд процесу підготовки спеціалістів, щоб оцінити національну підготовку порівняно з розробленою рекомендованою європейською програмою. Оцінка може бути добровільно ініційована національним товариством дитячих неврологів. Команда TAB оцінює національну програму з дитячої неврології протягом 2–3 днів, відвідавши 2–3 репрезентативні навчальні центри, де представники команди зустрічаються з персоналом та слухачами та обговорюють відповідні питання. Також організуються зустрічі з політичними діячами, такими як декани університету, директори лікарень та представники міністерства охорони здоров'я. Команда TAB спільно з приймаючим національним товариством дитячих

неврологів готує звіт про оцінку, у якому надаються рекомендації щодо навчання та майбутнього розвитку дитячої неврології як спеціальності. На запрошення національних товариств дитячих неврологів були здійснені 13 візитів у 12 країнах. Звіти про відвідування можна знайти на вебсайті EPNS. Вони ілюструють відмінності в організації служб дитячої неврології та вимогах до навчання між європейськими країнами. Вони дають уявлення про конкретні проблеми, із якими стикаються національні товариства дитячих неврологів, окремі спеціалісти дитячі неврологи та слухачі. Також проводились інтерактивні оцінки або оцінки під час національних конференцій товариств дитячих неврологів. Також були підготовлені листи підтримки до національних товариств із метою підтримати позицію спеціальності «дитяча неврологія» для конкретної країни.

Матеріали та методи

Дані були зібрані з 3 джерел:

1. Інтернет-структурована база даних та форма використовувались для збору даних про практику дитячої неврології, організацію та навчання в окремих європейських країнах.
2. Звіти TAB та результати оцінювальних візитів.
3. Пошук літератури для оцінки опублікованих даних про навчання та організацію дитячої неврологічної допомоги.

База даних щодо стану дитячої неврології в Європі

Представникам CNA та членам правління EPNS було запропоновано внести інформацію до онлайн-бази даних. Розділ 1 включає: назви національних товариств, контактні дані (ім'я, адреси електронної пошти президентів, секретарів та представника CNA), деталі вебсайтів будь-яких афілійованих дитячих неврологічних журналів, членство в національному товаристві та членство в EPNS із відповідних країн. Розділ 2 включає: статус спеціальності «дитяча неврологія», тип спеціальності (основна або субспеціальність), рік визнання спеціальності на національному рівні. Розділ 3 включає: інформацію про навчання, включаючи маршрут вступу, навчальні програми/модулі та їх тривалість, тьюторство, екзаменацію та сертифікацію в кінці навчання, академічні посади, дослідження та доступ до фінансування досліджень. Розділ 4 включає: навантаження медичного обслуговування, включаючи дані про демографічну популяцію, вікове визначення дитячого віку, кількість спеціалістів дитячих неврологів, спектр захворювань, що направляються до спеціаліста дитячого невролога, рівні доступної допомоги та характер практики дитячих неврологів.

Звіти про візити навчальної консультативної ради (TAB)

Дані про навчання та організацію дитячої неврологічної допомоги в різних країнах були зібрані у звітах про візити TAB. Представники CNA під-

твердили, що інформація звітів TAB все ще є вірогідною, та внесли відповідні зміни в базу даних. Аналіз бази даних був завершений у листопаді 2019 року.

Пошук літератури щодо підготовки дитячих неврологів

Було проведено пошук літератури щодо навчання дитячої неврології та організації неврологічної допомоги дітям у базі PubMed. Пошуковими термінами були: *педіатрична/дитяча неврологія* або *педіатрична/дитяча неврологія та навчання, навчальна програма*. Для порівняння були відібрані статті, що стосуються різних питань навчання дитячої неврології в Європі та Сполучених Штатах Америки.

Результати

Були отримані відповіді від представників CNA з 43 країн. Між європейськими країнами існують розбіжності в навчанні дитячої неврології та організації неврологічної допомоги дітям (табл. 1). У більшості європейських країн спеціалісти з дитячої неврології спостерігають дітей із початку внутрішньоутробного життя до 18 років. В інших країнах, включаючи Фінляндію, Бельгію та Швейцарію, дітей спостерігають до 16 років, а в Іспанії лише до 14 років. За оцінками, кількість спеціалістів дитячих неврологів, які обслуговують населення, надзвичайно варіювала між різними країнами — від 1/3000 дітей у Грузії до 1/173 000 дітей у Сполученому Королівстві (Великобританія) (табл. 2). Це відображає відмінності ролі спеціаліста дитячого невролога між країнами.

Організація дитячих неврологів в європейських країнах

38 європейських країн мають принаймні одне товариство дитячих неврологів; Вірменія повідомила про неформальний дискусійний клуб, що налічує 15 членів, тоді як Ісландія та Республіка Молдова не мають товариства дитячих неврологів через малу кількість фахівців. Ірландія має неформальну групу дитячих неврологів, яка офіційно є частиною Британської асоціації дитячих неврологів. В Азербайджані фахівці дитячі неврологи є членами Національної асоціації неврологів. В Італії та Румунії (в обох країнах є історія нейропсихіатрії для дітей як спеціальності, ця спеціальність існує досі в Італії) існують два товариства — товариство дитячих неврологів та товариство дитячих неврологів та психіатрів. У Грузії два товариства: 1) Грузинська асоціація дитячої неврології та розладів поведінки, до складу якої входять в основному нейропсихологи та нейропсихіатри; 2) Грузинська асоціація дитячої неврології та нейрохірургії, до складу якої входять дитячі неврологи та нейрохірурги. В Австрії подібна ситуація існувала донедавна, але обидва товариства зараз об'єдналися в Австрійське товариство дитячої неврології.

Таблиця 1. Освіта з дитячої неврології у 43 європейських (за визначенням ВООЗ) країнах

Країна	Визнання дитячої неврології основною спеціальністю (Так/Ні) та рік визнання	Визнання субспеціальністю (Так/Ні) та рік визнання	Прямий вхід в програму навчання з дитячої неврології	Роки в педіатрії (П) + роки в дитячій неврології (ДН) + Доросла неврологія (Н)	Роки в неврології (Н) + роки в дитячій неврології (ДН) + педіатрія (П)	Інші шляхи для навчання	Фінальний екзамен	Доросла неврологія	Переатестація
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Албанія	Ні	Так 1972	Ні	Так (4П + 2ДН)	Ні		Немає даних	Немає даних	Немає даних
Вірменія	Ні	Так 1963	Так	Так (3П + 2ДН)	Так (3Н + 2ДН)		Так	6–12 міс.	5 років
Австрія	Ні	Так 1996	Ні	Так (6П + 3ДН)	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
Азербайджан	Ні	1991–2011, планується відновити	Ні	Ні	Так 4	Індивідуальні курси після резидентури з дорослої неврології	Ні	Так	5 років
Бельгія	Ні	Так 1995	Ні	Так (5П + 2ДН)	Так (5Н + 2ДН)		Ні	Так	Ні
Боснія і Герцеговина	Ні	Так 2008	Ні	Так (5П + 1,5 ДН)			Немає даних	Немає даних	Немає даних
Болгарія	Ні	Так	Так 4ДН	Так (4П + 2ДН)	Так (4Н + 2ДН)		Так	Ні	Так
Хорватія	Ні	Так 2000	Ні	Так (5П + 3ДН) + 0,5Н			Так	6 міс.	Так
Кіпр	Ні	Так 2007	Ні	Так (5П + 3ДН)	Так				
Чехія	Так 2017	Ні	Так (4,5ДН)	Ні	Ні		Так	6 міс.	Ні
Данія	Ні	Ні	Ні	Так (5П + 2,5ДН) + 0,5Н			Ні	6 міс.	Ні
Естонія	Ні	Так 2012	Так 5ДН	Так	Ні		Немає даних	Немає даних	Немає даних
Фінляндія	Так 1978	Ні	Так (4ДН + 1П + 0,25Н)	Ні	Ні		Так	3 міс.	Ні
Франція	Ні	Так	Ні	Так (4П + 1ДН)	Ні		Так	Ні	Ні
Грузія	Так 2011	Ні	Так 3ДН	Так (5П + 3ДН)	Рідко		Так	2 міс.	Так
Німеччина	Ні	Так 2012	Ні	Так (5П + 2ДН) або (5П + 1,5ДН + 0,5Н)	Ні		Так	6 міс.	Ні
Греція	Ні	Ні	Немає формального навчання	Ні	Ні		Ні	6 міс.	Ні
Угорщина	Ні	Так 1984	Ні	Так (5П + 2ДН, включаючи 0,5Н)	Так (5Н + 2ДН, включаючи 0,5 неонатології та педіатрії)		Так	6 міс.	Ні
Ісландія	Ні	Ні	Ні			Навчання за кордоном			
Ірландія	Ні	Так	Ні	Так (5П + 4ДН)	Так (5Н + 4ДН)		Немає даних	Немає даних	Немає даних

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ізраїль	Ні	Так 1995	Ні	Так (5П + 3ДН)	Ні		Немає даних	Немає даних	Немає даних
Італія	Ні	Так 2015	Ні	Так (3П + 2ДН)	Ні	Дитяча неврологія та психіатрія 4 роки (2 психіатрія + 2ДН)	Так	4–6 міс.	Ні
Казахстан	Ні	Так 1991	Ні	Так (0,5Н + 1,5ДН)	Так (0,5П + 1,5ДН)		Ні	4–6 міс.	Ні
Киргизстан	Ні	Так 1992 Н	Ні	Так (1П + 1,5ДН + 0,5Н)	Так (1,5ДН + 0,5Н)		Так	3–6 міс.	Ні
Латвія	Так 2016	Ні	Так (2ДН + 1П + 1Н)	Так (4П + 2ДН + 1Н)			Так	12 міс.	Так 5 років
Литва	Ні	Так	Ні	Так (4П+2ДН)	Ні		Так	1 міс.	Ні
Республіка Молдова	Так 2001	Ні	Так (1Н + 2ДН)	Так	Ні	Після педіатричного факультету	Так	12 міс.	Ні
Нідерланди	Ні	Ні	Ні	Так (4П + 1ДН + 1Н)	Так (4Н + 1ДН + 1П)		Ні	12 міс.	Так 5 років
Норвегія	Ні	Ні	Ні	Так (3П + 2ДН)	Ні		Ні	Опціонально	Ні
Польща	Так 2012	Ні	Так 5ДН	Так (5П + 3ДН)	Так (5Н + 3,5ДН)	5 психіатрія + 4,5ДН	Так	Так	Так
Португалія	Ні	Так	Ні	Так (5П + 2ДН)	Так (5Н + 2ДН)		Немає даних	Немає даних	Немає даних
Румунія	Так 1995	Ні	Так (1,5П + 0,5Н + 3ДН)	Так (5П + 3ДН + 0,5Н)	Так (5Н + 3ДН + 1,5П)	З будь-якої іншої спеціальності — розбіжності з програмою з дитячої неврології мають бути поповнені	Так	6 міс.	Ні
Російська Федерація	Ні	Так 1932	Ні	Ні	Так (6Н + 2ДН)		Немає даних	Немає даних	Немає даних
Сербія	Так 1993	Ні	Так (4ДН)	Ні	Ні		Так	6 міс.	Так
Словаччина	Ні	Так 1964	Так	Так (4П + 3ДН)	Так (5Н + 3Д)				
Словенія	Ні	Так 2010	Ні	Так (4П + 2ДН) + 0,5Н	Так (4Н + 2,5ДН)		Так	6 міс.	Так
Іспанія	Ні	Ні	Ні	Так (4П + 2ДН) + 0,3 — 0,5Н	Так (4Н + 2ДН)		Ні	3 міс.	Ні
Швеція	Ні	Так	Ні	Так (5П + 3ДН)					
Швейцарія	Ні	Так 1970–75	Ні	Так (3П + 2ДН) + 1Н	Ні		Так	12 міс.	Ні
Туреччина	Ні	Так 1973	Ні	Так (4П + 2,5ДН) + 0,5Н	Ні		Так	4–6 міс.	Ні
Україна	Так 1993	Ні	Ні	Так (2П + 0,5ДН)	Так		Так	Ні	Так 5 років
Велика Британія	Ні	Так (> 15 років тому)	Ні	Так (5П + 3ДН) + 0,5Н	Ні		Ні	6 міс.	Ні
Узбекистан	Ні	Так 1992	Ні	Так (6П + 2ДН)	Ні		Так	3–6 міс.	Так 5 років

Примітки: П — загальна педіатрія; ДН — дитяча неврологія; Н — неврологія дорослого віку.

Таблиця 2. Епідеміологічні дані щодо надання неврологічної допомоги дітям у 43 європейських (за визначенням ВООЗ) країнах

Країна	Кількість спеціалістів дитячих неврологів	Розрахункова дитяча популяція	Межі дитячого віку, роки	Розрахункова кількість дитячих неврологів на душу дитячого населення
Албанія	15	979 110	0–18	1/65 000
Вірменія	43	800 000	0–18	1/18 500
Австрія	50	800 000	0–18	1/16 000
Азербайджан	265	2 800 000	0–18	1/10 566
Бельгія	60	2 285 000	0–16	1/38 000
Боснія і Герцоговина	8	700 000	0–18	1/87 500
Болгарія	33	1 100 000	0–18	1/33 000
Хорватія	20	900 000	0–18	1/45 000
Кіпр	4	150 000	0–18	1/37 500
Чехія	200	2 000 000	0–18	1/10 000
Данія	80	1 160 384	0–17	1/14 500
Естонія	15	273 155	0–18	1/18 000
Фінляндія	97	1 000 000	0–16	1/10 000
Франція	250	14 000 000	0–15	1/56 000
Грузія	241	750 000	0–18	1/3 000
Німеччина	780	15 000 000	0–18	1/20 000
Греція	33	1 000 000	0–18	1/30 000
Угорщина	90	1 800 000	0–18	1/20 000
Ісландія	6	80 000	0–18	1/13 000
Ірландія	7	900 000	0–16	1/128 500
Ізраїль	180	2 800 000	0–18	1/15 500
Італія	450	9 000 000	0–18	1/20 000
Казахстан	250	7 000 000	0–18	1/28 000
Киргизстан	65	2 165 000	0–18	1/33 000
Латвія	48	358 762	0–17	1/7 480
Литва	80	541 300	0–18	1/6 766
Молдова	98	707 600	0–18	1/7 220
Нідерланди	85	3 500 000	0–18	1/41 000
Норвегія	60	1 100 000	0–18	1/18 000
Польща	441	7 400 000	0–17	1/17 000
Португалія	59	2 000 000	0–19	1/34 000
Румунія	120	4 500 000	0–18	1/37 500
Росія	3400	> 29 000 000	0–18	1/8 500
Сербія	42	1 300 000	0–18	1/31 000
Словакія	39	900 000	0–18	1/23 000
Словенія	9	400 000	0–18	1/45 000
Іспанія	521	6 500 000	0–14	1/15 000
Швеція	Близько 180	2 200 000	0–18	1/12 000
Швейцарія	77	1 663 752	0–16	1/26 000
Турція	240	24 000 000	0–18	1/100 000
Україна	Близько 700	7 833 460	0–18	1/8 400
Велика Британія	75	13 000 000	0–18	1/173 000
Узбекистан	515	12 000 000	0–18	1/23 000

Таблиця 3. Офіційні шляхи визнання та навчання дитячої неврології як основної, субспеціальності чи другої спеціальності в 43 європейських (за визначенням ВООЗ) країнах

	Офіційний статус дитячої неврології в європейських країнах	Прямий вступ до навчальної програми з дитячої неврології	Входження в спеціальність лише з педіатрії	Входження в спеціальність лише з дорослої неврології	Входження в спеціальність з психіатрії або педіатрії	Входження в спеціальність з педіатрії та/або дорослої неврології
Основна спеціальність	10 країн (6*) Болгарія* Чехія 2017* Фінляндія 1978* Грузія 2011 Латвія 2016* Молдова 2001 Польща 2012* Румунія 1995* Сербія 1993 Україна 1993	10 країн (6*) Болгарія* Чехія 2017* Фінляндія 1978* Грузія 2011 Латвія 2016* Молдова 2001 Польща 2012* Румунія 1995* Сербія 1993 Україна 1993				6 країн (4*), як друга спеціальність після педіатрії або неврології Болгарія* Латвія* Грузія Польща* Румунія* Україна
Субспеціальність	26 країн (15*) Албанія Вірменія Австрія* Бельгія* Боснія і Герцоговина Хорватія* Кіпр* Естонія* Франція* Німеччина* Угорщина* Ірландія* Ізраїль Італія* Казахстан Киргизстан Литва* Португалія* Російська Федерація Словакія* Словенія* Швеція* Швейцарія Турція Велика Британія Узбекистан		15 країн (8*) Албанія Австрія* Боснія і Герцоговина Хорватія* Кіпр* Естонія* Франція* Німеччина* Ізраїль Литва* Швеція* Швейцарія Турція Велика Британія Узбекистан	1 країна Російська Федерація	1 країна(1*) Італія*	9 країн (6*) Вірменія Бельгія* Угорщина* Ірландія* Казахстан Киргизстан Португалія* Словакія* Словенія*
Без формального статусу	7 країн (4*) Азербайджан Данія* Греція* Ісландія Нідерланди* Норвегія Іспанія*	3 країни (2*) Данія* Греція* Норвегія	1 країна Азербайджан		2 країни (2*) Нідерланди* Іспанія*	

Примітка: * — країни, що належать до ЄС.

Визнання спеціальності «дитяча неврологія» в окремих країнах Європи (табл. 3)

Хоча дитяча неврологія була офіційно прийнята на рівні ЄС як субспеціальність педіатрії та неврології у 2002 році, у Європі є сім країн (4 — країни ЄС), де міністерство охорони здоров'я офіційно не визнає дитячу неврологію в переліку (суб)спеціальностей: Азербайджан, Данія, Греція, Ісландія, Нідерланди, Норвегія та Іспанія. Проте в більшості цих країн існують добре організовані дитячі неврологічні відділення, які традиційно є навчальними центрами дитячої неврології та академічними представництвами дитячої неврології. У 10 (6 — ЄС) європейських країнах міністерство охорони здоров'я визнає дитячу неврологію основною спеціальністю, що має такий самий статус, як педіатрія та неврологія: Болгарія, Чехія, Фінляндія, Грузія, Латвія, Республіка Молдова, Польща, Румунія, Сербія та Україна. Інші європейські країни визнають дитячу неврологію як субспеціальність педіатрії, неврології або обох. У Республіці Молдова існує унікальна ситуація, коли навчання дитячої неврології починається відразу після закінчення педіатричного факультету, тому вона вважається основною спеціальністю. Так було і в Азербайджані до 2011 року, після чого навчання дитячої неврології було включено до програми резидентури з неврології.

Сучасне навчання з дитячої неврології в Європі (табл. 1, табл. 3)

Опитування показало, що існують різні шляхи початку навчання дитячої неврології. Деякі європейські країни прийняли концепцію дитячої неврології як основної спеціальності, деякі — як субспеціальності. Існує шість шляхів для оволодіння спеціальністю:

а. У Норвегії, Ісландії та на Кіпрі поки що не існує офіційного навчання дитячої неврології, і спеціалісти дитячі неврологи можуть пройти підготовку за кордоном.

б. У 10 країнах, де дитяча неврологія визнана основною спеціальністю, прямий вхід до програми навчання дитячої неврології є правилом. Тривалість навчання коливається: 2,5 року (Україна), 3 роки (Грузія, Республіка Молдова), 4 роки (Болгарія, Сербія, Латвія), 4,5 року (Чеська Республіка), 5 років (Польща, Румунія) та 6 років (Фінляндія). Навчання включає ротації з дитячої неврології, педіатрії та неврології дорослих різної тривалості (табл. 1). У Болгарії, Грузії, Польщі, Латвії, Україні та Румунії для спеціалізації приймаються педіатри із закінченою освітою і/або спеціалісти-неврологи, для яких дитяча неврологія стає другою спеціальністю після виконання відповідних спеціальних модулів навчання дитячої неврології. Ці додаткові опції навчання тривають 2–4,5 року.

с. Вісімнадцять європейських країн приймають лікарів до навчання дитячої неврології лише після повної сертифікації з педіатрії або після виконання критеріїв основної підготовки з педіатрії з додатковою субспеціалізацією з дитячої неврології: Албанія, Австрія, Боснія і Герцеговина, Хорватія, Данія, Естонія, Франція,

Німеччина, Греція, Ізраїль, Італія, Литва, Норвегія, Швеція, Швейцарія, Туреччина, Узбекистан та Великобританія.

d. Навчання дитячої неврології після повної сертифікації з неврології: Російська Федерація та Азербайджан.

e. У сімнадцяти країнах вступ на навчання з дитячої неврології можливий після повної сертифікації з педіатрії або неврології: Вірменія, Бельгія, Болгарія, Грузія, Угорщина, Ірландія, Казахстан, Киргизстан, Латвія, Нідерланди, Польща, Португалія, Румунія, Словаччина, Словенія, Іспанія та Україна.

f. В Італії навчання дитячої неврології можливе після виконання загальних критеріїв педіатрії з додатковою субспеціалізацією з дитячої неврології. Також вхід до навчання дитячої неврології є можливим із дитячої психіатрії.

Іспит та переатестація в кінці навчання та атестація спеціалістів дитячих неврологів

У багатьох країнах останнім бар'єром для того, щоб стати спеціалістом дитячим неврологом, є усний і/або письмовий іспит. Це не є вимогою у всіх країнах (табл. 1). У деяких країнах необхідна переатестація.

Обговорення

Історія

У Європі дитяча неврологія розвивалася як із неврології, так і з педіатрії, перетворившись на міждисциплінарну спеціальність. Ця історична довідка відображається у вступі до навчання дитячої неврології через базове навчання з неврології та педіатрії в сімнадцяти європейських країнах, за яким слідує конкретні модулі навчання дитячої неврології та ротації з інших спеціальностей. У Російській Федерації та Азербайджані переважний шлях вступу — через неврологію, тоді як у 18 країнах педіатрія є єдиною материнською спеціальністю. У 10 європейських країнах відповідні міністерства охорони здоров'я визнають дитячу неврологію основною спеціальністю. У своїй навчальній програмі всі вони включають не лише ротації в дитячій неврології, але й обов'язкові модулі навчання з педіатрії та неврології дорослих для забезпечення надійних базових знань із цих спеціальностей. Подібний розвиток відбувся у США, де на ранній «піонерській фазі» лікарі, які прийшли як із педіатрії, так і з неврології, зробили великий внесок у дитячу неврологію [11]. У США перші навчальні програми з дитячої неврології були складені неврологічними відділеннями, які готували випускників з неврології з додатковою сертифікацією з дитячої неврології. Згодом педіатри, які мали досвід та були зацікавлені дитячими неврологічними розладами, були допущені до навчання дитячій неврології. Багато педіатрів працювали з дітьми з неврологічними розладами й мали досвід щодо аспектів порушень розвитку/метаболізму в дитячій неврології, але меншу освіту з нейроанатомії, нейропатології та локалізації неврологічних уражень [1]. Цей історичний шлях у кінцевому підсумку перетворився в США на 5-річний гібридний тренінг із

дитячої неврології, що включає педіатричні та неврологічні ротації, після закінчення якого резиденти дитячі неврологи визнаються спеціалістами як у педіатрії, так і в неврології зі «спеціальною кваліфікацією в дитячій неврології» [12].

Навчання дитячої неврології в Європі

Програма навчання була розроблена Європейським товариством дитячих неврологів (EPNS) як посібник для навчання дитячої неврології. Залежно від конкретних факторів у країні та законодавчих вимог відповідних міністерств охорони здоров'я, тривалість навчання дитячих неврологів буде різною, як описано в програмі EPNS. Якого б шляху входження у спеціальність у різних країнах не дотримувались — через педіатрію, через неврологію або через окрему програму навчання дитячої неврології, навчальний план EPNS вимагає, щоб навчання включало три основні модулі, такі як дитяча неврологія, загальна педіатрія та неврологія дорослих. Це забезпечить відповідність слухачів мінімальним критеріям для набуття спеціалізації з дитячої неврології. На додаток до цілеспрямованого навчання з дитячої неврології, протягом якого здобуваються знання з діагностики та ведення немовлят, дітей та підлітків із неврологічними захворюваннями, слід вивчати й інші галузі дитячої неврології, включаючи неврологічні порушення в умовах відділень інтенсивної та неонатальної допомоги, а також базові знання з оцінки та лікування психічних захворювань. Оновлена у 2019 році європейська навчальна програма з дитячої неврології описує підхід до навчання, що базується на більшій компетентності. У навчальній програмі підкреслюється, що всі фахівці дитячі неврологи повинні пройти потужну підготовку із загальної педіатрії, еквівалентну загальному рівню підготовки з педіатрії, визначеному Європейською академією педіатрії (EAP). У навчальній програмі також наголошується, що підготовка з неврології для дорослих є важливою, включаючи знання про структуру та функції центральної та периферичної нервової системи, а також навчання з проведення неврологічного обстеження та топічної діагностики. Програма EPNS рекомендує щонайменше 5, але в ідеалі 6 років навчання, щоб стати спеціалістом у галузі дитячої неврології. Із вдосконаленням медичної допомоги все більше дітей із тяжкими неврологічними розладами переходять для спостереження та надання допомоги в дорослих спеціалістів. Тому необхідними є знання про тривалий догляд дорослих із цими захворюваннями. Дитячі неврологи можуть дізнатись у дорослих неврологів, як прояви захворювань та їх ускладнення змінюються з віком, і ознайомитись із неврологічними захворюваннями, притаманними дорослому віку, певні симптоми яких часто починаються в дитинстві [12, 13]. Фахівці дитячі неврологи відіграють важливу роль у підготовці пацієнтів та їх сімей до переходу в доросле життя та надання медичної допомоги в дорослому віці. Взаєморозуміння та здатність говорити «однією мовою» для спеціалістів із дитячої неврології та дорослих неврологів є життєво важливими [13, 14].

У навчальній програмі EPNS наголошується, що освіта та навчання продовжуються протягом усієї кар'єри спеціаліста дитячого невролога. Нагально рекомендується, щоб національні професійні товариства розробили або продовжили циклічний процес переатестації спеціалістів дитячих неврологів, з оцінкою теоретичних та практичних знань та досвіду. Процедура переатестації з дитячої неврології впроваджена лише в декількох країнах (табл. 1). Європейський іспит із дитячої неврології за участю EPNS поряд із навчальною програмою EPNS може сприяти встановленню стандартів для спеціалізації з дитячої неврології, а також будь-яких процедур переатестації. EPNS розробляє такий іспит.

Загрози для існування дитячої неврології як (суб)спеціальності та для освіти у галузі дитячої неврології

У деяких країнах діти з неврологічними проблемами мають поганий доступ до експертної неврологічної допомоги через обмежену кількість спеціалістів дитячих неврологів. У Великобританії та Ірландії це зумовлене системою, у якій сертифіковані спеціалісти дитячі неврологи в основному працюють консультантами в центрах третинної допомоги та університетських лікарнях четвертого рівня. Більшість дітей із неврологічними розладами знаходяться на лікуванні у педіатрів та спеціалістів, що займаються питаннями неврологічної інвалідності, вторинного рівня, які направляють пацієнтів на консультацію до спеціалістів для діагностики та лікування. Така організація послуг створює ризик того, що лікарі, які бачать дітей із неврологічними захворюваннями на вторинному рівні, можуть мати недостатню підготовку для розпізнавання захворювань, особливо рідкісних неврологічних захворювань, що призводить до затримки звернення до спеціалістів вищого рівня. У багатьох країнах, особливо в тих, де присутня відносно велика кількість спеціалістів-неврологів на одну дитину, значна частина функцій сертифікованого дитячого невролога буде виконуватися у поєднаній спеціальності — неврологія розвитку. Це включатиме всі питання, пов'язані з інтелектуальною недостатністю, руховими дефіцитами та розладами поведінки, особливо там, де існує обмежена кількість дитячих психіатрів. Таким чином, кількість спеціалістів із дитячої неврології у країні відображає не лише кількість дітей із неврологічними розладами, а й характер практики дитячих неврологів. У більшості країн немає алгоритму розрахунку необхідної кількості нових позицій резидентів — дитячих неврологів на рік. Винятком є Фінляндія, де враховується кількість спеціалістів, які виходять на пенсію, чисельність дитячої популяції та те, як лікування дитячих неврологічних захворювань змінюється залежно від віку та новітніх впроваджень. Організація охорони здоров'я в певних країнах створює непотрібні навантаження на неврологічну допомогу дітям. У Румунії система дозволяє сім'ям звертатися за порадою до необмеженої кількості спеціалістів, що призводить до непотрібного використання ресурсів та надмірного тягаря системи

дитячої неврології шляхом подвоєння/потроєння кількості консультацій дитячих неврологів (друга та третя думка).

Нам не вдалося знайти жодної публікації, у якій було б розглянуто питання, чому молоді лікарі обирають спеціальність «дитяча неврологія» та як їх можна заохочувати до цього. Записи до бази даних припускають, що існує занепокоєння щодо набору слухачів за спеціальністю у кількох європейських країнах. Є кілька можливих причин, чому дитяча неврологія не вважається таким привабливим вибором, як інші спеціальності. Тривалий період навчання, низька зарплата в деяких країнах (Грузія, Вірменія) або її відсутність (Іспанія) можуть зменшити привабливість спеціальності. Під час опитування серед резидентів та практикуючих спеціалістів дитячих неврологів у США порівнювали ставлення до вибору та навчання дитячої неврології [15]. Важливою причиною обмежень у наборі слухачів була відсутність або дуже обмежені години дитячої неврології в основній медичній програмі. Додатково виявленою перешкодою була тривалість навчання з дитячої неврології. Це призвело до пропозицій зменшити педіатричну підготовку до одного року, а підготовку дорослих неврологів до 6 місяців, щоб створити більше часу для зосередження уваги на нових та тих, що розвиваються, сферах, таких як нейрогенетика, нейровізуалізація, нейроімунологія, епілептологія та нервово-м'язові розлади [13]. Спільним викликом для розвитку дитячої неврології у країнах із низьким рівнем ресурсів є міграція лікарів, у тому числі спеціалістів дитячих неврологів, до країн із високим рівнем ресурсів [16]. Це означає, що навчання з країн із низькими ресурсами використовується на благо заможніших країн. Якщо лікарі вирішують повернутися у свою країну з держав із добре розвиненими клінічними та навчальними системами, багато з них вирішують працювати в приватному секторі. Це може бути корисним тим, хто може дозволити собі приватне медичне обслуговування, але створює нерівність у медичному обслуговуванні між дітьми з незаможних та заможних верств населення.

Майбутнє дитячої неврології в Європі

Спеціалісти дитячі неврологи продовжують працювати в первинних та вторинних центрах медичної допомоги, дедалі більше в спеціалізованих дитячих неврологічних відділеннях в університетських клініках і розвивають субспеціалізації в рамках цієї дисципліни. По всій Європі існують спеціалісти/центри третинного та четвертинного рівнів у конкретних галузях дитячої неврології (нервово-м'язові розлади, епілепсія, хірургія епілепсії, медицина сну тощо). У цих вузькоспеціалізованих центрах філософія мультидисциплінарного підходу забезпечує надання високоякісної всебічної допомоги, що охоплює всі аспекти захворювання. Що стосується рідкісних захворювань, єдиний центр або навіть країна може бути не в змозі охопити всі аспекти розладу. Для вирішення таких проблем створюються європейські референтні мережі для рідкісних хвороб, вони підтримуються Європейським Союзом. Швидко набли-

жується ера вузьких спеціалізацій, мультидисциплінарного підходу та європейських мереж. Дітям не завжди буде потрібно їздити до європейських центрів для допомоги в діагностиці та лікуванні; мережі працюватимуть спільно, дозволяючи лікарям обговорювати випадки на віртуальних зустрічах та отримувати поради від вузькоспеціалізованих центрів. Суперспеціалізація призвела до занепокоєння тим, що єдиному лікареві буде неможливо надати цілісну допомогу дитині і дитяча неврологія, яка практикувалась у минулому, зникне. Це дійсно може стати реальністю для центрів високого рівня, однак на середньому рівні спеціалісти дитячі неврологи все одно повинні мати широкі знання як з дитячої неврології, так і з психіатрії, як це практикувалося в минулому в деяких країнах. Деякі порушення, наприклад дефіцит уваги з гіперактивністю або без неї або розлади аутистичного спектра, в одних країнах належать до сфери діяльності психіатра, тоді як в інших відповідальними лікарями є дитячі неврологи. Надзвичайно важливо, щоб європейські товариства дитячих неврологів співпрацювали не тільки з іншими спеціалістами з дитячої неврології, а і з іншими клініцистами для вдосконалення мультидисциплінарної допомоги, включаючи: педіатрів, зацікавлених у догляді за дітьми зі складною нейроінвалідністю, нейрофізіологів, дитячих психіатрів, фізіотерапевтів, логопедів, терапевтів сну, неврологів та генетиків. Дитяча неврологія — це спеціальність, яка швидко змінюється. У ХХІ столітті відбувся значний прогрес у наших діагностичних можливостях завдяки сучасній нейровізуалізації, метаболоміці та нейрогенетиці. Розкриваються механізми складних неврологічних порушень та розробляється багато нових методів лікування. Нові технології для дітей із нейроінвалідністю відкриють набагато більше можливостей для покращення якості їх життя. Світанок ери генної терапії означає, що дитячий невролог знаходиться в центрі прийняття рішень щодо трансформаційних методів лікування. Клінічна практика нервово-м'язових захворювань кардинально змінилася за останні 5 років, і подібні зміни, ймовірно, настануть в інших сферах практики дитячої неврології. Ми маємо завдання пояснити студентам-медикам та молодим лікарям те, що ми вже знаємо: допомога дітям із неврологічними розладами є інтелектуально складною, неймовірно різноманітною та емоційно втячною.

Висновки та рекомендації

1. Дитяча неврологія розвинулася як з педіатрії, так і з неврології, і завдяки вимогам до підготовки залишається міждисциплінарною (суб)спеціальністю між цими двома материнськими спеціальностями.
2. У Європі офіційний статус дитячої неврології як (суб)спеціальності все ще відрізняється між країнами, як і тривалість навчання та маршрути до вступу на навчання.
3. Під час візитів Консультативної ради з питань підготовки кадрів (ТАВ) EPNS може надалі допомагати національним товариствам розробляти навчальні програми та допомагати в їх обговоренні з національними міністерствами охорони здоров'я.

4. Багато країн розробили свою навчальну програму з дитячої неврології з урахуванням навчальної програми EPNS, включаючи ротації в педіатрії та неврології для дорослих. Тривалість модулів повинна бути предметом подальшого обговорення.

5. Європейська програма з дитячої неврології повинна бути основою для розвитку навчання спеціальності у країнах, які хочуть і надалі розвивати дитячу неврологію, рекомендуючи мінімум 5, але в ідеалі 6 років навчання, щоб стати спеціалістом дитячим неврологом.

6. Розвиток вузькоспеціалізованих центрів допомоги, наприклад хірургії епілепсії, нервово-м'язових розладів, метаболічної медицини, медицини сну, наголошує на необхідності мультидисциплінарного підходу.

7. Разом із системами, що забезпечують стандартизацію навчання та оцінки компетентностей у Європі, слід розробляти нові стратегії впливу на розвиток спеціальності.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що у них немає відомих конкуруючих фінансових інтересів або особистих стосунків, які могли б вплинути на діяльність, про яку повідомляється в цій роботі.

Список літератури

1. *European PN syllabus; the European PN training programme, 2nd revision. March 9, 2019, approved-by-the-full-EPNS-board-and-CNA-sept-17th-2019.pdf.* <https://www.epns.info/wp-content/uploads/2019/10/Conceptversion-European>
2. <https://www.epns.info/about-epns/honorary-members/>
3. Millichap J.J., Millichap J.G. *Child neurology: past, present and future. Part 1: History. Neurology. 2009. 73. e31-e33.*
4. Lesny I. *History of Paediatric Neurology: a brief review. J. Hist. Neurosci. 1995. 4. 25-26.* <https://doi.org/10.1080/09647049509525623>

5. Brandt S.A. *European study group on child neurology. Neuro-padiatrie. 1970. 2. 235.*

6. Harel S. *Pediatric neurology in Israel. J. Child Neurol. 2000. 10. 688-689.*

7. <https://www.epns.info/cna/>

8. *Newsletter EPNS, Summary of the minutes of the EPNS board meeting October 22, 2003 (reported by M. Kyllerman and C. Kennedy). Eur. J. Paediatr. Neurol. 2004. 08. 117-119.*

9. *EPNS syllabus 2009. 1st revision. http://www.epns.info/documents/Syllabus_1st_2009.pdf*

10. *EPNS syllabus 2019. 2nd revision. https://www.epns.info/education-andtraining/european-syllabus/*

11. Stumpf D. *The founding of pediatric neurology in America. Bull. N. Y. Acad. Med. 1981. 57. 804-816.*

12. Ridel K.R., Gilbert D.L. *Child Neurology: past, present, and future. Part 3: the future. Neurology. 2010. 75. e62-e64.*

13. Ferriero D.M., Pomeroy S.L. *The evolution of child neurology training. Pediatr. Neurol. 2017. 66. 3-4.*

14. Greenwood R.S. *Changing child neurology training: evolution or revolution? J. Child Neurol. 2012. 27. 264-266.*

15. Gilbert D.L., Horn P.S., Kang P.B., Mintz M., Joshii S.M., Ruch-Ross H., Bale J.F. *Child neurology recruitment and Training: views of residents and child neurologists from the 2015 AAP/CNS workforce survey. Pediatr. Neurol. 2017. 66. 89-95.*

16. Lutz W. *Demographic Scenarios for the EU — Migration, Population and Education. In: G. Amran, A. Bélanger, A. Conte, N. Gailey, D. Ghio, E. Grapsa, K. Jensen, E. Loichinger, G. Marois, R. Muttarak, M. Potančoková, P. Abourin, M. Stonawski (eds.), EUR 29739 EN, Publications Office, Luxembourg, 2019. ISBN: 978-92-7603216-8. https://doi.org/10.2760/590301. JRC116398.*

Оригінал статі знаходиться у відкритому доступі, надрукований в *European Journal of Paediatric Neurology. 2020. 28. 6-15.* <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.012> ■

Dana Craiu^a, Leena Haataja^b, Katalin Hollody^c, Pavel Kršek^d, Lieven Lagae^e, Volker Mallf, Alasdair R.J. Parker^g, Maja Steinlin^h, Dilek Yalnizogluⁱ, Coriene Catsman-Berrevoets^j, for the Committee of National Advisors in Paediatric Neurology in Europe
^aPaediatric Neurology Discipline, Neuroscience Department, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy Bucharest, Alexandru Obregia Hospital, Sos. Berceni 10, Sector 4, Bucharest, Romania
^bHelsinki University Hospital and University of Helsinki, Children's Hospital, Paediatric Neurology, Puistosairaala, 2.krs, Stenbäckinkatu 11, 00029 HUS, Helsinki, Finland
^cDepartment of Paediatrics, University of Pecs, Medical School, Jozsef Attila U.7, H-7623, Pecs, Hungary
^dDepartment of Paediatric Neurology, Motol Epilepsy Center, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, V Úvalu 84, 150 06, Prague 5, Czech Republic
^ePaediatric Neurology Department, University Hospital, KULeuven, Belgium
^fDepartment of Social Paediatrics, Technical University München, Heiglhofstrasse 65, 81377, München, Germany
^gDepartment of Paediatric Neuroscience, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, CB2 0QQ, United Kingdom
^hDivision of Pediatric Neurology, Development and Rehabilitation, Inselspital, University Children's Hospital, Bern, CH-3010, Switzerland
ⁱHacettepe University Faculty of Medicine, Department of Paediatrics, Division of Paediatric Neurology, Ankara, Turkey
^jDept of Paediatric Neurology, Erasmus MC/Sophia Children's Hospital, Dr Molewaterplein 40, 3015, GD, Rotterdam, the Netherlands

The training and organization of Paediatric Neurology in Europe: Special report of the European Paediatric Neurology Society & Committee of National Advisors

Abstract. Background. Paediatric Neurology (PN) is a discipline focused on diagnosis, comprehensive management and research into diseases of the central and peripheral nervous system from fetal life to transition into adulthood. The European Paediatric Neurology Society first designed and published the

European PN training programme in the European Paediatric Neurology Syllabus in 2002. This was important in gaining recognition for the sub-specialty from the European Academy of Paediatrics and the European Academy of Neurology and in 2003 PN was recognized as a sub-specialty of paediatrics and

neurology by the Board of the European Union of Medical Specialties. In 2004, the EPNS founded the Committee of National Advisors (CNA) that comprised representatives from national Paediatric Neurology societies, in order to further enhance Europe wide standards in training and practice., The EPNS Training Advisory Board (TAB) offers nation specific advice/support to PN societies on developing training and care systems. In 2019, the 2nd revision of the Paediatric Neurology Syllabus was approved by the EPNS Board and CNA. We aim to give an overview of the training of Paediatric Neurology (PN) specialists (i.e. Paediatric Neurologists), the relevant professional bodies and the current practice of Paediatric Neurology in Europe, as defined geographically by the World Health Organization. **Materials and methods.** A structured online data collection form was completed by CNA representatives from European countries. The data included training routes and structure of training, epidemiological data, nature of professional societies, organization of Paediatric Neurology care, research, academic life and recognition of the specialty. **Results.** Data was collected from 43 European countries of which 38 have a national PN Society. In 10 (6 European Union (EU) and 4 non-EU countries) PN is recognized as a core

specialty. In 26 countries PN is recognized as a sub-specialty of Paediatrics, Neurology or both (15 EU — 11 non-EU). PN is not recognized as a core or sub-specialty in 7 countries (4 EU and 3 non-EU). In 35 countries paediatric neurologists begin their training from Paediatrics, but in 19 countries PN training from Neurology is also possible or the preferred route. Training in PN differs, but in over 50 % of countries the three main training modules named in the 2019 2nd revision of the European PN Syllabus (PN, Paediatrics and adult Neurology) are included. Many countries have already adapted their curriculum to the suggestions in the European PN syllabus. **Conclusions.** There is diversity among European countries in terms of professional organization and PN training. The European PN syllabus has had impact on the development of PN training throughout Europe, independent of duration of training or route from paediatrics or neurology. The syllabus provides a basis for the future development of PN training, the recognition of PN as a (sub) specialty in individual countries and for improving the care of children with neurological disorders in Europe.

Keywords: paediatric neurology; training; organization; curriculum; EPNS European Paediatric Neurology syllabus; specialty

- Dana Craiu^a, Leena Haataja^b, Katalin Hollody^c, Pavel Kršek^d, Lieven Lagae^e, Volker Mallf, Alasdair R.J. Parker^f, Maja Steinlin^g, Dilek Yalnizoglu^h, Coriene Catsman-Berrevoetsⁱ, for the Committee of National Advisors in Paediatric Neurology in Europe
^aPaediatric Neurology Discipline, Neuroscience Department, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy Bucharest, Alexandru Obregia Hospital, Sos. Berceni 10, Sector 4, Bucharest, Romania
^bHelsinki University Hospital and University of Helsinki, Children's Hospital, Paediatric Neurology, Puistosairaala, 2.krs, Stenbäckinkatu 11, 00029 HUS, Helsinki, Finland
^cDepartment of Paediatrics, University of Pecs, Medical School, Jozsef Attila U.7, H-7623, Pecs, Hungary
^dDepartment of Paediatric Neurology, Motol Epilepsy Center, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, V Úvalu 84, 150 06, Prague 5, Czech Republic
^ePaediatric Neurology Department, University Hospital, KULeuven, Belgium
^fDepartment of Social Paediatrics, Technical University München, Heiglhofstrasse 65, 81377, München, Germany
^gDepartment of Paediatric Neuroscience, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, CB2 0QQ, United Kingdom
^hDivision of Pediatric Neurology, Development and Rehabilitation, Inselspital, University Children's Hospital, Bern, CH-3010, Switzerland
ⁱHacettepe University Faculty of Medicine, Department of Paediatrics, Division of Paediatric Neurology, Ankara, Turkey
^jDept of Paediatric Neurology, Erasmus MC/Sophia Children's Hospital, Dr Molewaterplein 40, 3015, GD, Rotterdam, the Netherlands

Обучение и организация детской неврологии в Европе: специальный отчет Европейского общества детских неврологов и Комитета национальных советников

Резюме. Актуальность. Детская неврология — это дисциплина, ориентированная на диагностику, комплексное лечение и исследования заболеваний центральной и периферической нервной системы от начала жизни плода до перехода ребенка во взрослую жизнь. Европейское общество детских неврологов впервые разработало и опубликовало Европейскую программу обучения детской неврологии (Syllabus) в 2002 году. Это существенно повлияло на признание данной специальности Европейской академией педиатрии и Европейской академией неврологии, а в 2003 году детская неврология была признана Советом Европейского Союза медицинскими специальностями субспециальностью педиатрии и неврологии. В 2004 г. Европейское общество детских неврологов (EPNS) учредило Комитет национальных советников (CNA), в состав которого входят представители национальных обществ детской неврологии. Целью создания этого комитета является дальнейшее совершенствование общеевропейских стандартов в обучении и практике. Консультативный совет по вопросам обучения EPNS (TAB) предлагает конкретные консультации/поддержку национальных обществ детских неврологов по

разработке систем обучения и оказания помощи. В 2019 году Совет Европейского общества детских неврологов и Комитет национальных советников утвердили второй пересмотр учебной программы по детской неврологии. Нашей **целью** было предоставить обзор подготовки специалистов по детской неврологии (детских неврологов), соответствующих профессиональных структур и существующей практики детской неврологии в Европе (по определению Всемирной организации здравоохранения в географическом плане). **Материалы и методы.** Представители CNA из европейских стран заполнили структурированную онлайн-форму сбора данных. Данные включали учебные маршруты и структуру обучения, эпидемиологические данные, характер профессиональных обществ, организацию предоставления неврологической помощи детям, организацию проведения исследований, научную деятельность и признание специальности. **Результаты.** Были собраны данные из 43 европейских стран, из которых 38 имеют национальные общества детских неврологов. В 10 (6 стран Европейского союза (ЕС) и 4 страны, не входящие в ЕС) детская неврология признана основной специально-

стью. В 26 странах детская неврология признана субспециальностью педиатрии, неврологии или обеих этих специальностей (15 — ЕС, 11 — вне ЕС). Детская неврология не признается основной или субспециальностью в 7 странах (4 — ЕС и 3 страны, не входящие в ЕС). В 35 странах детские неврологи начинают обучение по педиатрии, но в 19 странах возможно либо прямое вхождение в специальность, либо желательным способом обучения по неврологии. Обучение по детской неврологии отличается, но в более 50 % стран включены три основных учебных модуля, перечисленные во 2-й редакции Европейской программы по детской неврологии за 2019 год («Детская неврология», «Педиатрия» и «Взрослая неврология»). Многие страны уже адаптировали свою учебную программу с предложениями, перечисленными в Европейской программе. **Выводы.**

Европейским странам присуще разнообразие по профессиональной организации и обучению детской неврологии. Европейская программа подготовки детских неврологов повлияла на развитие обучения по этой специальности во всей Европе, независимо от продолжительности обучения или пути вхождения в специальность (или из педиатрии, или из неврологии). Учебный план обеспечивает основу для дальнейшего развития обучения по детской неврологии, признание детской неврологии как (суб)специальности в отдельных странах и для совершенствования оказания помощи детям с неврологическими расстройствами в Европе.

Ключевые слова: детская неврология; тренинг; организация; учебный план; программа EPNS по европейской детской неврологии; специальность



«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.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Гамалате® В₆

Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну



РП № UA/11426/01/01

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС



Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Показання.** Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами: емоційної лабільності; порушення концентрації уваги та пам'яті; депресії та астенії; низької здатності до адаптації. **Побічні реакції.** При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції дози. Не виключена поява алергічних реакцій. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. у-аміномасляна кислота: гостра ниркова недостатність; піридоксину гідрохлорид: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики

ferrer

УДК 616.988-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.1.2021.226913>

Пилипенко В.М.

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

Нейроендокринні порушення при COVID-19 і постковідному синдромі й особливості їх лікування препаратами гамма-аміномасляної кислоти (огляд літератури і власні дані)

Резюме. У статті висвітлені основні патогенетичні механізми розвитку нейроендокринних порушень при COVID-19 і постковідному синдромі. До проявів ураження центральної нервової системи належать скарги на головний біль, часто дуже сильний, підвищену втомлюваність, «мозковий туман» і періодичне короточасне запаморочення, зміни психічного стану й когнітивних функцій. Ураження периферичної нервової системи проявляється аносмією і гіпогевзією, болями в м'язах і суглобах, міофасціальними болями, болями, що схожі на невралгію, гіперестезією шкіри. Спостерігаються порушення ендокринного статусу у вигляді аутоімунного тиреоїдиту з дисфункцією щитоподібної залози, порушення толерантності до вуглеводів або інсулінонезалежного цукрового діабету (2-го типу), дисменореї в жінок та еректильної дисфункції в чоловіків. Патогенетичні зміни персистенції вірусу SARS-CoV-2 викликають стан хронічного стресу з гіпоталамічною дисфункцією. Також виявлені гістологічні зміни у вигляді порушень нейрогліальної взаємодії: з огляду на тісний зв'язок астроцитів і нейронів зміни метаболізму в астроцитах порушують функцію нейронів, що впливає на синаптичну функцію трансмісії гамма-аміномасляної кислоти. Актуальною є оптимізація терапії в пацієнтів з COVID-19, постковідним синдромом з нейроендокринною симптоматикою. Гамалате В₆ — препарат гамма-аміномасляної кислоти, що має найкращі характеристики для таких пацієнтів.

Ключові слова: коронавірусна хвороба; SARS-CoV-2; шипоподібний S-білок; нейтралізуючі антитіла; COVID-19; імунна відповідь

Наприкінці 2019 року людство раптово опинилось віч-на-віч із загрозливою проблемою — новою коронавірусною хворобою (COVID-19), що спричинена коронавірусом-2, пов'язаним з тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS-CoV-2). Цей вірус належить до групи РНК-вірусів грипу. Він має більшу, ніж інші типи вірусу грипу, масу й розміри, дуже швидко поширюється серед людей і спричинив глобальну пандемію.

Репродукція вірусу SARS-CoV-2 відбувається в епітеліальних клітинах слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, тобто в місці його первинного проникнення в організм людини, і супроводжується виникнен-

ням характерних внутрішньоплазматичних включень, що містять рибонуклеїнову кислоту. Уражені клітини в більшості своїй дегенерують і відторгаються. Разом з цим спостерігаються проліферація і метаплазія циліндричного епітелію.

Відомо, що патогенність вірусу SARS-CoV-2 в основному проявляється його нейро- й епітеліотропністю і токсичністю, що призводить до циркуляторних розладів різних органів [6, 12, 13, 17, 20–22, 27, 54, 58]. У першу чергу уражаються головний мозок і легені, що супроводжується судинними стазами, дрібними тромбозами й крововиливами, дистрофічними

змінами клітин, їх дегенерацією і апоптозом [5, 6, 9, 12, 17, 20, 21, 28]. Інтоксикація є типовою клінічною особливістю COVID-19. Основними місцями токсичної дії вірусу SARS-CoV-2 в організмі є нервова система (центральна і вегетативна) і кровоносні судини, що призводить до виникнення різних системних і респіраторних симптомів, зокрема синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) (лихоманка, втома, слабкість, сухий кашель, утруднене дихання, задуха, що іноді можуть бути критичними), спричиняючи тяжку пневмонію й серцево-дихальну недостатність [6, 21, 40, 42, 55, 62].

Останні дані спостережень клініцистів і наукових досліджень свідчать, що вірус SARS-CoV-2 має нейротропні властивості й викликає неврологічні захворювання й ускладнення [6, 20–23, 31, 35, 37, 40, 61, 62]. Усе частіше надходять повідомлення про пацієнтів з COVID-19, у яких розвивається енцефалопатія і симптоми, подібні до синдрому Гієна — Барре.

Вважається, що вірус SARS-CoV-2 проникає в центральну нервову систему (ЦНС) з периферичних нервових закінчень через нервові шляхи. Є дані про наявність генетичного матеріалу SARS-CoV-2 і білків у зразках тканин нервової системи. Це свідчить, що вірус може безпосередньо вторгнутись у нервову систему й пошкодити нервові клітини й волокна. Також вірус викликає перебільшену імунну відповідь, що атакує нервову систему. Така ситуація спостерігається в багатьох пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, у яких розвивається синдром цитокинового шторму, який є станом гіперзапалення й характеризується фульмінантною гіперцитокінемією, що призводить до поліорганної недостатності й становить загрозу для життя людини [5, 6, 36, 58]. Серед цих цитокинів відзначається підвищення рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), і він позитивно корелює з вираженістю симптомів COVID-19. Відомо, що ІЛ-6 є важливим протизапальним медіатором, який потенційно відповідає за активацію імунних клітин мозку й травмування мозкової тканини. Також звертають увагу на правомірну гіпотезу, згідно з якою домен спайкового білка SARS-CoV-2 має високу спорідненість до рецептора ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2). Рецептори АПФ-2 експресуються в ендотелії капілярів включно з мозком, вірус може отримати доступ до нього через гематоенцефалічний бар'єр і пошкодити нервову систему [6, 23, 36, 56].

Повідомлялося, що гліальні клітини й нейрони головного мозку також експресують рецептори АПФ-2, що робить їх потенційною мішенню для вірусу SARS-CoV-2. Оскільки АПФ-2 мають судинозвужувальні властивості й протизапальну дію, то, можливо, їх залучення в мозок при зараженні SARS-CoV-2 призводить до порушення авторегуляції і стрибків артеріального тиску з подальшим розривом артеріальної стінки, що може бути патофізіологічними особливостями внутрішньочерепної кровотечі, яка часто спостерігається при COVID-19 [56]. Однак не рідкість і ішемічний інсульт у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, який можна пояснити дисфункцією ендотелію й підвищенням згор-

тання крові, про що свідчать підвищення концентрації D-димеру і C-реактивного білка і тромбоцитозу у таких пацієнтів. Інша гіпотеза тлумачить, що тяжка гіпоксія, яка виникає внаслідок гострого респіраторного дистрес-синдрому й пневмонії, спричинює набряк мозку та ішемічний інсульт на тлі згущення крові й тромбоцитозу [6, 11, 12, 15, 17].

Отже, є декілька гіпотез щодо того, як саме вірус SARS-CoV-2 впливає на нервову систему. Це може бути пряма інвазія SARS-CoV-2 у нервову систему (центральну й периферичну), що підтверджується наявністю вірусного білка в лікворі деяких пацієнтів з COVID-19 із розвитком енцефаліту. Також шлях інвазії може бути як ретроградним — рух через нюховий нерв, так і гематогенним — завдяки наявності рецепторів АПФ-2 у мозку, що може полегшити інтеграцію вірусу через кровообіг мозку. Інший можливий шлях інвазії вірусу SARS-CoV-2 — через гіперактивацію імунної відповіді на ініціацію гіперзапалення з поліорганною недостатністю, що називається синдромом цитокинового шторму [56]. Однак точний патогенетичний механізм ураження нервової системи й виникнення ускладнень, що впливають на тяжкість перебігу хвороби, з подальшим розвитком постковідного синдрому (ПКС) не до кінця зрозумілий і потребує продовження спостережень і досліджень.

Експертами з COVID-19 відзначається, що як тільки імунна система починає працювати з переважанням, негативні наслідки можуть прогресувати, імунні клітини змушені вторгнутися в мозок, що призводить до автоімунного процесу, додаткового апоптозу й загибелі нейронів зі шкодою для здоров'я людини й розвитком тяжких неврологічних ускладнень, зокрема хвороби Альцгеймера або хвороби Паркінсона, дисемінованого енцефаломієліту, ішемічного інсульту тощо [5, 8–10, 21, 23, 29].

Багато симптомів, що характерні для інфікування вірусом SARS-CoV-2, пов'язані з ураженням нервової системи [5, 6, 8–10, 21, 23, 29, 52, 58–60, 62]. Неврологічні прояви COVID-19 можна умовно розподілити на симптоми ураження ЦНС і симптоми ураження периферичної нервової системи (ПНС). До проявів ураження ЦНС належать скарги на головний біль, часто дуже сильний, підвищену втомлюваність, «мозковий туман» і періодичне короткочасне запаморочення, зміни психічного стану й когнітивних функцій, порушення сну (безсоння вночі й сонливість удень) і дезорієнтацію. Ураження ПНС проявляється аносмією і гіпогевзією, болями в горлі, м'язах і суглобах, міофасціальними болями, гіперестезією шкіри, вираженою слабкістю, а в деяких чоловіків, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, відзначалися болі в яечках і на внутрішніх ділянках стегон. Сильний кашель, що частково викликається сенсорними нервовими клітинами в легенях, також є проявом ураження ПНС. Деякі пацієнти мають серйозні проблеми з болями, що схожі на невротію. У тяжких випадках прояву COVID-19 іноді спостерігались судоми, мляві паразетези, інсульти, енцефаліт, кортикоспінальна слабкість і навіть кома або тяжка депресія із суї-

цидальними спробами. Неврологічні симптоми можуть проявлятися протягом тривалого часу — від декількох тижнів до місяців після зараження [6, 9, 21, 23, 28, 42, 50, 58], причому неврологічні прояви можуть виникати незалежно від ураження дихальної системи [6].

Деякі неврологічні симптоми у хворих на COVID-19 менш серйозні, але здаються більш незрозумілими. Один з них — це «мозковий туман». Навіть після того, як зникають основні симптоми хвороби, пацієнти з COVID-19 можуть скаржитись на втрату пам'яті, періодичну сплутаність свідомості, зниження когнітивних функцій, порушення сну [21, 23, 42, 50]. У багатьох хворих незалежно від тяжкості перебігу хвороби після зникнення усіх проявів коронавірусної хвороби й підтвердження одужання негативними результатами лабораторних досліджень на SARS-CoV-2 протягом кількох місяців зберігаються синдром хронічної втоми й «мозковий туман», який лікарі і науковці описали як постковідний синдром. ПКС — це сукупність симптомів і синдромів, характерних для структурних уражень ЦНС і ПНС. На перший план при ПКС виходять саме ураження ЦНС і гіпоталамо-гіпофізарної системи з порушенням роботи центрів терморегуляції, насичення й голоду, регуляції гомеостазу енергії і глюкози під впливом інсуліну й контрінсулярних гормонів із залученням системи нейропептидних нейронів (НРУ) у дугоподібному ядрі гіпоталамуса. Ці пошкодження головного мозку й порушення нейроендокринної системи безпосередньо пов'язані зі структурними й функціональними пошкодженнями астроцитів з порушенням метаболізму глутаміну й нейротрансмісії гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) — основного нейромедіатора ЦНС. Можливо, у деяких людей, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, відбувається довготривала персистенція вірусу, що не виявляється лабораторно, особливо в тих, які мають супутню хронічну патологію. На тлі довготривалої персистенції вірусу SARS-CoV-2 розвивається стан хронічного стресу з гіпоталамічною дисфункцією (ГД) по осі «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» і «гіпоталамус — гіпофіз — статеві залози» з пригніченням гіпоталамічних стрес-лімітуючих систем [3]. Фактично в пацієнтів із ПКС розвиваються неврологічні форми ГД.

Клінічні прояви ПКС характеризуються синдромом хронічної втоми (стадія виснаження при дистресі: виснаження синтезу гормонів надниркових і статевих залоз, зниження функції щитоподібної залози, міокардит, порушення центру терморегуляції в гіпоталамусі, виснаження ГАМКергічної регуляції) — вираженою слабкістю і втомлюваністю, головними болями, що не відповідають ознакам інтоксикації, фіброміалгіями, субфебрилітетом, який не коригується жарознижувальними й знеболюючими препаратами, часто спостерігаються вестибулярні порушення, запаморочення, симптом «мозкового туману», погіршення пам'яті, порушення когнітивних функцій і сну, задишка, біль у ділянці серця й спини, порушення менструальної функції в жінок, іноді — передчасне переривання ва-

гінності, а також еректильна дисфункція в чоловіків. ПКС також проявляється симптомами тромбоваскуліту (запалення ендотелію дрібних судин, що супроводжується тромбозами й крововиливами, — ДВЗ): біль по ходу судин, пастозність ніг і обличчя, парестезії кінцівок, посттромбофлебітичний синдром. Загалом клінічна картина ПКС нагадує клініку антифосфоліпідного синдрому.

Виявлено, що вірусу SARS-CoV-2 не обов'язково проникати в глибину нейронів, щоб викликати вищезазначені симптоми. У більшості випадків ефекти, пов'язані з больовим синдромом, можуть виникати в результаті атаки на сенсорні нейрони, нерви, які проходять від спинного мозку по всьому тілі людини для передачі інформації із зовнішнього середовища чи про внутрішні процеси в організмі до центральної нервової системи. У подальшому все це впливає на порушення синтезу нейромедіаторів, у першу чергу за рахунок накопичення глутамату й зниження рівня гамма-аміномасляної кислоти, які регулюють роботу нейроендокринної системи, що призводить до гормонального дисбалансу з порушенням переважно вуглеводного обміну й терморегуляції [15, 46, 60]. У свою чергу, саме ця дисфункція нейроендокринної системи впливає на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби та її ускладнень і вираженість ПКС і його специфічних проявів [31, 41, 47, 57].

Відомо, що зараження вірусом сенсорних нейронів може мати довготривалі наслідки, навіть якщо вірус не залишається в клітинах. Не обов'язково, щоб нейрони інфікувалися, оскільки в інфікованих пацієнтів виявляли велику кількість сигнальних молекул імунної системи — цитокінів, які можуть безпосередньо взаємодіяти з рецепторами нейронів і викликати невропатичний біль. Вірусні частини, що взаємодіють з нейронами, можуть призвести до автоімунної атаки на нерви й нервові клітини — розвивається цитокіновий шторм [23, 36].

З'ясувалось, що коронавірус може викликати загрозову загибель нейронів у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 навіть у легкій формі. На матеріалі медичних випадків учені виявили нові наслідки зараження SARS-CoV-2 для мозку, причому як у пацієнтів з тяжкою формою захворювання, так і в безсимптомних хворих. Результати досліджень показали, що вірус сприяє значним змінам у структурі кори головного мозку, в ділянках, які відповідають за пам'ять, увагу й здатність розмовляти. На підставі цього виникло припущення, що COVID-19 може спровокувати розвиток хвороби Альцгеймера або Паркінсона [6, 9, 10, 37].

У результаті наукових і клінічних досліджень з'ясувалось, що в першу чергу коронавірус уражає астроцити, які забезпечують зв'язок між нейронами клітин. У групі обстежених пацієнтів виявили осіб, які вилікувались від COVID-19 понад 2 місяці тому, однак повторно звернулись до медиків зі скаргами на сильний головний біль, сонливість, погіршення пам'яті, запаморочення, судоми. При цьому раніше ці пацієнти ніколи не мали подібних скарг [6]. Клініцисти й науковці під-

креслили, що факт порушень головного мозку в тяжких хворих є прогнозованим, тоді як виникнення дегенеративних захворювань ЦНС у пацієнтів, які перенесли хворобу безсимптомно або в легкій формі й лікувались без госпіталізації, викликає подив.

То що ж саме відбувається з нервовою системою при COVID-19?

Відповідь на це питання допоможе покращити лікування коронавірусної хвороби й запобігти її тяжкому перебігу, розвитку ускладнень і ПКС.

Показово, що понад 30 % пацієнтів з COVID-19, які мають неврологічні і навіть психоневрологічні симптоми [5, 8, 10, 24, 31, 33, 38, 41, 58], у кінцевому підсумку демонструють різного ступеня прояви енцефаліту [51, 52, 54, 59]. Більше ніж у половини цих пацієнтів неврологічні симптоми проявляються навіть через три місяці від початку захворювання, коли вірус більше не виявляється [5, 6, 8, 21–23]. Це свідчить про значне ураження нервової системи.

Вірус SARS-CoV-2 може інфікувати майже третину клітин головного мозку, і більшість них — це астроцити [23]. Однією з найбільш серйозних змін, що викликає інфекція SARS-CoV-2 в астроцитах, є зниження концентрації пірувату й лактату, що необхідні для функціонування циклу Кребса. Припускають, що інфіковані астроцити відволікають піруват на продукцію лактату, оскільки він не змінюється в кондиціонованому середовищі астроцитів, та експортують його для збереження метаболізму нейронів. На підтвердження цієї думки зазначають, що рівні проміжних продуктів метаболізму глутаміну (глутамат і ГАМК) зменшуються в астроцитах, інфікованих SARS-CoV-2. Це дозволяє припустити, що глутаміноліз використовується як альтернативне джерело вуглецю для забезпечення оксидативного метаболізму астроцитів. Важливо відзначити, що астроцит-похідний глутамін необхідний для нейронального синтезу нейротрансмітерів глутамату й ГАМК [6, 7, 16, 17, 57, 62].

Відомо, що астроцити відіграють життєво важливу роль в обміні, «переробці» нейротрансмітерів як вирішальному процесі підтримання синаптичної передачі й збудження нейронів. Це дуже важливо для глутаматергічних синапсів, оскільки правильне поглинання глутамату астроглією запобігає ексайтотоксичності та, як наслідок цього, апоптозу й загибелі нейронів [5–7, 9, 11, 15, 17, 62]. При цьому глутамінсинтетаза перетворює глутамат у глутамін, який потім може бути переданий назад у нейрони, і таким чином глутамат-глутаміновий цикл замикається. Це притаманно й ГАМКергічним синапсам, у яких нейротрансмітер ГАМК поглинається астроцитами й перетворюється спочатку в глутамат, а потім у глутамін [19]. Саме астроцити відповідають за підтримку рівня глутамату в головному мозку. Отже, очікується, з огляду на тісний зв'язок астроцитів і нейронів, що зміни в метаболізмі глутаміну в астроцитах порушуватимуть функцію нейронів, впливаючи на синаптичну функцію і пластичність.

Виявлено, що SARS-CoV-2 спричиняє секреторний фенотип в астроцитах, що призводить до посилення

апоптозу нейронів. Частково загибель нейронів може пояснити зміну товщини кори головного мозку, що була виявлена у хворих на COVID-19, як у госпіталізованих з тяжкою формою, так і в пацієнтів з легкими респіраторними симптомами. Важливо відмітити, що деякі з цих змін товщини кортикального шару корелювали із симптомами тривоги й порушенням когнітивних функцій [6, 8–11, 40, 41].

Описані зміни в астроцитах при інфікуванні SARS-CoV-2 і порушення метаболізму глутаміну в них призводить до порушення синтезу нейромедіаторів у ЦНС і їх взаємодії з нейроендокринною системою. У першу чергу відбувається зниження рівня ГАМК — основного нейромедіатора, що впливає на гомеостаз та ендокринну регуляцію [11, 23, 24, 30, 33, 56]. Виснаження саме ГАМК відбувається унаслідок активації ГАМК-трансамінази, що призводить до надмірного збудження й психоемоційного неспокою з порушенням балансу системи «збудження-гальмування».

Основна фізіологічна роль ГАМК — це забезпечення стабільної рівноваги між збуджуючими й гальмівними системами, нормалізація сну й забезпечення мозку енергією, підтримання його стійкості до гіпоксії й інших шкідливих впливів, у тому числі до дії вірусів та інших стресорів. При зниженні рівня ГАМК порушується рівновага збуджувальних і гальмівних нейронів, що призводить до дисонансу нейротрансмісії, порушення балансу нейроендокринної регуляції і, як наслідок, до ГД. Обмежувати активність стрес-системи, цитокіновий шторм і надмірну збудливу реакцію на центральному й периферичному рівні регуляції здатні стрес-лімітуючі системи. До основних центральних стрес-лімітуючих систем відносять: 1) ГАМКергічну систему (система нейронів, які продукують ГАМК, що чинить гальмівну дію на нейрони головного й спинного й мозку); 2) опіоїдну систему (об'єднує нейрони в гіпоталамусі й секреторні клітини в гіпофізі, що продукують опіоїдні пептиди й чинять гальмівну дію).

При інтеграції вірусу SARS-CoV-2 у ЦНС відбувається збій стрес-лімітуючих систем, перш за все ГАМКергічної системи, і розвиток дистресу, що проявляється у вигляді вегетативного пароксизму з порушенням центра симпатичної і парасимпатичної нервової системи з подальшим порушенням когнітивного й психоемоційного стану, терморегуляції, емоційного контролю, тону судин, і, як наслідок, виникає гормональний дисбаланс з порушенням зворотного зв'язку між центральними й периферичними ендокринними залозами та клітинами-мішенями. Усе це обумовлює маніфестацію ГД з порушенням переважно вуглеводного, електrolітного й енергетичного обміну, що і призводить до нейросудинних порушень і ковідного тромбоваскуліту. Унаслідок хронічного виснаження ГАМК і тромбоваскуліту розвивається ПКС, що проявляється переважно неврологічними симптомами ураження ЦНС і ПНС і клінікою синдрому хронічної втоми з ендокринопатіями [33, 42, 54]. Ендокринопатія включає ознаки порушення вуглеводного обміну, навіть розвитку цукрового

Таблиця 1. Вплив нейромедіатора ГАМК на синтез гормонів гіпоталамуса й гіпофіза

Нейромедіатор	Гіпоталамічні й гіпофізарні гормони				
	КРГ — АКТГ	ГнРГ — ЛГ, ФСГ	Пролактин	СТ-РГ — СТГ	ТРГ — ТТГ
ГАМК	–	+	–	+	–

діабету, дисфункції щитоподібної залози й репродуктивної системи. Адже відомо, що ГАМК опосередковано впливає на транспорт і утилізацію глюкози, дихальну активність тканин і окисне фосфорилування [6, 7, 9–11, 62].

Також при зниженні синтезу ГАМК накопичується глутамат, що сприяє апоптозу клітин з подальшим розвитком аутоімунних процесів, зокрема в щитоподібній і підшлунковій залозі й статевих залозах (рис. 1) [24, 27, 34, 40, 46].

Рандомізованими дослідженнями в різних країнах світу було встановлено, що:

— *ГАМК у ЦНС*: урівноважує процеси збудження й гальмування в головному мозку;

— *ГАМК у гіпоталамусі*: нормалізує добовий ритм гормонів і секрецію пролактину, кортиколіберину, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і, як наслідок, нормалізує синтез андрогенів у надниркових залозах, а також підвищує синтез мелатоніну;

— *ГАМК у підшлунковій залозі*:

- у β -клітинах ГАМК індукує деполяризацію мембрани й посилює секрецію інсуліну;

- в α -клітинах ГАМК індукує мембранну гіперполяризацію та інгібує секрецію глюкагону;

- позитивно впливає на життєздатність і регенерацію β -клітин, що приводить до збільшення їх маси в підшлунковій залозі;

- пригнічує інсулін;

— ГАМК перешкоджає апоптозу клітин ендокринних залоз: β -клітин у підшлунковій залозі, тирцитів щитоподібної залози, репродуктивних клітин статевих залоз;

— ГАМК пригнічує продукцію системних запальних цитокінів (дуже важливо при інвазії вірусу SARS-CoV-2!).

Вплив ГАМК на гіпоталамо-гіпофізарні гормони подано в табл. 1.

З блокуванням синтезу ГАМК тісно пов'язані зміни показників рівня мелатоніну, що супроводжуються певними клінічними проявами ГД, особливо порушеннями вуглеводного обміну, сну, когнітивних і емоційних реакцій у молодих осіб [1, 3–6, 18, 19, 22, 45], а також дисфункцією статевих залоз.

Отже, на тлі низького рівня ГАМК у ЦНС знижуються синтез і секреція мелатоніну і його метаболітів,

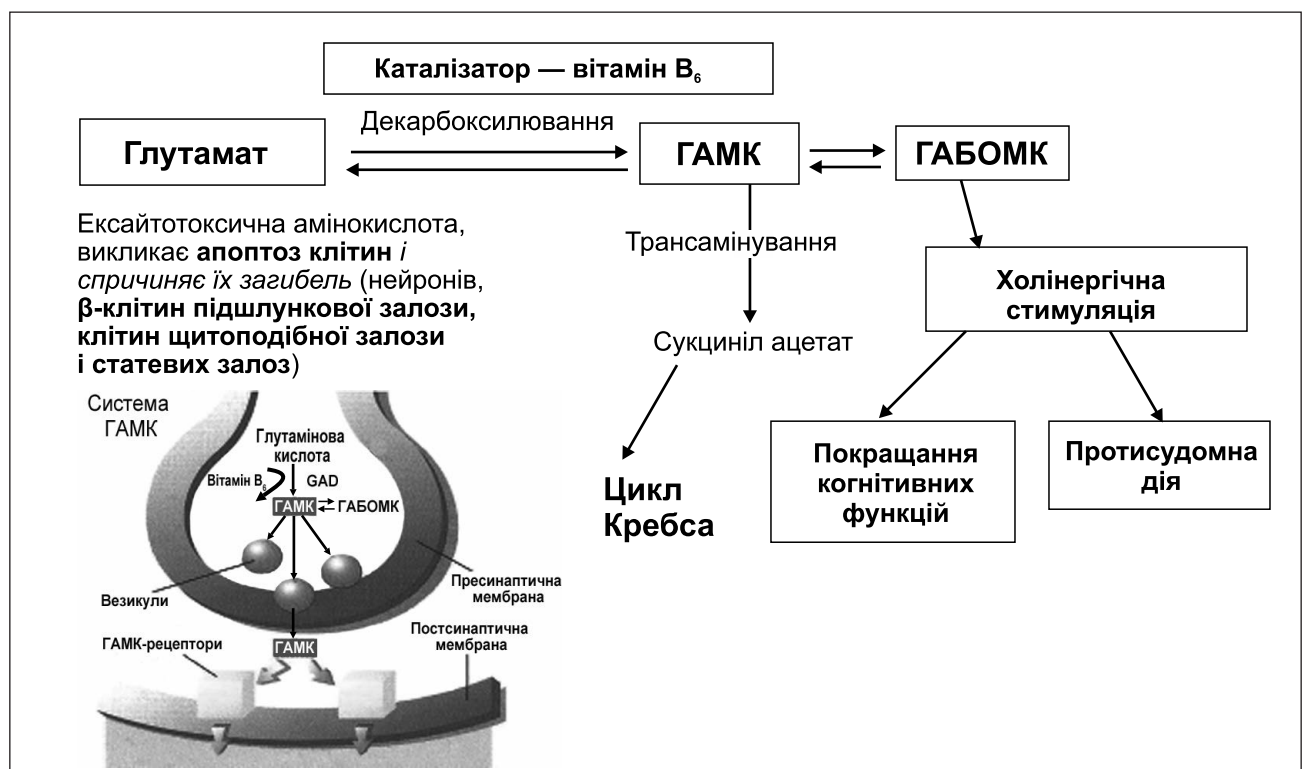


Рисунок 1. Метаболізм ГАМК у ЦНС

Примітка: ГАБОМК — гамма-аміно- β -оксимасляна кислота.

що призводить до депресії й синдрому низького рівня мелатоніну: посилюються негативні наслідки окисних процесів і накопичення вільних радикалів (утворюються при перекисному окисненні ліпідів), що призводить до передчасного старіння; знижується гормональний вплив на тимус, щитоподібну залозу і, відповідно, на імунну систему, що призводить до зниження активності Т-лімфоцитів і фагоцитів (маніфестує інтервенція вірусу SARS-CoV-2); не забезпечується антистресовий ефект у відповідь на дію стресорів — посилюється тривожний стан, негативні емоції; порушується сон і циркадний ритм гормонів; з'являється функціональна диспепсія.

Збалансоване регулювання гомеостазу енергії і глюкози за допомогою інсуліну й контрінсулярних гормонів із залученням системи нейропептидних нейронів у дугоподібному ядрі гіпоталамуса є головним фактором багатьох важливих фізіологічних процесів і нормального функціонування мозку. Однією з головних цілей інсуліну в головному мозку є саме нейропептидні нейрони, які пригнічуються його дією і впливом на них ГАМК. Зокрема, нейрони НPY є критичними контролерами центральної дії інсуліну й апетиту для відстеження енергетичного гомеостазу й регуляції обміну глюкози [32].

Порушення вуглеводного обміну при COVID-19 характеризується низьким рівнем поглинання глюкози периферичними тканинами і клітинами під дією інсуліну, оскільки на тлі гормонального дисбалансу й порушення зворотного зв'язку гормональної регуляції часто розвивається інсулінорезистентність (IP) і, отже, виникає гіперглікемія. Під IP розуміють зниження чутливості або реактивності до метаболічної дії інсуліну [3, 4]. Встановлено, що глікемія ≥ 7 ммоль/л є предиктором негативного прогнозу тяжкого перебігу COVID-19 [15, 32].

Високі концентрації глюкози зменшують розширення судин і збільшують їх проникність при первинних реакціях запалення на тлі COVID-19, можливо, завдяки активації протеїнкінази C, що сприяє розвитку судинної дистонії мозку, тромбоваскуліту, енцефаліту й інсульту.

Гіперглікемія може пригнічувати протівірусну імунну відповідь, збільшуючи тяжкість перебігу вірусної інфекції. Підвищення концентрації глюкози в крові зменшує дегрануляцію нейтрофілів, хемотаксис і фагоцитарну активність, погіршує активацію комплементу й пригнічує проліферативну реакцію лімфоцитів [5, 23, 39, 41, 42]. Гіперглікемія значно знижує активність як нейтрофілів, так і макрофагів, що сприяє інфікуванню людини. Пацієнти з високою концентрацією глюкози, інфіковані SARS-CoV-2, мають низький вміст периферичних CD4, CD8 Т-клітин і високий рівень прозапальних Th17, CD4 Т-клітин, а також підвищений рівень цитокінів. Припускається, що більш тяжкий перебіг захворювання в осіб з інвазією SARS-CoV-2 і супутньою гіперглікемією з найбільшою вірогідністю зумовлений порушенням регульованої імунної відповіді й призводить до тяжкої патології й критичних

ускладнень. Однак, можливо, і пригнічення ГАМК, і, корелятивно, зменшення синтезу мелатоніну теж знижує активність Т-лімфоцитів і фагоцитів, тобто знижує активність Т-клітинного імунітету й стійкість до інвазії вірусу SARS-CoV-2 і його ускладнень, а також знижує протипухлинний захист і стимулює канцерогенез (описані випадки маніфестації онкопроцесів в інфікованих SARS-CoV-2).

Отже, гіперглікемія є важливим предиктором розвитку ускладнень і негативного кінцевого результату перебігу коронавірусної хвороби.

Фактично вірус SARS-CoV-2 є стресором для організму, і у відповідь на його проникнення розвивається стан дистресу [1, 3].

Розрізняють три послідовні стадії розвитку дистресу при маніфестації ГД: 1) стадія тривоги (*шок — протишок*); 2) стадія резистентності; 3) стадія виснаження (*кататоксичний стан*). З наших спостережень: при COVID-19 тристадійна послідовність розвитку ДГ змінюється — стадія резистентності практично відсутня. У пацієнтів ми бачимо стадію тривоги (*шок — протишок*), яка часто перебігає з гіпертензією, гіпертермією, підвищеним тонусом м'язів, підвищенням внутрішньочерепного тиску й сильним головним болем, вестибулярними порушеннями й запамороченням, ознаками цитокінового шторму й тромбоваскуліту, посилюється ліполіз і глюконеогенез, що призводить до гіперглікемії і гіперінсулінемії.

Після першої стадії дистресу й дуже короткочасної стадії резистентності або за її відсутності проявляється стадія виснаження, що характеризується катаболічними процесами й гіподинамією, температура тіла знижується до гіпотермії, розвивається імунодепресія, болі в суглобах (артрити), часто є ознаки автоімунного тиреоїдиту з дисфункцією щитоподібної залози, прогресують астенія і депресія, відзначається патологія шлунково-кишкового тракту, порушення толерантності до вуглеводів або навіть інсулінонезалежний цукровий діабет (2-го типу), дисменорея в жінок та еректильна дисфункція в чоловіків. Тобто ті ознаки, що характерні для ПКС. Оскільки все це відбувається внаслідок зниження синтезу ГАМК і, відповідно, мелатоніну на тлі імунодепресії, зі зниженням активності Т-клітинного імунітету, то прогнозовано можна очікувати в таких пацієнтів в подальшому порушення репродуктивної функції і виникнення онкопроцесів.

Отже, на всіх стадіях розвитку дистресу при ГД відзначається пригнічення синтезу ГАМК, що призводить до дисбалансу нейромедіаторної регуляції синтезу гормонів у гіпоталамусі й порушення системи зворотного зв'язку між гіпоталамо-гіпофізарною системою і периферичними ендокринними залозами й клітинами-мішенями з порушенням рецепторної чутливості до гормонів [1, 3, 45]. Першочергово порушується регуляція в системі «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози».

ГД з порушенням секреції і добового ритму гормонів призводить також і до дисбалансу центрів терморегуляції, сну, насичення й голоду та прогресування ендокринопатії.

кринопатії загалом, що обтяжує перебіг коронавірусної хвороби з розвитком критичних ускладнень [22, 34, 37, 62].

На основі вищезазначеного можна зробити висновок, що клінічні прояви й тяжкість перебігу хвороби на тлі інфікування вірусом SARS-CoV-2 обумовлені виснаженням ГАМК у ЦНС із порушенням метаболізму глутаміну в астроцитах, зниженням синтезу мелатоніну й порушенням регулювання гомеостазу енергії і глюкози за допомогою інсуліну й системи нейронів НPY гіпоталамуса. Це дає патогенетичні підстави для застосування препаратів ГАМК у комплексній терапії COVID-19, щоб запобігти його тяжкому перебігу з розвитком критичних неврологічних ускладнень і летального кінця.

Отже, специфічність ускладнень і наслідків коронавірусної хвороби вимагає пошуку нових додаткових методів лікування й шляхів запобігання розвитку ускладнень нервової, дихальної і серцево-судинної системи й критичного стану при COVID-19 з подальшим розвитком ПКС. Зокрема, розглядається можливість використовувати ліки, що будуть перешкоджати негативному впливу вірусу SARS-CoV-2 на астроцити й порушенням метаболізму глутаміну, а також негативному впливу на синтез мелатоніну й порушенням регулювання гомеостазу енергії і глюкози [2, 6, 11, 32, 50].

Одним з перспективних векторів метаболічного захисту мозку і загалом нервової системи від ішемії і оксидативного стресу на тлі інвазії вірусу SARS-CoV-2 є вплив на системи нейротрансмітерів і нейро модуляторів і забезпечення нормалізації співвідношення процесів збудження й гальмування нейротрансмісії. Як один з основних нейромедіаторів регулювання функцій мозку і гіпоталамо-гіпофізарної системи, ГАМК відіграє головну роль у захисті мозку й нейроендокринної системи при COVID-19. У звіті ВООЗ з наукових досліджень за 2019 рік було зазначено, що ГАМК — новий перспективний терапевтичний засіб для регуляції функції островцевих β -клітин, гомеостазу глюкози й автоімунітету.

На сьогодні є багато фармакологічних препаратів, що містять ГАМК, і їх часто називають ноотропами. Однак з огляду на особливості ушкодження центральної і вегетативної нервової системи із залученням у патологічний процес гіпоталамо-гіпофізарної системи при інфікуванні SARS-CoV-2 одним з перспективніших фармакологічних препаратів у лікуванні нейроендокринних порушень є Гамалате B_6 (Gamalate- B_6 [®], G- B_6).

Гамалате B_6 — це стрес-лімітуючий комплекс з унікальною комбінацією природних метаболітів мозку, що регулюють процеси збудження й знімають стрес, поновлюють структуру і функцію астроцитів, урівноважують процеси збудження-гальмування в ЦНС і безпосередньо чи опосередковано впливають на відновлення дії нейротрансмісії на гіпоталамо-гіпофізарну систему й гомеостаз енергії і глюкози з підвищенням протидії інтервенції SARS-CoV-2 і запобіганням розвитку ускладнень і летального кінця.

Активні компоненти Гамалате B_6 : гамма-аміномасляна кислота, гамма-аміно- β -оксимасляна кислота, магнію глутамат гідробромід і піридоксин (вітамін B_6).

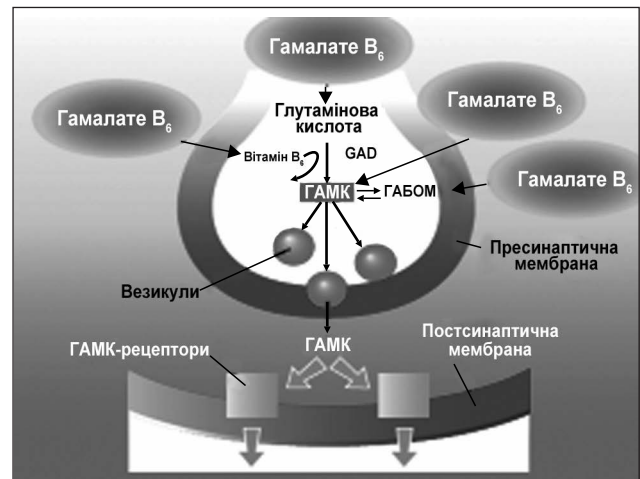


Рисунок 2. Механізми нейрорегуляції Гамалате B_6

Патогенетичну доцільність застосування Гамалате B_6 при інфікуванні SARS-CoV-2 обумовлює досліджена фармакологічна дія препарату:

— *гамма-аміномасляна кислота* швидко поповнює дефіцит ендогенної ГАМК, чим ліквідує тривожність, знімає напругу, покращує когнітивні функції, концентрацію уваги й пам'ять, сприяє позитивній реакції на стресори, пригнічує продукцію системних запальних цитокінів. Також запобігає апоптозу клітин ендокринних залоз (тиреоцитів, β -клітин підшлункової залози, клітин статевих залоз), завдяки чому нормалізує синтез пролактину, кортиколіберину й адренкортикотропного гормону (КРГ-АКТГ), мелатоніну, ЛГ і ФСГ і, відповідно, глюкокортикоїдів і андрогенів надниркових залоз, а також відновлює циркадний ритм гормонів;

— *магнію глутамат гідробромід* (синтез компанії Ferrer) блокує глутаматні рецептори, завдяки чому швидко знімає надмірне збудження й тривогу при неспокій і нервозності, підвищує концентрацію уваги й *гальмує апоптоз* клітин ендокринних залоз (тиреоцитів, β -клітин підшлункової залози, клітин статевих залоз). Нормалізує сон (!) і усуває нейровегетативні й нейроендокринні порушення;

— *вітамін B_6 (піридоксин гідрохлорид)* є *кофактором синтезу ГАМК і нейромедіаторів дофаміну* й серотоніну і таким чином нормалізує синтез пролактину і КРГ-АКТГ; бере участь у синтезі ГАМК з глутамінової кислоти в кількостях, що необхідні в даний час організму, завдяки чому відновлює недостатність ГАМК індивідуально до потреб організму, отже, не виникає її надлишку при довготривалому вживанні препарату. Підвищує енергетичний потенціал нервових клітин, покращує енергообмін нейронів. Підвищує інтелектуальні здібності людини;

— *гамма- β -оксимасляна кислота* — природний метаболіт мозку, активніша за ГАМК у 5–19 разів, має виражену протисудомну дію, покращує когнітивні функції, нормалізує сон і ліквідує недостатність ендогенної ГАМК.

Терапевтична дія Гамалате V_6 пов'язана зі здатністю стимулювати окисно-відновлювальні реакції, що активують метаболічні процеси й підвищують стійкість мозку до гіпоксії [3, 9, 15, 18, 24, 26, 30, 43, 57]. Крім того, Гамалате V_6 має мембраностабілізуючі властивості, завдяки чому регулює синтез фосфоліпідів і білків і проявляє антиоксидантну й антигіпоксичну дію на тканини й клітини організму людини, що має велике значення при інвазії SARS-CoV-2. Комплексний препарат Гамалате V_6 підвищує активність і збалансованість таламокортикальних структур мозку, а також підтримує симпатико-парасимпатичний баланс вегетативної нервової системи.

Препарат Гамалате V_6 у різних клінічних дослідженнях продемонстрував свою ефективність у лікуванні головного болю напруження й фіброміалгій (часто відзначаються в пацієнтів з COVID-19) незалежно від наявності або відсутності тривожного стану або депресії [1, 3, 9]. Крім того, Гамалате V_6 нормалізує метаболізм глутаміну і, отже, структуру і функцію астроцитів і, як наслідок, усуває нейровегетативні й нейроендокринні порушення. Відомо, що Гамалате V_6 приводить і до нормалізації сну. З іншого боку, Гамалате V_6 ліквідує симптоми тривожності й депресії, сприяє послабленню або зникненню головного болю і, отже, відновлює сон.

Оскільки ГАМК корелює із синтезом мелатоніну, застосування Гамалате V_6 опосередковано впливає на нормалізацію сну й усуває нейровегетативні порушення шляхом відновлення концентрації мелатоніну.

Доцільність призначення комплексного препарату Гамалате V_6 пацієнтам з COVID-19 обґрунтована, оскільки майже в усіх цих хворих відзначаються сильні головні болі. Лікуючи пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, незалежно від наявності або відсутності ендокринної патології, ми теж призначали Гамалате V_6 . Препарат приймали в дозі 4–6 таблеток на добу 23 пацієнти з лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19 віком від 16 до 74 років, з яких 5 мали гіпотиреоз, 7 — цукровий діабет 2-го типу і 2 — цукровий діабет 1-го типу, з дисфункцією гіпоталамуса було 8 хворих, у 2 пацієнтів ендокринну патологію не виявили. Безумовно, при такій малій вибірці зарано та й не професійно робити висновки, але в усіх пролікованих нами пацієнтів через 22–38 годин зникав головний біль, а фіброміалгії значно послаблювались через 52–70 годин і остаточно зникали через 90–134 години від початку застосування Гамалате V_6 незалежно від нозологічної форми ендокринної патології. Крім того, усі пацієнти на тлі прийому Гамалате V_6 перехворіли на коронавірусну хворобу в легкій формі без тяжких ускладнень з відносно швидким одужанням. Отже, це спостереження дає надію на подальше більш масове застосування в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, особливо на тлі ендокринної патології, препарату Гамалате V_6 для зменшення кількості випадків тяжкого перебігу COVID-19 з критичними ускладненнями і значного зниження летальності.

Оскільки при інфікуванні SARS-CoV-2 виснажується синтез ГАМК і порушується метаболізм глутаміну, відбувається структурна й функціональна деградація

астроцитів. У подальшому розвивається ГД з порушенням транспорту й утилізації глюкози та виникненням ІР, що призводить до гіперглікемії, цереброваскулярних порушень і лікворно-венозної дисциркуляції. Як наслідок, виникає порушення тону судин з їх звуженням і підвищенням проникності навіть при первинних реакціях запалення й активації протеїнкінази С. Відомо, що, крім нейротропної дії, важливим патогенетичним аспектом дії Гамалате V_6 є покращання мікроциркуляції в головному мозку за рахунок оптимізації пасажу еритроцитів через судини мікроциркуляторного русла й пригнічення агрегації тромбоцитів. Встановлено, що під впливом курсового прийому Гамалате V_6 покращується мозковий кровообіг: підвищується швидкість кровотоку й знижується периферичний опір в екстракраніальних судинах каротидного басейну. Отже, застосування Гамалате V_6 нівелює судинну дистонію мозку й запобігає розвитку тромбоваскуліту та інсульту при COVID-19.

Будь-які гострі вірусні інфекції, зокрема COVID-19, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ГД, гіпотиреоз — це предиктори зниження реологічних показників крові. У таких пацієнтів знижена здатність еритроцитів щодо деформації і підвищена їх в'язкість, що призводить до порушення кровообігу в капілярах і зниження тону судинної стінки, особливо за наявності цитокінового шторму. Аномальні еритроцити відіграють роль тригерів у розвитку ангіопатії при таких патологічних станах. Загалом це призводить до зниження коефіцієнта дифузійної доставки кисню до тканин і клітин.

Клініцистами відзначено посилення позитивного впливу на відновлення гемодинаміки й мікроциркуляції зі зменшенням ризику розвитку тромбоваскуліту, цереброваскулярних порушень, лікворно-венозної дисциркуляції і ПКС при одночасному застосуванні Гамалате V_6 і препаратів гідросміну (наприклад, веносміл). Гідросмін має найбільш високу біодоступність серед усіх біофлавоноїдів. Він посилює деформованість еритроцитів і, отже, змінює розподіл регіонарного кровотоку, покращує мікроциркуляцію, що забезпечує достатню оксигенацію тканин, отже, знижує їх гіпоксію, покращує веномоторний тонус і лімфатичний відтік, що приводить до зменшення набряку периферичних тканин, отже, зменшується пошкодження нервових клітин і волокон.

З огляду на порушення імунітету при зниженні синтезу ГАМК зрозуміло, що застосування G- V_6 дає можливість відновити синтез мелатоніну й опосередковано підвищити активність Т-лімфоцитів і фагоцитів, тобто підвищити активність Т-клітинного імунітету і стійкість до інтервенції вірусу SARS-CoV-2 і його критичних станів, а також підвищити протипухлинний захист і пригнітити канцерогенез.

Гамалате V_6 сприяє синтезу деяких амінокислот (лейцин, аланін, фенілаланін) у синапсах і тим самим відіграє важливу роль у регуляції біосинтезу білка в мозку. Гамалате V_6 є фактором синтезу ендокринної ГАМК і збільшує енергетичний потенціал нервових клітин, що підвищує захисні властивості організму й стійкість до інфікування

SARS-CoV-2, дає можливість протистояти стресу, зняти тривогу й психоемоційне збудження, нормалізувати сон і відновити циркадний ритм гормонів, запобігти розвитку ПКК із подальшими ускладненнями.

Гамалате V_6 практично не має побічних ефектів і добре переноситься пацієнтами, за винятком індивідуального несприйняття препарату або його компонентів.

Висновки

Клінічні прояви й тяжкість перебігу коронавірусної хвороби на тлі інфікування вірусом SARS-CoV-2 обумовлені виснаженням ГАМК у ЦНС із порушенням метаболізму глутаміну в астроцитах і їх структурною і функціональною деградацією, зниженням синтезу мелатоніну й порушенням регулювання гомеостазу енергії і глюкози за допомогою інсуліну й системи нейронів НPY гіпоталамуса, що призводить до нейроендокринної патології і розвитку ПКК. Це дає патогенетичні підстави для застосування препаратів ГАМК, зокрема Гамалате V_6 , у комплексній терапії COVID-19 для запобігання його тяжкому перебігу з розвитком критичних неврологічних ускладнень і летального кінця.

Важливою перспективою захисту мозку і загалом нервової системи від ішемії та оксидатного стресу й метаболічних порушень на тлі інвазії вірусу SARS-CoV-2 є застосування комплексного стрес-лімітуючого препарату з унікальною комбінацією природних метаболітів мозку — Гамалате V_6 .

Позитивні ефекти застосування Гамалате V_6 відкривають додаткові можливості ефективного лікування COVID-19 і запобігання його ускладненням і розвитку ПКК, особливо для пацієнтів з ендокринопатією і з групи ризику інфікування SARS-CoV-2.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Боцюрко В.И. Гипоталамический синдром. 100 избранных лекций по эндокринологии (второй выпуск) / под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. Харьков: С.А.М., 2014. 1000 с. С. 776-781.
2. Боцюрко В.И. Мелатонін — «гормон ночі» і не тільки... Здоров'я України; тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади». 2015, червень. № 2(30). С. 20.
3. Пилипенко В.М. Порушення синтезу гамма-аміномасляної кислоти в етіопатогенезі дисфункції гіпоталамуса в дітей і підлітків і принципи корекції нейромедіаторних порушень. Український журнал дитячої ендокринології. 2017. № 2(22). С. 66-75.
4. Скибчик В.І. Інсулінорезистентність: клінічне значення, методи визначення, підходи до лікування (огляд). Український медичний часопис. 2006. № 6(56). С. 61-68.
5. Hampshire A., Trender W., Hellyer P., Mehta M.A. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N = 84,285 online study. medRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.20.20215863>; this version posted October 21, 2020 preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.

6. Payus A.O., Liew Sat Lin C., Mohd Noh M., Jeffree M.S. et al. SARS-CoV-2 infection of the nervous system: A review of the literature on neurological involvement in novel coronavirus disease (COVID-19). *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2020. Vol. 20. № 3.
7. Bak L.K., Schousboe A., Waagepetersen H.S. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *Journal of Neurochemistry*. 2006. Vol. 98. 641-653.
8. Balli N., Kara E., Demirkan K. The another side of COVID-19 in Alzheimer's disease patients: drug-drug interactions. *Int. J. Clin. Pract.* 2006. 74. e13596.
9. Bélanger M., Allaman I., Magistretti P.J. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell. Metab.* 2011. 14. 724-738.
10. Benaque A., Gurruchaga M.J., Abdelnour C., Hernandez I., Canabate P., Alegret M. et al. Dementia care in times of COVID-19: experience at Fundacio ACE in Barcelona. Spain. *J. Alzheimers Dis.* 2020. 76. 33-40. doi: [10.3233/jad-200547](https://doi.org/10.3233/jad-200547).
11. Bonansco C. et al. Glutamate released spontaneously from astrocytes sets the threshold for synaptic plasticity. *European Journal of Neuroscience*. 2011. Vol. 33. 1483-1492.
12. Borges Do Nascimento I.J., Cacic N., Abdulazeem H.M., Von Groote T.C., Jayarajah U. et al. Novel Coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2020. 9. 941.
13. Brown E. et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. *Schizophr. Res.* 2020. doi: [10.1016/j.schres.2020.05.005](https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.005).
14. Brown R.E. *Neuroendocrinology*. Cambridge University Press, 1994. 548 p.
15. Cai Y., Hu X., Otte E.I., Wang J., An Y., Li Z. et al. Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2020. 28. 1030-1039. doi: [10.1016/j.jagp.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.003).
16. Cho Y.R., Chang H.C. Production of γ -aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2007. 17. 104-109.
17. Chaumont H., San-Galli A., Martino F., Couratier C., Joguet G., Carles M. et al. Mixed central and peripheral nervous system disorders in severe SARS-CoV-2 infection. *J. Neurol.* 2020. doi: [10.1007/s00415-020-09986-y](https://doi.org/10.1007/s00415-020-09986-y) [Epub ahead of print].
18. Dai S.F., Gao F., Zhang W.H., Song S.X., Xu X.L., Zhou G.H. Effects of dietary glutamine and gamma-aminobutyric acid on performance, carcass characteristics and serum parameters in broilers under circular heat stress. *Anim. Feed Sci Technol.* 2011. 168. 51-60.
19. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol. Rev.* 2018. 98. 477-504. doi: [10.1152/physrev.00039.2016](https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016).
20. Dinakaran D., Manjunatha N., Naveen Kumar C., Suresh B.M. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: a selective review. *Asian J. Psychiatr.* 2020. 53. 102188. doi: [10.1016/j.ajp.2020.102188](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102188).
21. Ellul M.A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020. doi: [10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
22. Ellul M. et al. Defining causality in COVID-19 and neurological disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2020. doi: [10.1136/jnnp-2020-323667](https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323667).

23. Crunfli F., Carregari V.C., Yasuda C.L. et al. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. *medRxiv*. 13 Oct 2020.
24. Goddard A.W. Cortical and subcortical gamma amino acid butyric acid deficits in anxiety and stress disorders: Clinical implications. *World J. Psychiatry*. 2016 Mar 22. 6(1). P. 43-53.
25. Haoyue Y., Rong X., Song L., Huahua Y., Pengcheng L. γ -Aminobutyric acid ameliorates fluoride-induced hypothyroidism in male Kunming mice. *Life Sci*. 2016. 146. 1-7.
26. Yang H., Xing R., Liu S., Yu H., Li P. Analysis of the protective effects of γ -aminobutyric acid during fluoride-induced hypothyroidism in male Kunming mice. *Pharmaceutical Biology*. 2019. Vol. 57. № 1. 29-37. <https://doi.org/10.1080/13880209.2018.1563621>.
27. Helms J. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Engl. J. Med*. 2020. 382. 2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
28. 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. *Alzheimers Res. Ther*. 2020. 12. 69.
29. Hwang J.M., Kim J.H., Park J.S., Chang M.C., Park D. Neurological diseases as mortality predictive factors for patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Neurol. Sci*. 2020. 41. 2317-2324. doi: 10.1007/s10072-020-04541-z.
30. Inoue K., Shirai T., Ochiai H., Kasao M., Hayakawa K., Kimura M., Sansawa H. Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing gamma-aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives. *Euro J. Clin. Nutr*. 2003. 57. 490-495.
31. Jacob F. et al. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells and Brain Organoids Reveal SARS-CoV-2 Neurotropism Predominates in Choroid Plexus Epithelium. doi: 10.1101/2020.07.28.225151.
32. Lee N.J., Herzog H. Coordinated regulation of energy and glucose homeostasis by insulin and the NPY system. <https://doi.org/10.1111/jne.12925>.
33. Lu Y. et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients — An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*. 2020. 25. 100484.
34. Mao L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020. 77. 683-690.
35. Mao X.-Y., Jin W.-L. The COVID-19 Pandemic: Consideration for Brain Infection. *Neuroscience*. 2020. 437. 130-131.
36. Mehta P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. 395. 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
37. Matschke J. et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.
38. Nigro E., Polito R., Alfieri A. et al. Molecular mechanisms involved in the positive effects of physical activity on coping with COVID-19. *European Journal of Applied Physiology*. 2020. Vol. 120. № 12. P. 2569-2582.
39. Ersilia N., Perrotta F., Polito R., D'Agnano V., Scialò F., Bianco A., Daniele A. Metabolic Perturbations and Severe COVID-19 Disease: Implication of Molecular Pathways. *International Journal of Endocrinology*. 2020. Vol. 2020.
40. Pinzon R.T., Wijaya V.O., Buana R.B., Al Jody A., Nunsio P.N. Neurologic characteristics in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol*. 2020. 11. 565. doi: 10.3389/fneur.2020.00565.
41. Rogers J.P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020. 7. 611-627.
42. Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit. Care*. 2019. 23. 352. doi: 10.1186/s13054-019-2626-z.
43. Secades J.J. Гамалате В₆ — обзор ГАМКергического продукта. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. Т. 16. № 5. С. 114-120.
44. Alonso-Lana S., Marquié M., Ruiz A., Mercè Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals with Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2020 Oct 26. 12. 588872.
45. Guftar Sh.M. Hypothalamic dysfunction (hypothalamic syndromes). *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. 2011. P. 233-239.
46. Nepton S., Hongmin Q., Aleksic M. et al. GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes. *Proc. Natl Acad. Sci U.S.A*. 2011 Jul 12. 108(28). P. 11692-11697.
47. Song E. et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.25.169946.
48. Toscano G. et al. Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med*. 2020. 382. 2574-2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
49. Trindade P. et al. Short and long TNF-alpha exposure recapitulates canonical astrogliosis events in human-induced pluripotent stem cells-derived astrocytes. *Glia*. 2020. 68. 1396-1409.
50. Tsai S.T., Lu M.K., San S., Tsai C.H. The neurologic manifestations of Coronavirus disease 2019 pandemic: a systemic review. *Front. Neurol*. 2020. 11. 498. doi: 10.3389/fneur.2020.00498.
51. Turner D.A., Adamson D.C. Neuronal-astrocyte metabolic interactions: understanding the transition into abnormal astrocytoma metabolism. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2011. 70. 167-176.
52. Varatharaj A. et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
53. Walls A.B. et al. Knockout of GAD65 has major impact on synaptic GABA synthesized from astrocyte-derived glutamine. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2011. 31. 494-503.
54. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report-190. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6.
55. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
56. Xia H., Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J. Neurochem*. 2008. 107. 1482-1494. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05723.x.
57. Xie Z., Xia S., Le G.W. Gamma-aminobutyric acid improves oxidative stress and function of the thyroid in high-fat diet fed mice. *J. Funct. Foods*. 2014. 80. 76-86.

58. Yuan B., Li W., Liu H., Cai X., Song S., Zhao J. Correlation between immune response and self-reported depression during convalescence from COVID-19. *Brain Behav. Immun.* 2020. 88. 39-43. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.062.

59. Zanin L. et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir. (Wien).* 2020. 162. 149-494. doi: 10.1007/s00701-020-04374-x.

60. Zeng Q., Cui Y.S., Zhang L. Studies of fluoride on the thyroid cell apoptosis and mechanism. *Chinese J. Preventive Med.* 2012. 46. 233-236.

61. Zhang J., Lu H., Zeng H., Zhang S., Du Q., Jiang T. et al. The differential psychological distress of populations affected by the

COVID-19 pandemic. *Brain Behav. Immun.* 2020. 87. 49-50. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.031.

62. Zubair A.S., Mcalpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D.E., Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the Coronaviruses in the age of Coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol.* 2020. 77. 1018-1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.

Отримано/Received 09.02.2021

Рецензовано/Revised 22.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.03.2021 ■

V.M. Pylypenko

Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Neuroendocrine disorders in COVID-19 and post-COVID syndrome and their treatment with gamma-aminobutyric acid containing medications (literature review and own data)

Abstract. The paper describes the basic pathogenic mechanisms of neuroendocrine disorders development in COVID-19 and post-COVID syndrome. The lesions of the central nervous system included complaints about headache, often very intensive, undue fatiguability, "intellectual fog", periodic faintness, changes in mental state and cognitive functions. The lesions of the peripheral nervous system manifest themselves in anosmia and hypogeusia, pain in muscles and cartilages, myofascial pain, pain similar to a neurologic one, skin hyperesthesia. The impaired endocrine status manifested itself in autoimmune thyroiditis with thyroid pathology, impaired tolerance to carbohydrates and insulin-dependent diabetes mellitus (type 2), dysmenorrhea in females, and erectile dysfunction in

males. The pathogenic changes of SARS-CoV-2 virus persistence cause chronic stress with hypothalamic dysfunction. Also, histological changes such as neuroglial imbalance were detected: regarding the close relationship of astrocytes and neurons, the metabolism imbalance in astrocytes results in neuron dysfunction that impacts the synaptic function of gamma-aminobutyric acid transmission. The optimization of the treatment of patients with COVID-19, post-COVID syndrome with neuroendocrine symptoms is of great relevance. Gamalate B_6 is a gamma-aminobutyric acid containing medication with the best characteristics for these patients.

Keywords: coronavirus disease; SARS-COV-2; spike S-protein; neutralizing antibodies; COVID-19; immune response

Пилипенко В.Н.

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Нейроэндокринные нарушения при COVID-19 и постковидном синдроме и особенности их лечения препаратами гамма-аминомасляной кислоты (обзор литературы и собственные данные)

Резюме. В статье освещены основные патогенетические механизмы развития нейроэндокринных нарушений при COVID-19 и постковидном синдроме. К проявлениям поражения центральной нервной системы относятся жалобы на головную боль, часто очень сильную, повышенную утомляемость, «мозговой туман» и периодическое кратковременное головокружение, изменения психического состояния и когнитивных функций. Поражение периферической нервной системы проявляется anosmией и гипогевзией, болями в мышцах и суставах, миофасциальными болями, болями, похожими на невралгии, гиперестезией кожи. Наблюдаются нарушения эндокринного статуса в виде аутоиммунного тиреоидита с дисфункцией щитовидной железы, нарушения толерантности к углеводам или инсулиннезависимого сахарного диабета (2-го типа), дисменореи у женщин и эректильной дисфунк-

ции у мужчин. Патогенетические изменения персистенции вируса SARS-CoV-2 вызывают состояние хронического стресса с гипоталамической дисфункцией. Также выявлены гистологические изменения в виде нарушений нейроглиальных взаимодействий: с учетом тесной связи астроцитов и нейронов изменения метаболизма в астроцитах нарушают функцию нейронов, влияют на синаптическую функцию трансмиссии гамма-аминомасляной кислоты. Актуальна оптимизация терапии у пациентов с COVID-19, постковидным синдромом с нейроэндокринной симптоматикой. Гамалате B_6 — препарат гамма-аминомасляной кислоты, имеющий лучшие характеристики для таких пациентов.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь; SARS-CoV-2; шиповидный S-белок; нейтрализующие антитела; COVID-19; иммунный ответ

UDC 616.832.522

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.1.2021.226914>O.Ye. Fartushna¹, H.V. Palahuta², S.K. Yevtushenko³¹Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine²Uzhhorod National University, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine³Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Neurological and neuropsychiatric manifestations and complications of SARS-CoV-2 infection: a narrative review and a case presentation in a previously healthy young white adult

Abstract. Background. As the second wave of COVID-19 occurred, it has become clear that a novel coronavirus (SARS-CoV-2), which has consequently sparked a global pandemic, was evolved into wide-ranging multi-organ disease. However, neurological features of COVID-19 infection, especially in young previously healthy adults, have not been widely reported. We aimed to provide a narrative review of the neurological and neuropsychiatric manifestations and complications of SARS-CoV-2, supported with a clinical case presentation. **Materials and methods.** A comprehensive electronic literature search was performed on Scopus, PubMed, Embase, Cochrane database, World Health Organization database, Ovid, and Google Scholar in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis guidelines to identify the articles that discussed the neurological and neuropsychiatric presentations of SARS-CoV-2/COVID-19. The neurological manifestations and complications of COVID-19 are illustrated with the clinical case presentation in a previously healthy white young adult. **Results and conclusions.** Neurological and neuropsychiatric manifestations and complications of SARS-CoV-2 infection range from mild symptoms, such as headache, to catastrophic symptoms, including but not limited to delirium, manic episodes, schizophrenia, stroke, acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy, transverse myelitis, encephalitis, meningitis, and Guillain-Barré syndrome. We provided a narrative review of the neurological and neuropsychiatric manifestations and complications of SARS-CoV-2 infection, illustrated with the clinical case presentation in a previously healthy white young adult.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; acute myelitis; neurological presentations; neuropsychiatric presentations; complications; case report; review

Introduction

The morbidity and mortality of the global community due to the outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by a highly transmittable viral infection, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is increasing dramatically. On March 11, 2020, the World Health Organization characterized COVID-19 as a pandemic, pointing to over 3 million cases and 207,973 deaths in 213 countries and territories [1]. As of January 6,

2021, the COVID-19 pandemic has resulted in more than 87.6 million confirmed cases worldwide and over 1.9 million deaths [2]. It is the largest and most severe pandemic since the 1918 influenza pandemic [3].

The COVID-19 pandemic has not only become the greatest public health crisis of 2020 but has also caused the largest global recession in history, with more than a third of the global population at the time being placed on lockdown [4]. Lockdown froze the economies with unprecedented

force and speed. Worldwide, 660 million workers lost their jobs, 38 million have filed for unemployment insurance during the pandemic. A record 3.28 million Americans applied for unemployment benefits, the highest number ever recorded [5].

The primary manifestations of COVID-19 are respiratory. However, it has become clear that SARS-CoV-2 can affect multiple parts of the body, including the nervous system. Despite that, neurological features of COVID-19 infection, especially in young previously healthy patients, have not been widely reported and fully investigated.

The purpose of the study: to provide a comprehensive narrative review of the neurological and neuropsychiatric manifestations and complications of SARS-CoV-2 infection, illustrated with the clinical case presentation of neurological features of COVID-19 infection in a previously healthy young white adult.

Materials and methods

A comprehensive electronic literature search was accomplished on *Scopus*, *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* database, World Health Organization database, *Ovid*, and *Google Scholar* in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis guidelines to identify the articles that discussed the neurological and neuropsychiatric presentations, manifestations, and complications of SARS-CoV-2/COVID-19. The applicable articles are cited and referenced. No limit placed on publication time or the language of the article.

Studies were included if they have reported specific outcomes on any aspects of neurological symptoms in relation to COVID-19; the main exclusion criteria were commentary, editorials, narrative reviews with no reports on case outcomes or treatment method. Articles, reported non-specific neurological symptoms in COVID-19 patients, such as dizziness, headache, fatigue, and myalgia, which are all likely to be caused by the systemic condition, as well as those that were reporting worsening neurological symptoms, such as impaired consciousness that could be fully accounted for by sedation during ventilation, were also excluded. All the relevant articles were identified and screened by two authors (O. Fartushna and H. Palahuta), and disagreements

were resolved by consensus and involvement of senior author (S. Yevtushenko); the results are summarized narratively.

We provided a complex clinical, neurological, laboratory, and instrumental analysis of manifestations and complications of SARS-CoV-2 infection in a previously healthy young white adult, admitted to the Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, the city of Uzhhorod, Ukraine.

Results and discussion

The clinical spectrum of the SARS-CoV-2 infection appears to be wide, including asymptomatic infection, mild upper respiratory tract illness, and severe viral pneumonia with respiratory failure, and death [6, 7]. Furthermore, various complications beyond the respiratory system, such as acute myocardial injury, acute kidney injury, gastrointestinal, liver, heart, skin injuries, neurological, and neuropsychiatric presentations have been reported [8–16]. The involvement of the nervous system in COVID-19 patients may be related to poor prognosis and disease worsening.

We analyzed, systemized, and summarized all relevant specific neurological and neuropsychiatric presentations, manifestations, and complications of SARS-CoV-2 infection that are reported in medical articles as of January 7, 2021 (Table 1).

The neurological and neuropsychiatric manifestations, presentations, and complications of SARS-CoV-2 infection include a wide range of symptoms and diseases from mild to severe. Articles, reported non-specific neurological symptoms in COVID-19 patients, such as dizziness, headache, fatigue, and myalgia, which are all likely to be caused by the systemic condition, as well as those reported worsening neurological symptoms, such as impaired consciousness that could be fully accounted for by sedation during ventilation, were excluded and are not analyzed in this article.

Neurological presentations of SARS-CoV-2

In COVID-19, both central and peripheral nervous systems can be affected. Reports are emerging of neurological presentations of SARS-CoV-2, which range from mild symptoms, such as headache, to catastrophic symptoms, including but not limited to stroke, acute hemorrhagic nec-

Table 1. Neurological and Neuropsychiatric presentations of SARS-CoV-2 infection

Neurological involvement		Neuropsychiatric involvement
Central nervous system	Peripheral nervous system	
Dizziness	Hypogeusia	Delirium
Headache	Hyposmia	Agitation
Acute cerebrovascular disease	Neuralgia	Confusion
Impaired consciousness	Guillain-Barré syndrome	Anxiety
Transverse myelitis	Skeletal muscle injury	Depression
Acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy		Post-traumatic stress disorder
Encephalopathy		Behavioral disturbances
Encephalitis		Acute psychosis
Epilepsy		Manic disorders
Ataxia		Paranoia
Ischemic stroke		Bipolar disorder
Hemorrhagic stroke		Schizophrenia
Ataxia		
Gait disturbances		

rotizing encephalopathy, delirium, transverse myelitis, encephalitis/meningitis, and Guillain-Barré syndrome [17–20]. Moreover, in some cases, the neurological manifestations can precede typical respiratory presentation like fever and cough. It was suggested that SARS-CoV-2 can cause neural damage because of direct viral invasion, through hypoxic and immune-mediated pathways, and cytokine storm [3, 6].

Central nervous system presentations of SARS-CoV-2

The central nervous system manifestations and complications of COVID-19 include, but are not limited to headache, dizziness, epilepsy, ataxia, meningitis, encephalitis, acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy, acute demyelinating encephalomyelitis, impaired consciousness, and stroke [19–21].

In some studies, encephalopathy is reported in 40 % of COVID-19 patients [18]. The acute cerebrovascular diseases are also emerging as an important manifestation of COVID-19, with cohort studies reporting stroke in 2–6 % of patients hospitalized with COVID-19 [3]. Several reports of acute myelitis associated with COVID-19 infection have been published in the literature, in which COVID-19 is associated with the onset of acute myelitis as a neurological complication [22–27].

Peripheral nervous system and muscle disease presentations of SARS-CoV-2

Reported peripheral nervous system manifestations and complications of COVID-19 include skeletal damage, anosmia, chemosensory dysfunction, and Guillain-Barré syndrome.

In a recent multi-center European study of 417 COVID-19 patients, 85.6 % of patients were diagnosed with olfactory dysfunction and 88.8 % of patients reported gustatory disorders. Around 72.6 % of patients recovered their olfactory functions within the first 8 days [28]. It is believed that anosmia and dysgeusia occurred since the SARS-CoV-2 virus can directly enter the nervous system via the olfactory tract or bloodstream at a pro-inflammatory stage of the disease [6, 18, 29].

Few cases of COVID-19 associated with Guillain-Barré syndrome, as well as polyneuropathy and Miller Fisher syndrome have been reported [30, 31]. Muscle injury and rhabdomyolysis due to COVID-19 have also been reported [32].

Neuropsychiatric presentations of SARS-CoV-2

Patients with SARS-CoV-2 show higher manifestations of depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder symptoms when compared with non-COVID controls [33]. Delirium, encephalopathy, and acute behavioral changes are common neuropsychiatric signs of COVID-19. Recently, a case report showed that manic-like symptoms might be a delayed response to SARS-CoV-2 in patients with no history of psychiatric illness [34].

Neuropsychiatric presentations of COVID-19 are directly related to an increase in peripheral immunological markers, the severity of infection, and the case fatality rate. Unmitigated neuroinflammation has been noted to underlie not only the severe respiratory complications of the disease

but is also present in a range of neuropsychiatric illnesses [35, 36].

Health care providers should be aware that, apart from respiratory symptoms, neurological and psychiatric symptoms can manifest in patients with COVID-19. It has been also suggested that the long-term effect of the neuroinvasive nature of COVID-19 may increase the risk of neurodegenerative disease, like multiple sclerosis, chronic encephalopathies, neuromuscular disorders, neuropathies, demyelinating and degenerative conditions occurring a long time after the initial presentation, as it was reported to be after the SARS and MERS outbreaks [37, 38].

Clinical case presentation

Neurological manifestations of SARS-CoV-2

A previously healthy young white man presented to his primary care physician complaining of fatigue, mild headache, moderate low back pain, sub-febrile temperature, loss of taste (dysgeusia) and smell (anosmia) for the past few days. He stated that symptoms occurred gradually. The patient is a student in his middle twenties. He stated that he is living with his family and was in close contact with his family and friends. Suspecting COVID-19, the primary care physician performed an X-ray of the chest that showed no pathology. The patient was recommended to self-quarantine for 14 days, rest and stay hydrated, monitor the symptoms carefully, and if symptoms get worse, call the health care provider immediately. The symptoms disappeared spontaneously in 14 days.

Neurological complications of SARS-CoV-2

On the 20th day from the time of loss of smell and taste, the patient developed weakness in his legs and began to experience difficulty urinating. Over the next 7 days, sub-febrile condition and pain in the lumbar and thoracic spine were noted. This was accompanied by progressive weakness of the lower extremities, difficulty walking, and constipation. The patient applied to the emergency department of the Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine.

On physical examination, he is a muscular, thickset normosthenic individual with a healthy appearance and no fever. His heart rate was 65/min, respiratory rate was 16/min, and blood pressure was 120/75 mm Hg in both arms. Lung auscultation reveals no pathology. Cardiac auscultation detects no rubs or murmurs. He was not taking any medications prior to admission. Clinical neurological examination revealed decreased muscle strength and tone, hyporeflexia, decreased proprioception of the lower extremities, and paresthesia on both sides from the Th9 level. No pathological reflexes were found. The patient was hospitalized for further examination and treatment.

His general blood tests as well as renal and liver function laboratory results were normal. MRI of the spine showed a segment of increased T2 signal in the center of the spinal cord at the Th11–Th12 level. MRI of the brain and orbits revealed no abnormalities. Cerebrospinal fluid showed increased protein levels and lymphocytic pleocytosis. A serologic blood test for SARS-CoV-2 showed recent infection

(presence of SARS-CoV-2/IgG as determined by internal immunofluorescence antibody testing). Antibodies to anti-myelin-associated glycoprotein IgM and IgG to optic neuromyelitis were negative in serum.

Corticosteroid treatment led to full recovery within a week of hospitalization. The patient was discharged home. One-month follow-up revealed no symptoms of recurrence or any pathology.

Conclusions

Notwithstanding, the COVID-19 primarily affects the respiratory and cardiovascular systems, neurological involvements are not uncommon and can result in serious complications if not detected and managed early. Neurological presentations of SARS-CoV-2 infection in some cases precede the respiratory symptoms or may be the only symptoms in COVID-19 patients. Neurological and neuropsychiatric manifestations and complications of SARS-CoV-2 infection range from mild symptoms, such as headache, to catastrophic symptoms, including stroke, acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy, encephalopathy, delirium, severe agitation, manic episodes, schizophrenia, transverse myelitis, encephalitis/meningitis, and Guillain-Barré syndrome.

We present a narrative review of the neurological manifestations and complications of COVID-19, accompanied by a clinical case report, to raise awareness about possible neurological diseases, resulting from this novel SARS-CoV-2 infection.

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.

Author contributions: Olena Ye. Fartushna — article concept and design, data acquisition, interpretation of data, literature search and overview, drafting the article, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Hanna V. Palahuta — study concept and design, data acquisition, interpretation of the data, literature search and overview, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Stanislav K. Yevtushenko — study concept and design, interpretation of the data, literature overview, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

References

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. Accessed at www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
2. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Accessed at <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020. 19 (9). 767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
4. Yousfi N., Bragazzi N.L., Briki W., Zmijewski P., Chamari K. The COVID-19 pandemic: how to maintain a healthy immune system during the lockdown — a multidisciplinary approach with special

focus on athletes. *Biol. Sport.* 2020. 37 (3). 211-216. doi: 10.5114/biolsport.2020.95125.

5. Rothwell J. The effects of COVID-19 on international labor markets: An update. *Middle Class Memos (May 2020)*. Accessed: www.brookings.edu/research/the-effects-of-covid-19-on-international-labor-markets-anupdate.

6. Wu Y., Xu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020. 87. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.

7. Phua J., Weng L., Ling L. et al. Asian Critical Care Clinical Trials Group. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir. Med.* 2020. 8 (5). 506-517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.

8. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. 395. 1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

9. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

10. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020. 141. 1648-55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.

11. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020. 69. 1002-9. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.

12. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. 27. e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

13. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020. 8. 475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

14. 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. doi: 10.1136/bmj.m606.

15. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. 395. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

16. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020. 368. m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.

17. Koralnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann. Neurol.* 2020. 88. 1-11. doi: 10.1002/ana.25807.

18. 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.

19. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. 94. 55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.

20. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020 Aug. 296 (2). E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
21. Wong P.F., Craik S., Newman P., Makan A., Srinivasan K., Crawford E., Dev D., Moudgil H., Ahmad N. Lessons of the month 1: a case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. *Clin. Med*. 2020. 20 (3). 293-294.
22. Zhao K., Huang J., Dai D. et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.16.20035105.
23. Sarma D., Bilello L.A. A Case Report of Acute Transverse Myelitis Following Novel Coronavirus Infection. *Clin. Pract. Cases Emerg. Med*. 2020. 4 (3). 321-323. doi: 10.5811/cpcem.2020.5.47937.
24. Munz M., Wessendorf S., Koretsis G. et al. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *J. Neurol*. 2020. 267 (8). 2196-2197. doi: 10.1007/s00415-020-09934-w.
25. Chow C.C.N., Magnussen J., Ip J., Su Y. Acute transverse myelitis in COVID-19 infection. *BMJ Case Rep*. 2020. 13 (8). e236720. Published 2020 Aug 11. doi: 10.1136/bcr-2020-236720.
26. Valiuddin H., Skwirsk B., Paz-Arabo P. Acute transverse myelitis associated with SARS-CoV-2: A Case-Report. *Brain Behav. Immun. Health*. 2020. 5. 100091. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100091.
27. Palahuta H.V., Yevtushenko S.K. A case of acute myelitis as a neurological complication of COVID-19. *International Neurological Journal*. 2020. 7 (16). 32-35. (in Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0713.16.7.2020.218244.
28. Lechien J.R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2020. 1. 11-22.
29. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J. Neurol Sci*. 2020. 413. 116832. doi: 10.1016/j.jns.2020.116832.
30. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020 May. 19 (5). 383-384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
31. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S., San Pedro-Murillo E., Bermejo-Guerrero L., Gordo-Mañás R., de Aragón-Gómez F., Benito-León J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020 Aug 4. 95 (5). e601-e605. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619.
32. Meegada S., Muppidi V., Wilkinson D.C. 3rd, Siddamreddy S., Katta S.K. Coronavirus Disease 2019-Induced Rhabdomyolysis. *Cureus*. 2020. 12 (8). e10123. doi: 10.7759/cureus.10123.
33. Guo Q., Zheng Y., Shi J. et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study. *Brain Behav. Immun*. 2020. 88. 17-27. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.038.
34. Lu S., Wei N., Jiang J. et al. First report of manic-like symptoms in a COVID-19 patient with no previous history of a psychiatric disorder. *J. Affect. Disord*. 2020. 277. 337-340. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.031.
35. Banerjee D., Viswanath B. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and possible pathogenic mechanisms: Insights from other coronaviruses. *Asian J. Psychiatr*. 2020. 54. 102350. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102350.
36. Fartushna O.Ye., Vynchuk S.M. *Tranzitoryni ishemichni ataky [Transient Ischemic Attacks]*. Kyiv: PH "Avitsena"; 2014. 216 p. (in Ukrainian).
37. Ahmad I., Rathore F.A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J. Clin. Neurosci*. 2020 Jul. 77. 8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017. Epub 2020 May 6. PMID: 32409215; PMCID: PMC720036.
38. Hui D.S., Wong K.T., Antonio G.E., Tong M., Chan D.P., Sung J.J. Long-term sequelae of SARS: physical, neuropsychiatric, and quality-of-life assessment. *Hong Kong Med. J*. 2009. 15. 21-23.

Received 20.12.2020

Revised 30.12.2020

Accepted 08.01.2021

Фартушна О.Є.¹, Палагута Г.В.², Євтушенко С.К.³¹Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна²Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, м. Ужгород, Україна³Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Неврологічні й нейропсихічні прояви та ускладнення інфекції SARS-CoV-2: огляд літератури та презентація клінічного випадку в раніше здорового дорослого білого чоловіка

Резюме. Актуальність. З виникненням другої хвилі COVID-19 стало очевидним, що новий коронавірус (SARS-CoV-2) є широкомасштабним поліорганичним захворюванням. Однак неврологічні особливості інфекції COVID-19, особливо в молодих, раніше здорових людей, майже не наведені в літературі. **Мета дослідження:** надати короткий огляд неврологічних і нейропсихічних проявів та ускладнень COVID-19, підкріплений описом клінічного випадку. **Матеріалу та методи.** Було проведено всебічний електронний пошук літератури з використанням баз даних Scopus, PubMed, Embase, Cochrane, Всесвітньої організації охорони здоров'я, Ovid та Google Scholar відповідно до бажаних елементів звітності для систематичних оглядів і керівних принципів метааналізу, щоб визначити статті, у яких обговорювалися неврологічні та ней-

ропсихічні прояви SARS-CoV-2/COVID-19. Неврологічні прояви та ускладнення COVID-19 ілюструються клінічним випадком у раніше здорової молодшої людини білої раси. **Результати та висновки.** Неврологічні та нейропсихічні прояви та ускладнення інфекції SARS-CoV-2 варіюють від легких симптомів, таких як головний біль, до катастрофічних, включаючи делірії, маніакальні епізоди, шизофренію, інсульт, гостру геморагічну некротизуючу енцефалопатію, поперечний мієліт, енцефаліт, менінгіт, синдром Гієна — Барре. Ми навели огляд неврологічних та нейропсихічних проявів та ускладнень інфекції SARS-CoV-2, проілюстрований клінічним випадком. **Ключові слова:** COVID-19; SARS-CoV-2; гострий мієліт; неврологічні прояви; нейропсихічні прояви; ускладнення; клінічний випадок; огляд

Фартушная Е.Е.¹, Палагута А.В.², Евтушенко С.К.³

¹Украинская военно-медицинская академия, г. Киев, Украина

²Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Областной клинический центр нейрохирургии и неврологии, г. Ужгород, Украина

³Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Неврологические и нейропсихические проявления и осложнения инфекции SARS-CoV-2: обзор литературы и презентация клинического случая у ранее здорового взрослого белого мужчины

Резюме. Актуальность. С возникновением второй волны COVID-19 стало очевидным, что новый коронавирус (SARS-CoV-2) является широкомасштабным полиорганным заболеванием. Однако неврологические особенности инфекции COVID-19, особенно у молодых, ранее здоровых людей, практически не описаны в литературе. **Цель исследования:** представить краткий обзор неврологических и нейропсихических проявлений и осложнений COVID-19, подкрепленный описанием клинического случая. **Материалы и методы.** Был проведен всесторонний электронный поиск литературы с использованием баз данных Scopus, PubMed, Embase, Cochrane, Всемирной организации здравоохранения, Ovid и Google Scholar в соответствии с предпочтительными элементами отчетности для систематических обзоров и руководящими принципами метаанализа, чтобы определить статьи, в которых обсуждались неврологические проявления SARS-CoV-2/COVID-19.

Неврологические проявления и осложнения COVID-19 иллюстрируются клиническим случаем у ранее здорового молодого человека белой расы. **Результаты и выводы.** Неврологические и нейропсихические проявления и осложнения инфекции SARS-CoV-2 варьируют от легких симптомов, таких как головная боль, до более выраженных, включая делирий, маниакальные эпизоды, шизофрению, инсульт, острую геморрагическую некротизирующую энцефалопатию, поперечный миелит, энцефалит, менингит, синдром Гийена — Барре, а также многие другие. Мы представили описательный обзор неврологических и нейропсихических проявлений и осложнений инфекции SARS-CoV-2, подкрепленный клиническим случаем.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; острый миелит; неврологические проявления; нейропсихические проявления; осложнения; клинический случай; обзор

UDK 16.831-005.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.1.2021.226915>

D.O. Filimonov, I.A. Yevtushenko

V.K. Gusak Institute of Urgent and Reparative Surgery, Kyiv, Ukraine

Improving outcomes after ischemic stroke in patients with high free triiodothyronine levels versus hypothyroid and euthyroid patients

Abstract. Background. Thyroid dysfunction is associated with cerebrovascular diseases. However, there is a growing number of pieces of evidences that thyroid hormones may have certain neuroprotective effects. The purpose of this study was to determine the outcomes of ischemic stroke in patients with various thyroid profiles during stroke onset. **Materials and methods.** In this study, 121 adult patients with first-ever acute ischemic stroke were enrolled. Concentrations of free T3 (fT3), free T4 (fT4), TSH, and basic stroke risk factors were assessed during 24 h from symptoms onset. The neurologic deficit was assessed by Scandinavian Stroke Scale (SSS). The disabling deficit was defined as mRs score ≥ 3 at 6 months after stroke. **Results.** ANOVA showed that SSS scores were significantly higher in patients with fT3 level in the 4th quartile (≥ 5.35 pmol/L) compared to the 2nd — 3rd quartile (SSS median 48 vs. 37; $p = 0.0481$) and especially to the 1st quartile (≤ 3.4050 pmol/L, SSS median 48 vs. 30; $p = 0.0018$). According to the Kruskal-Wallis test, a patient with free T3 level above the 75th percentile has a more favorable outcome with mRs score median of 2.5 in comparison with mRs median of 4 in patients with fT3 level in the 25–75th percentiles. There was also a dose-dependent effect of fT3 level on the probability of favorable stroke outcome. Free T3 level of 6.56 pmol/L was associated with a 50% probability of the favorable outcome, and free T3 level above 8.67 pmol/L was associated with a 75% probability of the favorable stroke outcome. **Conclusions.** The study showed that patients with high serum free triiodothyronine level during stroke onset experienced more favorable stroke outcome, even in comparison with patients with normal serum free T3 levels. Higher levels of serum free triiodothyronine are also associated with less severe neurologic deficit in the acute phase. There is a dose-dependent effect of free triiodothyronine level on the probability of favorable stroke outcome. These findings suggest that thyroid metabolism is not only a factor impacting the course of ischemic stroke but also a potential target for therapeutic correction.

Keywords: ischemic stroke; outcome; thyroid hormones; triiodothyronine

Abbreviations:

AIS — acute ischemic stroke
ATP — adenosine diphosphate
CRP — C-reactive protein
CI — confidential interval
fT3 — free triiodothyronine
fT4 — free thyroxine
mRs — modified Rankin scale
TSH — thyroid-stimulating hormone
SSS — Scandinavian Stroke Scale

Introduction

Stroke and its consequences is a global medical, social and economic challenge. According to published epidemiological studies, one in four people in the world has or will have a stroke [1]. Indicator of prematurely lost years of a full life (Disability-Adjusted Life Years) according to 2012 data globally amounted to 113 million years [2]. In 32 European countries in 2017 direct economic losses associated with stroke amounted to 60 billion euros [3]. Despite some stabilization of the incidence of stroke in high-income

countries, the absolute incidence in the world continues to increase.

The results of several controlled randomized trials of treatment in the hyperacute stroke phase were published in recent years. All studies have confirmed the obvious advantage of an integrated approach in the treatment of AIS caused by thrombotic occlusion of the intracranial arteries of the carotid system. This approach consists in using a combination of systemic thrombolysis and endovascular thrombectomy in the first few hours after the onset of the first symptoms of acute stroke [2, 3]. However, reperfusion therapy is possible only within a relatively narrow therapeutic window [4]. In cases where thrombolysis or thrombectomy is not indicated or there are no opportunities for its implementation, approaches to patient management during the acute period of stroke include both secondary prevention of cerebrovascular disease and an attempt to reduce the severity of neurologic deficit by protecting ischemic (but potentially viable) brain tissue in penumbra zone [5]. Nevertheless, despite the diversity of neuroprotective drugs, different in their mechanism of action and effective in preclinical studies, none of them has enough clinical efficacy. In this regard, the search for new approaches to neuroprotection remains one of the most important tasks of modern neuropharmacology [5].

The survival of the brain tissue under ischemia depends on the intensity of metabolism, oxygen demand, as well as the ability to maintain the redox potential and support the synthesis of high-energy compounds (ATP, etc.). The mechanism of action of most neuroprotectors is based on the effects on these processes [6, 7].

Over the past decades, special attention had been paid to the neuroprotective properties of endogenous molecules such as VEGF, erythropoietin, brain neurotrophic factor, etc. It is known that triiodothyronine, an active form of the thyroid hormone thyroxine, separates tissue respiration and oxidative phosphorylation. This process leads to disruption of the Krebs cycle, reduced ATP production, hyperthermia, and has a potentially negative effect in acute cerebral ischemia [8]. On the other hand, triiodothyronine is known to have several neuroprotective effects: it contributes to the uptake of neurotoxic glutamate by astrocytes, stimulation of the Na^+/K^+ membrane channels in neurons, the restoration of intracellular pH [9]. Thus, selective therapeutic effect on thyroid metabolism (stimulation or inhibition of the function of thyroid hormones) may be a promising potential target for new approaches to the treatment of stroke.

In recent years, more publications appeared in the literature about the possible effect of thyroid hormones on the risk of development, severity, and outcome of acute ischemic stroke. Nevertheless, the results of the published works are rather contradictory [10]. Finally, the nature of the influence of hyper- or hypothyroidism on the course and outcome of a stroke is still unclear.

The purpose of this study was to determine the outcomes of ischemic stroke in patients with various thyroid profiles during stroke onset.

Materials and methods

This study was conducted at the single clinical and research center — V.K. Gusak Institute of Urgent and Reparative Surgery. This study enrolled 121 patients (women — 69,

men — 52) aged 42 to 78 years with first-ever acute ischemic heterogeneous stroke. Patients with verified autoimmune thyroiditis or malignancy were excluded from the study. Within 24 hours from stroke onset, basic stroke risk factors were analyzed. Serum free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), and the thyroid-stimulating hormone (TSH) were determined using the ELISA method (ChemWell EIA analyzer with DRG International assay kits). Blood sampling was performed within 24 hours from stroke onset. The neurologic deficit was assessed using Scandinavian Stroke Scale (SSS). Poor stroke outcome was assumed as 3 or more points on the modified Rankin Scale (mRs) after 6 months from stroke onset. Thyroid hormones and TSH levels below the 25th and above the 75th percentiles were assumed as “low” and “high”, respectively.

Statistical analysis was performed using MedCalc v14 software. Continuous data with non-normal distribution is presented as median and 95% CI. For analyzing the variation of neurologic deficit, the ANOVA method was used and patients were divided into subgroups by T3 levels: “hypothyroid” (T3 below the 25th percentile), “euthyroid” (T3 in the 25–75th percentile), “hyperthyroid” (T3 above the 75th percentile). For determining the impact of thyroid hormones on stroke outcome using logistic regression, the patients were dichotomized into subgroups with good outcomes (mRs 0–2) and poor outcomes (mRs 3–6).

Results

Strokes in the carotid territory were the most frequent (71 % of all patients), with the atherothrombotic subtype being the most common (66 %). The leading basic risk factors were arterial hypertension (66 %), coronary heart disease (24 %), atrial fibrillation (29 %).

According to the laboratory reference indicators, 63 patients had thyroid hormone levels in the reference range, 34 patients had laboratory hypothyroidism, and 24 patients had laboratory hyperthyroidism. The distribution of thyroid hormone levels is presented in Table 1.

According to previous clinical studies, including our studies, low serum free triiodothyronine was considered a factor for poor stroke outcome [13, 14]. So, we divided enrolled patients into subgroups according to free T3 levels in stroke onset to determine possible differences in the demographic characteristics in these subgroups. The demographic characteristics of the examined patients, according to free T3 levels at stroke onset, are presented in Table 2.

According to the statistical analysis, male patients with stroke prevailed in the euthyroid and high T3 group, but there were no other statistically significant differences in demographic data.

The correlation analysis using the Spearman rank correlation method revealed a positive statistically significant relationship between the level of free triiodothyronine and the severity of neurologic deficit on the SSS scale. A statistically significant relationship was also found between the level of free thyroxine and the presence of atrial fibrillation. Among other factors, an inverse correlation was observed between the level of C-reactive protein and the severity of neurologic

deficit on the SSS scale ($R = -0.397$, $p = 0.0004$). No other significant relationships were found between thyroid hormones, the neurologic deficit severity, and the presence of basic risk factors for stroke.

The ANOVA test showed that patients with fT3 level in the IV quartile (≥ 5.35 pmol/L; 95% CI 5.01–5.61) had a less severe stroke (greater SSS scores) compared to patients with fT3 level in II–III quartiles (SSS median is 48 points in Q4 vs 37 points in Q2–3; $p = 0.0481$), and significantly less severe stroke compared to patients with a T3 level in the first quartile (≤ 3.4050 pmol/L, SSS median 48 points in Q4 vs 30 points in Q1; $p = 0.0018$). The results of the ANOVA test are presented in Figure 1.

The result of the ANOVA test suggests that low triiodothyronine levels are associated with a more severe neurologic deficit, while high levels may have potential neuroprotective effects. There were no statistically significant variations of the SSS score in subgroups of patients by the fT4 or TSH levels.

To determine other cofactors that may affect stroke severity, multivariate regression was used. After adjustment for basic stroke risk factors (AF, hypertension, diabetes mellitus, age, etc.), free T3 level and C-reactive protein level appeared to be independent factors with $p = 0.0001$ for CRP and $p = 0.0020$ for free T3. The coefficient of determination R^2 (adjusted) was 0.39, reporting a good model fit.

After 6 months, 85 patients were classified as having a stroke with poor outcome and 36 patients had a favorable outcome. Comparative analysis showed that patients with poor outcomes were older, had significantly lower fT3 level, higher CRP levels, and lower freeT3 to free T4 ratio (Table 3).

To clarify the relationship between the severity of neurologic deficit and the level of free triiodothyronine in serum, a regression analysis was performed. The univariate regression analysis showed that in patients with cardioembolic stroke, fT4 favorably influenced the severity of the stroke on the SSS scale ($R^2 = 0.75$; $p = 0.0005$), but this association diminished

Table 1. Distribution of thyroid hormones levels (95% CI)

Parameter	Free T3, pmol/L	Free T4, pmol/L	TSH, IU/l
Median	4.63 (4.35–4.79)	16.4 (15.62–16.60)	1.32 (1.02–1.433)
25 th percentile	3.57 (3.019–4.22)	14.69 (13.84–15.38)	0.83 (0.64–1.01)
75 th percentile	5.36 (5.01–5.61)	18.1 (17.0–17.98)	2.3 (1.59–3.24)

Table 2. Demographic characteristics of the examined patients, n (%)

Age	Low T3 N = 32	Euthyroid N = 63	High T3 N = 26	Chi-squared
Sex				
— male	13 (42)	44 (70)	19 (75)	9.695 P = 0.0078
— female	19 (58)	19 (30)	7 (25)	
Stroke territory				
— carotid, left hemisphere	13 (48)	27 (40)	14 (52)	5.236 P = 0.5139
— carotid, right hemisphere	10 (37)	21 (32)	8 (30)	
— basilar	4 (14)	19 (28)	5 (18)	
Stroke subtype (TOAST)				
— atherothrombotic	20 (60)	39 (61)	21 (87)	4.674 P = 0.5863
— cardioembolic	6 (18)	8 (13)	2 (8)	
— cryptogenic	5 (15)	15 (23)	1 (4)	
— other (hemodynamic, hemorheological)	2 (6)	2 (3)	0	
Arterial hypertension	18 (57)	40 (64)	28 (70)	0.746 P = 0.6887
Diabetes	3 (9)	11 (17)	3 (12)	0.301 P = 0.8603
Ischemic heart disease	14 (43)	12 (19)	9 (35)	4.326 P = 0.1150
Atrial fibrillation	8 (24)	18 (28)	9 (33)	0.606 P = 0.7385
Previous TIA	3 (9)	11 (17)	5 (18)	0.679 P = 0.7122
Smoking	2 (5)	13 (21)	5 (18)	2.888 P = 0.2359
Aspirin intake	5 (14)	4 (12)	4 (17)	0.083 P = 0.9592

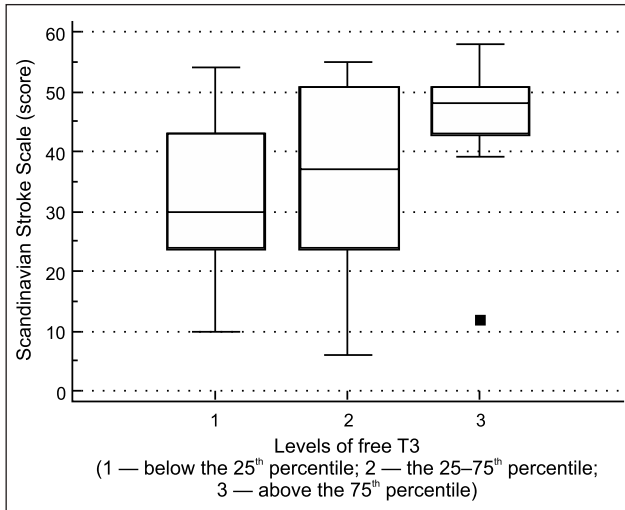


Figure 1. Analysis of variation of neurologic deficit in subgroups depending on fT3 level (ANOVA test)

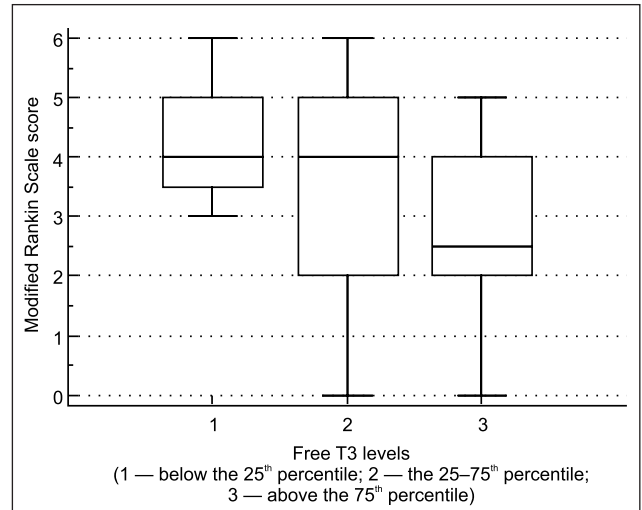


Figure 2. Analysis of variation of mRs scores in subgroups depending on fT3 level (Kruskal-Wallis test)

after adjustment for other stroke risk factors (age, hypertension, carotid stenosis, glucose level, C-reactive protein, SSS score).

To confirm the independent effect of the fT3 level on the stroke severity and exclude the influence of co-factors, a multivariate regression analysis was performed. The regression model included basic risk stroke factors (age, arterial hypertension, blood pressure on admission, atrial fibrillation, IHD, diabetes mellitus, smoking), C-reactive protein, free thyroxine, TSH, free T3/free T4 ratio. The variables were introduced in the regression model using the forward method.

To assess the impact of the fT3 level on stroke outcome, the multiple logistic regression method was used. Basic stroke risk factors (age, hypertension, blood pressure at admission, atrial fibrillation, coronary artery disease, diabetes mellitus, smoking) and C-reactive protein, free thyroxine, TSH levels, fT3/fT4 ratio were included in the regression model. Lower fT3 levels were independently associated with poor stroke outcome (odds ratio = 0.3408, 95% CI 0.15–0.77).

To compare stroke outcomes in patients with different thyroid profiles, we used the ANOVA method with the Kruskal-Wallis criterion. The patients were

also divided into three groups according to the free T3 level: below the 25th percentile, the 25–75th percentiles, above the 75th percentile. The test reported overall differences in mRs score in groups with $T = 7.64$; $p = 0,0175$. The Jonckheere-Terpstra trend test was positive with a p -value = 0.00950. There were statistically significant differences in mRs scores between the high T3 group and euthyroid group and between euthyroid and low T3 groups. The median of mRs score was 4 in low T3 and euthyroid groups and 2.5 in a high T3 group. The graphical results of the Kruskal-Wallis test are presented in Figure 2.

To describe dose-dependent effect of the free T3 level on the probability of a favorable stroke outcome, a probit regression analysis was performed. Dose-dependent effect of the free T3 level on stroke outcome with mRs < 3 score was observed with $p = 0.0114$. The graphical results of a probit regression analysis are presented in Figure 3.

The findings of a probit regression analysis demonstrated that the free T3 level of 6.56 pmol/L was associated with a 50% probability of a favorable outcome, and the free T3 level above 8.67 pmol/L was associated with a 75% probability of a favorable stroke outcome.

Table 3. Thyroid hormones, CRP levels, and age of patients with different stroke outcomes

Parameter	mRs 0–2 (n = 48)	mRs 3–6 (n = 120)	P-value
Age, years	68 (55–70.4)	76 (72–77)	0.0006
Free T3, pmol/l	4.815 (4.57–5.5798)	4.43 (4.036–4.65)	0.0173
Free T4, pmol/l	16.1 (14.61–17.22)	16.5 (15.466–16.834)	NS
TSH, IU/l	1.305 (0.779–1.86)	1.16 (0.99–1.43)	NS
C-reactive protein, mg/L	6.29 (5.26–8.04)	16.1 (8.565–24.696)	0.0140
Free T3/free T4 ratio	0.366 (0.287–0.343)	0.27 (0.2355–0.304)	0.0374

Notes: free T3 – free triiodothyronine; free T4 – free thyroxine; TSH – thyroid-stimulating hormone.

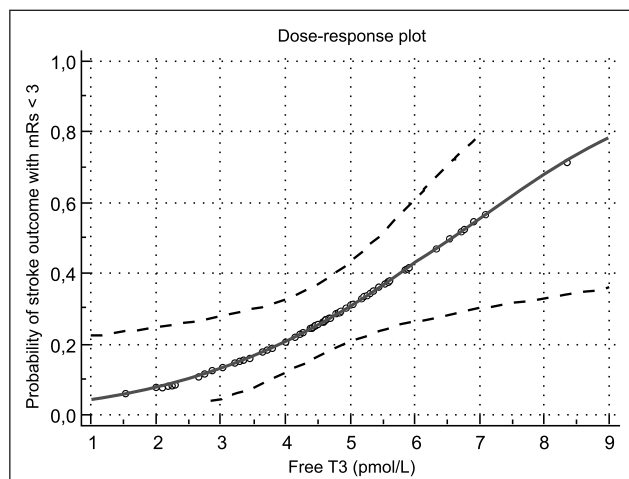


Figure 3. Dose-dependent effect of free T3 level on probability of favorable stroke outcome

Discussion

The results of this study indicate that low serum free triiodothyronine level during stroke onset is associated with a more severe neurologic deficit in patients with first-ever ischemic stroke and high free triiodothyronine levels are associated with a favorable outcome, even in comparison with euthyroid patients. The difference between this and similar studies is a focus on high free triiodothyronine effects on stroke severity and outcome. There are several limitations in this study. The main disadvantages are lack of long-term follow-up and inability to use the Cox regression method.

Our results correlate with the fundamental researches carried out in recent years. In experimental models, it has been shown that the administration of L-thyroxine after transient cerebral ischemia contributes to an increase in neuron density and stimulation of angiogenesis in the ischemic brain [11]. The results of another *in vitro* research showed that triiodothyronine can recover intracellular concentration of sodium, calcium ions, and pH [8]. The thyroxine was shown to stimulate the synthesis of other neurotrophic factors, such as fibroblast growth factor [12].

Several clinical studies also confirm the experimental data. L.M. O’Keefe et al. in a study of 868 patients with heterogeneous ischemic stroke found that a low triiodothyronine level was associated with a more functional deficiency 3 months after a stroke and with more often nosocomial mortality [13]. The results of another study of 833 patients with acute ischemic stroke indicate that low levels of total triiodothyronine (even within the reference range) were associated with a poor stroke outcome [14].

In the first hours after disturbance of cerebral blood circulation in neurons in the affected area, ATP pool depletion, inhibition of protein synthesis, and an intracellular pH shift to the acid side are observed. The excessive release of excitatory and inhibitory neurotransmitters, especially glutamate, leads to the development of the excitotoxicity process. The activation of ionotropic and metabotropic glutamate receptors increases the cytosolic level of calcium ions. In turn, an excess of calcium ions disrupts the operation of ion pumps and simultaneously activates many catabolic en-

zymes, resulting in depolarization and disintegration of the intracellular membranes. The destruction of mitochondrial membranes involves apoptosis due to the release of proapoptotic proteins.

Several experimental studies demonstrated that after the *in vivo* addition of T3 in astrocyte culture, the number of glutamate transporter proteins GLT-1 and GLAST increased. The activation of glutamate uptake by astrocytes significantly reduced the “gliotoxic” effect of this neurotransmitter on the neurons [23]. Another experiment revealed that triiodothyronine reduced the activity of NMDA receptors in hippocampal neurons, which, according to the authors, prevented glutamate-induced cell death [24].

The key role of iodothyronines in the expression of synthesis and stimulation of ion-exchange pumps has been proved. So, T3 activates the expression of the sodium/hydrogen exchanger gene, which in turn is responsible for removing excess protons and normalizing intracellular pH. Under the action of T3, the number of Na⁺/K⁺-ATPases integrated into the membranes increases, the functioning of Ca²⁺-ATPases increases, which ultimately contributes to the normalization of the ion balance of neurons [25].

Normal functioning of ion pumps is not possible in ATP pool depletion in cells under ischemic conditions. When studying the effect of T3 on astrocyte cultures, an increase in the expression of palmitate beta-oxidation enzymes in mitochondria: beta-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, beta-thiolase, and enoyl-CoA hydratase was recorded [26]. As a result, the amount of ATP increased in astrocytes. Since the protective role of these cells in stroke is considered to be proven, the authors of the study concluded that it was the normalization of energy exchange under the action of triiodothyronine in astrocytes that significantly reduced the lesion area in experimental models of transient cerebral ischemia and stroke.

A comparison of two experimental models of ischemic stroke — transient and with constant occlusion revealed another important feature of the neuroprotective effect of T3 — inhibition of protein synthesis of aquaporin-4 with transient occlusion [27]. As a result of the treatment of experimental animals with triiodothyronine preparations, a marked decrease in swelling and the area of brain damage was observed, the probability of a favorable outcome increased but only in the model of transient ischemia.

It is known that iodothyronines regulate metabolic processes by binding not only to nuclear receptors (a classical genomic mechanism) but also to membrane receptors localized on the $\alpha V\beta 3$ integrin protein (non-genomic mechanism) [28, 29]. After the hormone binds to a receptor on the integrin surface, the signal is transmitted to an enzyme from the family of mitogen-activated protein kinases — MAP-kinase extracellular signal-regulated kinase 2. Next, some proteins are activated, including the secretion of the basic fibroblast growth factor, bFGF [33]. The study of bFGF function in modeling transient global cerebral ischemia revealed a significant neuroprotective effect [34]. Injections of the basic fibroblast growth factor suppressed the processes of autophagy of neurons and reduced the rate of apoptosis by inhibiting the translocation of the p53 protein into the mi-

tochondria, as a result of which the number of surviving hippocampal neurons increased. Therefore, activation of bFGF secretion by triiodothyronine through the $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ integrin receptors, which are located in the brain and cerebral vascular endothelium, should also have a neuroprotective effect [35].

Even though in recent years, more and more evidence has been obtained of the influence of thyroid hormones on the risk, course, and outcome of cerebrovascular disease, the nature and biological basis of this relationship have not been finally identified. This was the basis to initiate in our Institute a complex clinical and experimental trial devoted to the study of the possibility of using thyroid hormones and their metabolites as neuroprotective therapy in acute ischemic stroke.

Conclusions

The study showed that patients with high serum free triiodothyronine level during stroke onset have a more favorable stroke outcome, even in comparison with patients with normal serum free T3 levels. Higher levels of serum free triiodothyronine are also associated with a less severe neurologic deficit in the acute phase. There is a dose-dependent effect of free triiodothyronine level on the probability of a favorable stroke outcome. These findings suggest that thyroid metabolism is not only a factor impacting the course of ischemic stroke but also a potential target for therapeutic correction. It is reasonable to monitor thyroid hormone levels during a stroke, while the analysis of serum free triiodothyronine can be used to predict a high risk of an unfavorable stroke outcome. There is a need to conduct further clinical trials to determine the safety and efficacy of additional supplements of synthetic triiodothyronine analogs in reducing stroke severity and risk of stroke unfavorable outcomes.

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. Stroke Association. *State of the Nation: Stroke Statistics 2015. State of the Nation* [Internet]. 2015 (January). 39. Available from: www.stroke.org.uk/sites/default/files/stroke_statistics_2015.pdf.
2. IST-3 collaborative group, Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I., Dennis M., Cohen G. et al. *The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. Lancet* [Internet]. 2012 Jun 23. 379(9834). 2352-63 [cited 2020 Feb 16]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632908.
3. Bhaskar S., Stanwell P., Cordato D., Attia J., Levi C. *Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: Dawn of a new era?* [Internet]. *BMC Neurology*. 2018. Vol. 18. 8. [cited 2020 Feb 16]. Available from: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-017-1007-y>.
4. Boyle K., Joundi R.A., Aviv R.I. *An historical and contemporary review of endovascular therapy for acute ischemic stroke. Neurovascular Imaging* [Internet]. 2017 Dec 27. 3(1). 1 [cited 2020 Feb 16]. Available from: <http://nvijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40809-016-0025-2>
5. Liu R., Yuan H., Yuan F., Yang S.H. *Neuroprotection targeting ischemic penumbra and beyond for the treatment of ischemic stroke* [Internet]. *Neurological Research*. Taylor & Francis. 2012. Vol. 34. 331-7 [cited 2020 Feb 16]. Available from: www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1743132812Y.0000000020
6. Ramos-Cabrer P., Campos F., Sobrino T., Castillo J. *Targeting the ischemic penumbra. Stroke*. 2011. 2442-56.
7. Boltze J., Kleinschnitz C., Reymann K.G., Reiser G., Wagner D.-C., Kranz A. et al. *Neurovascular pathophysiology in cerebral ischemia, dementia and the ageing brain — current trends in basic, translational and clinical research. Exp. Transl. Stroke Med.* [Internet]. 2012 Jan. 4(1). 14 [cited 2015 Mar 23]. Available from: www.etsmjournal.com/content/4/1/14.
8. Lin H.-Y., Davis F.B., Luidens M.K., Mousa S.A., Cao J.H., Zhou M. et al. *Molecular Basis for Certain Neuroprotective Effects of Thyroid Hormone. Front. Mol. Neurosci.* [Internet]. 2011. 4. 29 [cited 2017 Mar 19]. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2011.00029/abstract>
9. Bunevicius A., Iervasi G., Bunevicius R. *Neuroprotective actions of thyroid hormones and low-T3 syndrome as a biomarker in acute cerebrovascular disorders. Expert. Rev. Neurother.* [Internet]. 2015 Mar 4. 15(3). 315-26 [cited 2017 Mar 19]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673072
10. Forti P., Maioli F., Coveri M., Nativio V., Arnone G., Loreti A. et al. *Thyroid function tests and early outcomes of acute ischemic stroke in older euthyroid patients. Exp. Gerontol.* [Internet]. 2015 Jan. 61. 8-14 [cited 2017 Apr 5]. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556514003106>
11. Schlenker E.H., Schultz H.D. *Hypothyroidism stimulates D2 receptor-mediated breathing in response to acute hypoxia and alters D2 receptors levels in carotid bodies and brain. Respir. Physiol. Neurobiol.* [Internet]. 2012 Jan 15. 180(1). 69-78 [cited 2017 Sep 15]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051191
12. Sadana P., Coughlin L., Burke J., Woods R., Mdzinarishvili A. *Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: Possible association with AQP4 modulation. J. Neurol. Sci.* 2015. 354(1-2). 37-45.
13. O'Keefe L.M., Conway S.E., Czup A., Malchoff C.D., Benashski S., Fortunato G. et al. *Thyroid hormones and functional outcomes after ischemic stroke. Thyroid Res.* [Internet]. 2015. 8(1). 9 [cited 2017 Mar 19]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26157487.
14. Xu X.Y., Li W.Y., Hu X.Y. *Alteration of Thyroid-Related Hormones within Normal Ranges and Early Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke. Int. J. Endocrinol.* [Internet]. 2016. 2016. 1-5 [cited 2017 Sep 15]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27375741.
15. Scanlan T.S., Suchland K.L., Hart M.E., Chiellini G., Huang Y., Kruzich P.J. et al. *3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone. Nat. Med.* [Internet]. 2004 Jun. 10(6). 638-42 [cited 2017 Sep 15]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146179
16. Venditti P., Napolitano G., Di Stefano L., Chiellini G., Zucchi R., Scanlan T.S. et al. *Effects of the thyroid hormone derivatives 3-iodothyronamine and thyronamine on rat liver oxidative capacity. Mol. Cell. Endocrinol.* 2011. 341(1-2). 55-62.

17. Piehl S., Hoefig C.S., Scanlan T.S., Köhrle J. Thyronamines — Past, present, and future. *Endocr. Rev.* 2011. 32(1). 64–80.
18. Cichero E., Tonelli M. New insights into the structure of the trace amine-associated receptor 2: Homology modelling studies exploring the binding mode of 3-iodothyronamine. *Chem. Biol. Drug Des.* 2017. 89(5). 790–6.
19. Chiellini G., Frascarelli S., Ghelardoni S., Carnicelli V., Tobias S.C., DeBarber A. et al. Cardiac effects of 3-iodothyronamine: A new aminergic system modulating cardiac function. *FASEB J.* 2007. 21(7). 1597–608.
20. Kinne A., Kleinau G., Hoefig C.S., Grüters A., Köhrle J., Krause G. et al. Essential molecular determinants for thyroid hormone transport and first structural implications for monocarboxylate transporter 8. *J. Biol. Chem. [Internet]*. 2010 Sep 3. 285(36). 28054–63 [cited 2019 Sep 22]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628049.
21. Panas H.N., Lynch L.J., Vallender E.J., Xie Z., Chen G.L., Lynn S.K. et al. Normal thermoregulatory responses to 3-iodothyronamine, trace amines and amphetamine-like psychostimulants in trace amine associated receptor 1 knockout mice. *J. Neurosci. Res.* 2010. 88(9). 1962–9.
22. Doyle K.P., Suchland K.L., Ciesielski T.M.P., Lessov N.S., Grandy D.K., Scanlan T.S. et al. Novel thyroxine derivatives, thyronamine and 3-iodothyronamine, induce transient hypothermia and marked neuroprotection against stroke injury. *Stroke [Internet]*. 2007. 38(9). 2569–76 [cited 2017 Sep 15]. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/strokeaha/38/9/2569.full.pdf>.
23. Mendes-de-Aguilar C.B., Alchini R., Decker H., Alvarez-Silva M., Tasca C.I., Trentin A.G. Thyroid hormone increases astrocyte glutamate uptake and protects astrocytes and neurons against glutamate toxicity. *J. Neurosci. Res.* 2008. 86. 3117–3125.
24. Losi G., Garzon G., Puia G. Nongenomic regulation of glutamatergic neurotransmission in hippocampus by thyroid hormones. *Neuroscience.* 2008. 151. 155–163.
25. Lin H.-Y., Davis F.B., Luidens M.K., Mousa S.A., Cao J.H., Zhou M. et al. Molecular basis for certain neuroprotective effects of thyroid hormone. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2011 Oct. Vol. 4. 29.
26. Sayre N.L., Sifuentes M., Holstein D., Cheng S.-Y., Zhu X., Lechleiter J.D. Stimulation of astrocyte fatty acid oxidation by thyroid hormone is protective against ischemic stroke-induced damage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2017. Vol. 37(2). 514–52.
27. Sadana P., Coughlin L., Burke J., Woods R., Mdzinarishvili A. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: possible association with AQP4 modulation. *Journal of the Neurological Sciences.* 2015. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.04.
28. Lin H.-Y. et al. Molecular Basis for Certain Neuroprotective Effects of Thyroid Hormone. *Front. Mol. Neurosci.* 2011. Vol. 4. 1–6.
29. Sayre N.L. et al. Stimulation of astrocyte fatty acid oxidation by thyroid hormone is protective against ischemic stroke-induced damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017. Vol. 37, № 2. 514–527.
30. Sadana P. et al. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: Possible association with AQP4 modulation. *J. Neurol. Sci.* 2015. Vol. 354, № 1–2. 37–45.
31. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции. *Гены & Клетки.* 2011. Vol. 6, № 4. 26–33.
32. Lin H.Y. et al. Identification and functions of the plasma membrane receptor for thyroid hormone analogues. *Discovery Medicine.* 2011.
33. Davis P., Davis F., Mousa S. Thyroid Hormone-Induced Angiogenesis. *Curr. Cardiol. Rev.* 2009. Vol. 5, № 1. 12–16.
34. Sun D. et al. BFGF plays a neuroprotective role by suppressing excessive autophagy and apoptosis after transient global cerebral ischemia in rats. *Cell Death Dis.* 2018. Vol. 9, № 2.
35. Wu X., Reddy D.S. Integrins as receptor targets for neurological disorders. *Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 134, № 1. 68–81.

Received 08.02.2021

Revised 22.02.2021

Accepted 01.03.2021 ■

Філімонов Д.О., Євтушенко І.А.

Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака, м. Київ, Україна

Поліпшення наслідків ішемічного інсульту в пацієнтів із високим рівнем вільного трийодтироніну порівняно з пацієнтами з гіпо- та еутиреозом

Резюме. *Актуальність.* Відомо, що дисфункція щитоподібної залози асоційована з підвищеним ризиком розвитку цереброваскулярних захворювань. Однак експериментальні дані останніх років свідчать про те, що гормони щитоподібної залози можуть мати певні нейропротекторні ефекти. **Мета дослідження:** визначити взаємозв'язок між рівнем вільного трийодтироніну в дебюті гострого ішемічного інсульту та функціональними наслідками інсульту через 6 місяців. **Матеріали та методи.** У дослідження був включений 121 пацієнт із гострим ішемічним інсультом, що виник вперше. Концентрації вільного трийодтироніну (вТ3), вільного тироксину (вТ4), тиреотропного гормону та наявність базисних факторів ризику інсульту оцінювалися протягом 24 годин із моменту появи симптомів. Неврологічний дефіцит оцінювався за Скандинавською шкалою інсульту (SSS). Неприятливий функціональний результат визначався як показник mRs ≥ 3 бали через 6 місяців після перенесеного інсульту. **Результати.** Тест

ANOVA показав, що пацієнти з рівнем вТ3 в 4-му квартилі ($\geq 5,35$ пмоль/л) мали значно тяжчий неврологічний дефіцит порівняно з пацієнтами з рівнем вТ3 у 2–3-му квартилях (медіана SSS 48 проти 37 балів, $p = 0,0481$) і особливо порівняно з пацієнтами з рівнем вТ3 у 1-му квартилі ($\leq 3,4050$ пмоль/л, медіана SSS 48 проти 30, $p = 0,0018$). Згідно з тестом Краскала — Уолліса, пацієнти з рівнем вільного Т3 вищим від 75-го перцентіля мали більш сприятливий функціональний результат із середнім значенням за модифікованою шкалою Ренкіна 2,5 бала порівняно з пацієнтами з рівнем вТ3 в 25–75-му перцентілях (із середнім значенням за модифікованою шкалою Ренкіна 4 бали). Результати аналізу пробіт-регресії свідчать про дозозалежний вплив рівня вТ3 на ймовірність сприятливих наслідків інсульту. Рівень вільного Т3 6,56 пмоль/л був пов'язаний з 50% ймовірністю сприятливого функціонального результату, а рівень вільного Т3 понад 8,67 пмоль/л був асоційований із 75% ймовірністю сприятливого функціонального

результату інсульту. **Висновки.** Дослідження показало, що пацієнти з високим рівнем вільного трийодтироніну при дебюті ішемічного інсульту мають більш сприятливий функціональний результат, навіть порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем вільного Т3. Більш високі рівні вільного трийодтироніну також асоціюються з менш тяжким неврологічним дефіцитом у гострій фазі. Виявлено дозозалежний вплив рівня

вільного трийодтироніну на ймовірність сприятливого функціонального результату інсульту. Отримані дані свідчать про те, що тиреоїдний профіль є не лише фактором, що впливає на перебіг ішемічного інсульту, але й потенційною мішенню для терапевтичної корекції.

Ключові слова: ішемічний інсульт; результат; гормони щитоподібної залози; трийодтиронін

Филимонов Д.А., Евтушенко И.А.

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Киев, Украина

Улучшение исходов ишемического инсульта у пациентов с высоким уровнем свободного трийодтиронина по сравнению с пациентами с гипо- и эутиреозом

Резюме. Актуальность. Известно, что дисфункция щитовидной железы ассоциирована с повышенным риском развития цереброваскулярных заболеваний. Однако накопленные в течение последних лет экспериментальные данные свидетельствуют о том, что гормоны щитовидной железы могут иметь определенные нейропротекторные эффекты. **Цель исследования:** определить взаимосвязь между уровнем свободного трийодтиронина в дебюте острого ишемического инсульта и функциональным исходом инсульта через 6 месяцев. **Материалы и методы.** В исследование был включен 121 пациент с впервые развившимся острым ишемическим инсультом. Концентрации свободного трийодтиронина (свТ3), свободного тироксина (свТ4), тиреотропного гормона и наличие базисных факторов риска инсульта оценивались в течение 24 часов с момента появления симптомов. Неврологический дефицит оценивался по Скандинавской шкале инсульта (SSS). Неблагоприятный функциональный исход определялся как показатель mRS ≥ 3 баллов через 6 месяцев после перенесенного инсульта. **Результаты.** Тест ANOVA показал, что пациенты с уровнем свТ3 в 4-м квартиле ($\geq 5,35$ пмоль/л) имели значительно более тяжелый неврологический дефицит по сравнению с пациентами с уровнем свТ3 во 2–3-м квартилях (медиана SSS 48 баллов против 37 баллов, $p = 0,0481$) и особенно по сравнению с пациентами с уровнем свТ3 в 1-м квартиле ($\leq 3,4050$ пмоль/л, медиана SSS 48 против 30, $p = 0,0018$). Согласно тесту Краскала — Уоллиса, пациенты с уровнем свобод-

ного Т3 выше 75-го перцентиля имели более благоприятный функциональный исход со средним значением по модифицированной шкале Рэнкина 2,5 балла по сравнению с пациентами с уровнем свТ3 в 25–75-м перцентилях (со средним значением по модифицированной шкале Рэнкина 4 балла). Результаты анализа пробит-регрессии свидетельствуют о дозозависимом влиянии уровня свТ3 на вероятность благоприятного исхода инсульта. Уровень свободного Т3 6,56 пмоль/л был связан с 50% вероятностью благоприятного исхода, а уровень свободного Т3 выше 8,67 пмоль/л был ассоциирован с 75% вероятностью благоприятного исхода инсульта. **Выводы.** Исследование показало, что пациенты с высоким уровнем свободного трийодтиронина при дебюте ишемического инсульта имеют более благоприятный функциональный исход, даже по сравнению с пациентами с нормальным уровнем свободного Т3. Более высокие уровни свободного трийодтиронина также ассоциируются с менее тяжелым неврологическим дефицитом в острой фазе. Виявлено дозозависимое влияние уровня свободного трийодтиронина на вероятность благоприятного исхода инсульта. Полученные данные свидетельствуют о том, что тиреоидный профиль является не только фактором, влияющим на течение ишемического инсульта, но и потенциальной мишенью для терапевтической коррекции.

Ключевые слова: ишемический инсульт; исход; гормоны щитовидной железы; трийодтиронин

УДК 616-035.1:[616.831-005]

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.1.2021.226916>

Онопрієнко О.П.

КНП «Броварська багатoproфільна клінічна лікарня», м. Бровари, Київська область, Україна

Сучасні ангіоневрологічні тренди медичної допомоги у випадку мозкового інсульту серед населення, у тому числі що проживає на тимчасово забруднених територіях України, та УЛНА на ЧАЕС: сучасний погляд на проблему й власні дослідження (до 35-ї річниці техногенної аварії на ЧАЕС)

Резюме. У статті висвітлено інсульт як проблему світового масштабу, його зв'язок з трьома групами факторів ризику (патогенетичними, психогенними і екологічними — забруднення довкілля). Напередодні 35-ї річниці техногенної катастрофи в Чорнобилі (26 квітня 1986 року) автор порівняв дані щодо інсульту в Україні та в Японії після аварії на АЕС «Фукусіма-1» (11–12 березня 2011 року), яка призвела до розплавлення активної зони реакторів відразу на трьох енергоблоках. Піднімаються питання оптимізації надання спеціалізованої медичної допомоги хворим з мозковим інсультом, факторами ризику інсульту. Необхідно мінімізувати наслідки, оптимізувати лікування, профілактику факторів ризику, особливо в тих районах, де населення наражається на небезпеку інкорпорованого радіаційного ураження організму через харчові продукти і воду. Також необхідно поліпшення спеціалізованої інсультної допомоги, створення інсультних центрів по областях України. Проведені дослідження свідчать про те, що причин для виникнення мозкових інсультів багато, і на сьогодні вони досконало не вивчені. Особливостями клінічного перебігу мозкових інсультів в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС є розвиток їх у середньому в 40–49 років і похилому віці, тривалий судинний анамнез, що характеризується трансформацією в дебюті вегетосудинної дистонії у дисциркуляторну (пострадіаційну) енцефалопатію, переважання ішемічного характеру мозкового інсульту над геморагічним, ураження переважно каротидного басейну, відносна доброякісність клінічного перебігу, прогресуючий характер психічних розладів, супутня соматична коморбідна патологія, наявність стійкого патоморфологічного субстрату з боку як судинної ендотеліальної дисфункції, так і мозкової лікворної системи. Отримана інформація доповнює дані щодо патогенезу, клініки й діагностики мозкового інсульту в УЛНА та становить практичний інтерес. Порушені питання оптимізації надання спеціалізованої допомоги в інсультних відділеннях, центрах, достатньої їх комплектації як кадрами, так і апаратурою, а також подальшої реабілітації стають наріжним каменем у подоланні епідемії інсульту. З огляду на сказане зберігається необхідність продовження фундаментальних досліджень у цій галузі та якнайшвидшої розробки, впровадження наукової концепції щодо профілактики, раннього виявлення основних модифікованих факторів ризику інсульту разом з сімейними терапевтами, спеціалістами вузького профілю. Належне лікування інсульту, безперечно, покращить якість життя пацієнтів та їх родичів.

Ключові слова: мозковий інсульт; фактори ризику; захворюваність; смертність; інвалідність; техногенні аварії; ЧАЕС; спеціалізовані інсультні центри; діагностика; лікування

Вступ

Актуальною проблемою в усьому світі в другій декаді XXI століття є високий рівень захворюваності, зростання інвалідності серед популяції після перенесеного інсульту. Мозкові інсульти (МІ), їх ускладнення, деменція, постінсультна депресія лягають нещадним тягарем на суспільство, родини пацієнтів. Переконаливо доведено, що раннє виявлення модифікованих факторів ризику (ФР) інсульту, особливо трьох основних груп, а саме: патогенетичних (гіпертензивна хвороба, цукровий діабет, захворювання серця, порушення серцевого ритму), психогенних (гострий стрес, тривога, депресія) та екологічних факторів ризику (вплив інкорпорованого зараження малими радіоактивними дозами (цезій-137 (^{137}Cs), стронцій-90, плутоній-241), раннє лікування постінсультної депресії в осіб з інсультом сприяє мінімізації функціонального неврологічного дефіциту й покращує соціальну адаптацію. Низкою авторів [9, 16, 17] було виявлено, що найбільш значущими факторами ризику переходу доклінічних стадій у цереброваскулярну хворобу є артеріальна гіпертензія та надмірна маса тіла. Пацієнти з клінічно значимими проявами цереброваскулярної хвороби вірогідно частіше мали поєднання двох або трьох судинних факторів ризику, тоді як відсутність факторів ризику частіше зустрічалася в осіб із вегетосудинною дистонією. Був виявлений зв'язок між кількістю факторів ризику і віком пацієнтів, що свідчить, крім іншого, що вік сам по собі є цереброваскулярним фактором ризику, із віком підвищується ймовірність мати додаткові фактори ризику. Виявлено, що рівень нітритів вірогідно знижувався в міру прогресування захворювання, а рівень ендотеліну-1 підвищувався, іншими словами, цереброваскулярні захворювання супроводжуються порушенням судинорухової функції ендотелію. Встановлені зв'язки між факторами ризику й біохімічними маркерами ендотеліальної судинорухової функції та їх характер свідчать про важливість своєчасного виявлення й корекції судинних факторів ризику з метою профілактики судинних захворювань головного мозку.

Мета роботи: проаналізувати сучасний стан надання медичної допомоги при мозковому інсульті в Україні, а саме в північному регіоні Київської області, напередодні 35-ї річниці після техногенної аварії на ЧАЕС, обґрунтувати перспективи її поліпшення, впроваджуючи міжнародний досвід.

Матеріали та методи

Нами проведено проспективне дослідження факторів ризику інсульту на 5818 хворих з інсультом, серед них 284 учасники ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС, які проживали на радіаційно забрудненій території та проходили лікування в Броварському районі з 2007 по 2016 рік, їх виділено у п'ять груп (рис. 1). Використовувалися системний аналіз, бібліосемантичний, статистичний, соціологічний методи та метод експертних оцінок.

Результати та обговорення

Україна належить до країн з високими показниками захворюваності, смертності та інвалідизації від мозкового інсульту. Експерти вважають, якщо ситуація не

зміниться на краще, то кожен п'ятий мешканець України помре від інсульту, а кожен десятий стане інвалідом унаслідок інсульту. Проте лише невелика частина хворих може потрапити до спеціалізованих відділень для надання термінової допомоги в межах терапевтичних можливостей. Після аварії на ЧАЕС за 35 років захворюваність на інсульт в Броварському районі Київської області збільшилася у 4,5 раза. Якщо в 1990 році на 10 тис. дорослого населення вона становила 11,2, то в 2020 році — 49,5. За період з 2007 по 2016 рік захворюваність на інсульт у Броварському районі мала тенденцію до зростання з 41,5 до 49,3 на 10 тис. населення. Однією з принципових помилок під час ліквідації Чорнобильської аварії було прийняття як основного критерію радіаційної безпеки щільності радіоактивного забруднення території, а не дози опромінення людини. Як граничне значення забруднення за ^{137}Cs було вибрано значення 15 Ки/км^2 (555 кБк/м^2). Це, а також недостатня кількість прямих визначень доз, одержаних населенням, призвело до помилкових оцінок, перш за все на території Полісся, де просторовий розподіл дози внутрішнього опромінення визначається значно більшою мірою екологічними факторами, ніж щільністю випадіння ^{137}Cs . У віддалених на 300 км від ЧАЕС населених пунктах на торф'яних ґрунтах за рівнів забруднення менше ніж 15 Ки/км^2 доза виявилася вищою, ніж поблизу до епіцентру аварії на мінеральних ґрунтах [21]. На жаль, лише на 25-му році після аварії приймається правильне рішення про те, що в основі оцінок радіаційної небезпеки повинні бути дози опромінення людей. Дозове навантаження на організм людей передусім зумовлене включенням радіонуклідів до харчових ланцюгів «ґрунт — рослина — тварина — людина», що значною мірою залежить від екологічних і технологічних умов сільськогосподарського виробництва. Екологічні особливості проживання населення північних районів українського Полісся, наявність на цих територіях лісів, болот сприяє формуванню напруженої радіоекологічної ситуації навіть за низької щільності радіонуклідного забруднення ґрунтів внаслідок значних коефіцієнтів переходу радіонуклідів із ґрунту в рослинну продукцію [21].

У табл. 1 наведені дані щодо радіоактивного забруднення ^{137}Cs ґрунту, харчових продуктів, молока в населених пунктах Броварського району. Вимірювання вмісту ^{137}Cs у пробах продуктів проводили на гаммаспектрометрі SILENA (метрологічне свідоцтво про державну повірку № 4786 від 18.07.2017, видане ННЦ «Інститут метрології», м. Харків): від 0,13 до 0,32 мЗв на рік. Максимальний зареєстрований вміст ^{137}Cs у зібраних пробах молока становить $384,7 \text{ Бк} \cdot \text{л/л}$, що в 4 рази вище за ДР, у сушених грибах — $36,9 \text{ кБк} \cdot \text{кг/кг}$, що в 15 разів вище за ДР. Брати участь у дослідженні факторів ризику нас спонукав потенційний ріст захворюваності на цереброваскулярні хвороби, а саме викликав тривогу інсульт, що в населених пунктах забрудненої території та серед УЛНА на ЧАЕС дуже різнився від загального показника по району, області та Україні. Динаміка захворюваності на інсульт наведена на рис. 3 та в табл. 2.

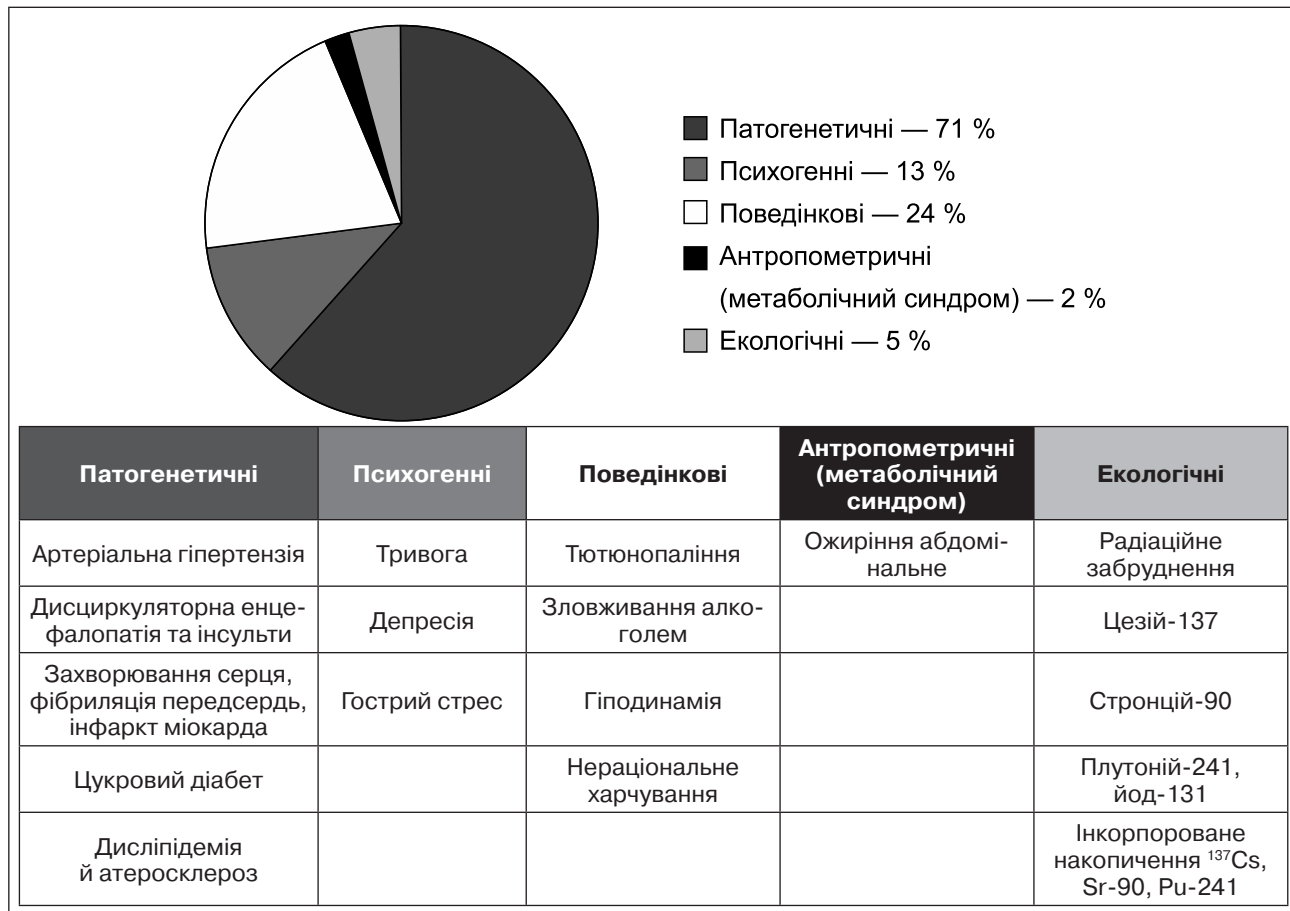


Рисунок 1. Фактори ризику інсульту

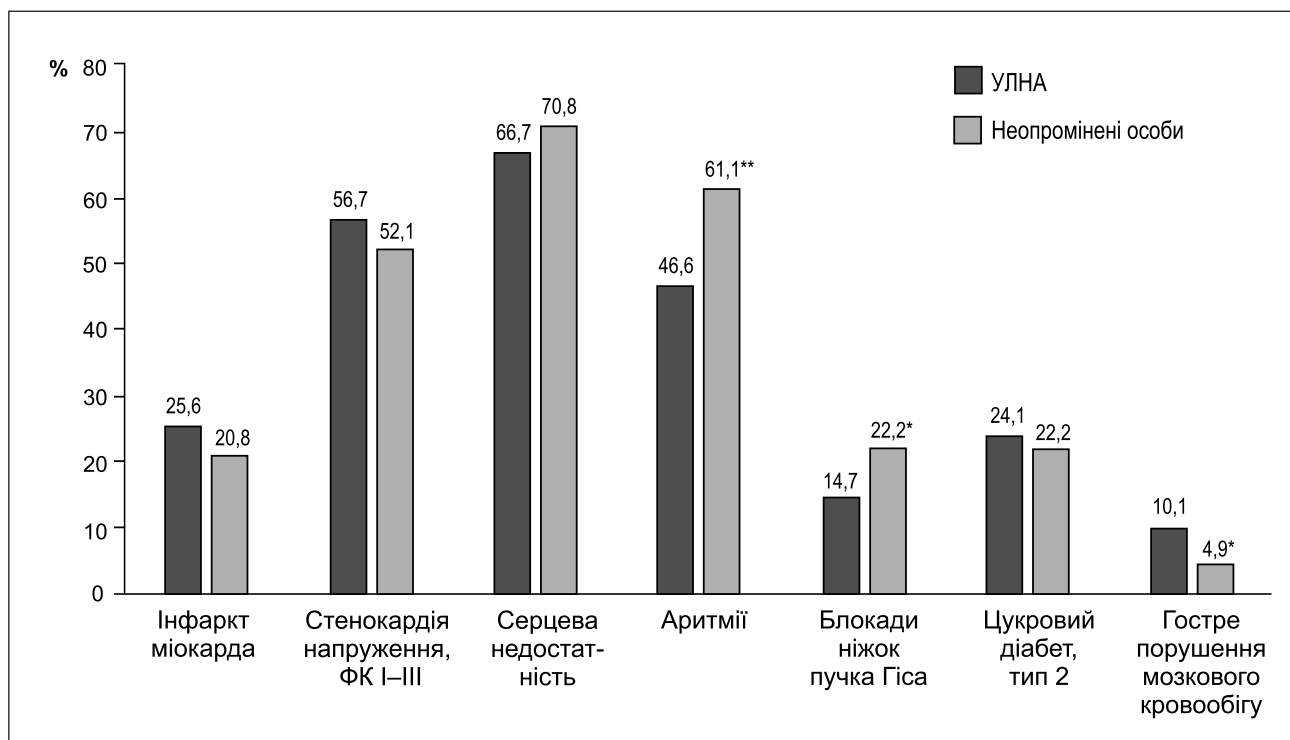
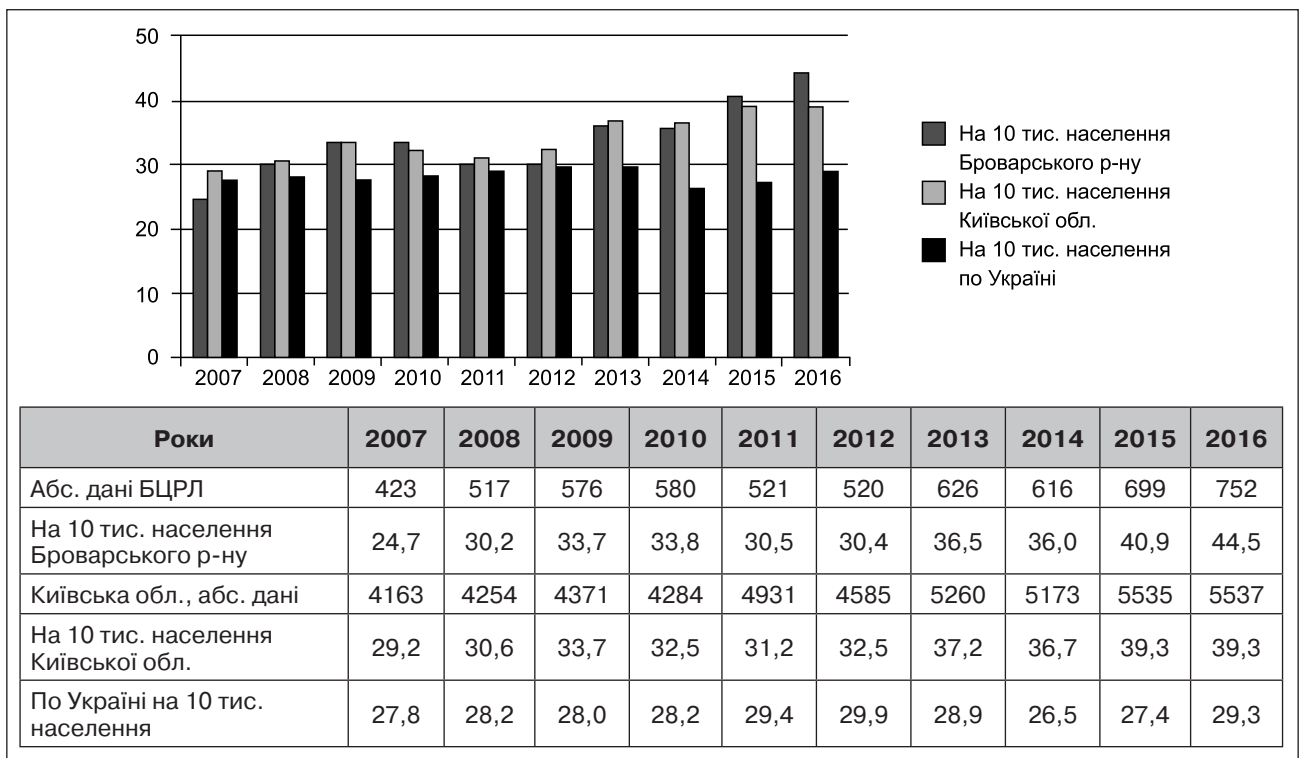


Рисунок 2. Частота патологічних станів в УЛНА на ЧАЕС і в контрольній групі хворих з неопромінених територій: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0 < 0,01$ [21]

Таблиця 1. Радіологічний стан територій, віднесених до зон радіоактивного забруднення (у розрізі районів) Київської області, Броварський район

Населений пункт	Зона	Цезій у ґрунті	Доза за 2006 рік	Доза за 70 років	Цезій у молоці	ЛВЛ	Кількість вимірювань
с. Літки	4	31,9	0,11	5,7	1,9	0,04*	598
с. Літочки	4	44,7	0,17	7,3	7,0	**	10
с. Погреби	4	54,9	0,18	8,7	2,0	0,03*	834
с. Пухівка	4	41,5	0,18	7,4	6,8	0,02	752
с. Рожни	4	38,8	0,15	6,8	3,4	0,05	320

Примітка: ЛВЛ – лічильник випромінювання людини. Кількість вимірювань – кількість людей, які вимірювались для визначення ЛВЛ.


Рисунок 3. Динаміка захворюваності внаслідок інсульту у Броварському районі порівняно з середніми показниками по Київській області та Україні за 2007–2016 рр.
Таблиця 2. Динаміка захворюваності на мозковий інсульт за 2007–2016 рр. (на 10 тис. дорослого населення), % (Онопрієнко О.П., 2019)

Рік	Контрольна зона Придесення Броварщини	Броварський район	Київська область	Україна
2007	41,5	24,7	29,2	27,8
2008	42,9	30,2	30,6	28,2
2009	49,5	33,7	33,7	28,0
2010	37,6	33,8	32,5	28,2
2011	46,5	30,5	31,2	29,4
2012	39,7	30,4	32,5	29,9
2013	38,3	36,5	37,2	28,9
2014	36,1	36,0	36,7	26,5
2015	49,2	40,9	39,3	27,4
2016	49,3	44,5	39,3	29,3

У табл. 2 видно, що захворюваність на інсульт серед населення контрольованої забрудненої зони та УЛНА в 1,6 раза вища, ніж в цілому по Україні, і в 4,8 — ніж у хворих з чистих територій Броварського району.

Функціональні результати за малою шкалою Ренкіна (mRS) після перенесеного інсульту серед УЛНА на ЧАЕС порівняно з групою хворих, які не були УЛНА і не проживали на контрольованій радіоактивній забрудненій території, наведені на рис. 5. Як бачимо, в УЛНА на ЧАЕС дані функціонального виходу значно гірші, ніж у хворих з інсультом, які проживали поза радіаційно контрольованою зоною, смертність в 1,5 раза вища, відсоток інвалідів вищий у 2,4 раза ($p < 0,05$).

Таким чином, по Броварському району динаміка інвалідності після МІ за 10 років (2007–2016 рр.) серед дорослих на 10 тис. населення становила 7,6–3,8 (у 2 рази зниження), відповідно ($p < 0,05$) серед працездатного

населення — 4,8–3,8 (в 1,2 раза зниження ($p < 0,001$), вірогідна різниця). По Київській області: серед дорослого населення — 7,3–4,4 ($p < 0,05$); серед працездатного населення — 5,5–4,4 ($p < 0,001$). По Україні — відповідно 5,9–4,1 та 4,2–3,9 ($p < 0,001$), тобто показник інвалідності серед дорослого населення в нашому районі суттєво вище, ніж середній по Україні, та тримається на рівні області, а серед працездатного населення дорівнює середньому показнику по Україні, хоча в Київській області він на порядок вищий [10, 12, 13] (рис. 5–7).

За даними реєстру церебральних інсультів, за період 2007–2016 рр. в ББКЛ Київської обл. із зареєстрованих 5818 випадків МІ 1298 закінчилися летальним результатом. Таким чином, середній показник летальності за указаний 10-річний період становив 22,3 %. При цьому відмічається статистично вірогідне ($p < 0,0267$) зниження летальності в 2007 році порівняно з 2016 роком — з

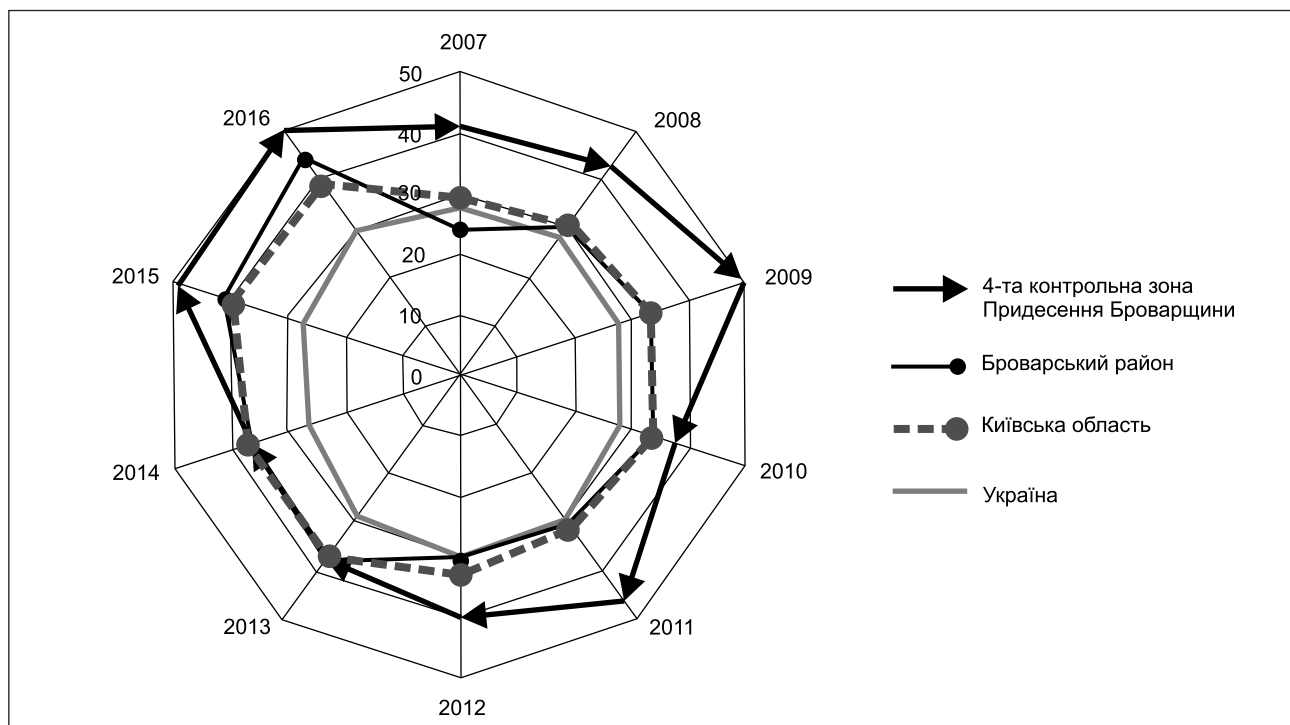


Рисунок 4. Динаміка захворюваності на мозковий інсульт за 2007–2016 рр. (на 10 тис. дорослого населення), %

Таблиця 3. Варіанти результату церебральних інсультів в УЛНА та жителів забрудненої 4-ї зони за 2007–2016 рр.

Результати гострого порушення мозкового кровообігу	Кількість хворих на МІ (n = 284)	
	Абс.	%
Сприятливий	194	68,4
Летальний, з них:	90	56,8
— протягом першого року	32	5,6
— протягом другого року	3	3,8
— через 5 років	2	3,3
— через 10 років	50	49,5
Відсоток померлих від уцілілих		31,9

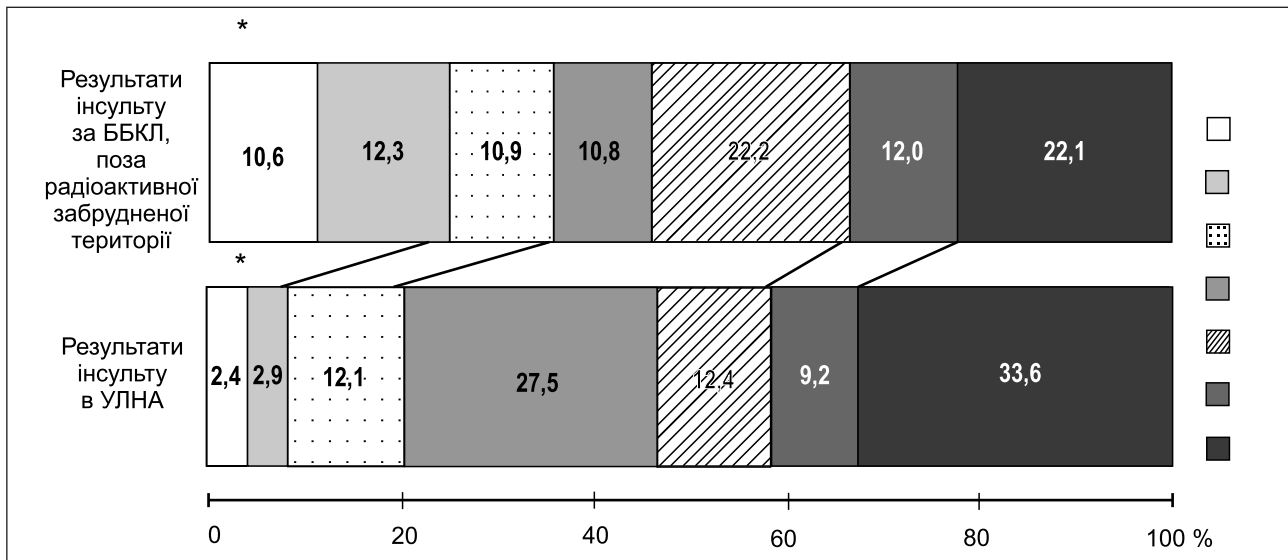


Рисунок 5. Варіанти наслідків за шкалою Ренкіна (mRS) церебральних інсультів в УЛНА, які проживають у забрудненій 4-й зоні та поза нею у 2007–2016 рр.

Примітка: * – досягли 0–1 бала за модифікованою шкалою Ренкіна через 10 років – відсутність інвалідизації (!). (Онопрієнко О.П. МНПК 23 квітня 2019 року, м. Трускавець)

24,5 до 21,0 %, тоді як найвищий відсоток смертності — 74,5 % на 8–10-му році після аварії (1994–1996 рр.) на ЧАЕС [10, 12, 13] (рис. 8).

Низкою авторів [26] після Чорнобильської катастрофи було зроблено спроби пов’язати захворюваність з істерією і психологічними страхами, що отримали назву «Чорнобильський синдром». Насправді багато цих впливів є реальними хворобами, і їх наслідки не повинні ігноруватися. Рівно через 25 років після техногенної катастрофи на ЧАЕС подібна трагедія сталася в Японії. Вивчивши і порівнявши опубліковані дані після 11 березня 2011 року, коли трапився великий землетрус у Східній Японії, що спричинив аварію на Фукусімській АЕС (розплавлення активної зони реакторів відразу на трьох енергоблоках), ми зрозуміли, що кількість хворих на мозковий інсульт за 3 роки (2011–2013 рр.) зросла у невеликому місті Мінамісома в префектурі Фукусіма на півночі Японії в 2,5 раза. Площа міста становить 398,50 км², населення — 63 731 особа, щільність населення — 159,93 чол./км². [25]. У Японії термін «радіофобія» використовується для піддавання людей остракізму та соціальної ізоляції. Після катастрофи на Фукусімській АЕС влада Японії підвищила допустиму дозу радіоактивного опромінення до 20 мілізівертів на рік для забруднених районів, у яких неможливо провести заходи з ліквідації наслідків. Люди повинні були повернутися у свої громади і зазнати впливу радіоактивного опромінення без будь-яких скарг. Однак ця доза є еквівалентною річній допустимій дозі для працівника атомної станції і відповідає рівню опромінення, якому не можна піддавати жінок, дітей і особливо вагітних жінок. Дослідження свідчать про те, що для розпаду радіоактивних часток в лісових масивах на забруднених територіях навколо Чорнобиля знадобиться більше років, навіть десятиліть, ніж очікувалося [26].

Таким чином, на гіркому прикладі Японії, де після аварії на трьох атомних реакторах описано збільшення в 2,5 раза хворих на мозковий інсульт, доречно було порівняти і наші дослідження, які вказують на щорічний ріст захворюваності на МІ, смертності в Київській області, по Україні. Показник захворюваності серед популяції Броварського району зріс до 44,5 на 10 тис. населення, тоді як середня смертність за 10 років від МІ становить 7,6 на 10 тис. населення при середній смертності за 10 років від МІ по Україні 10,6.

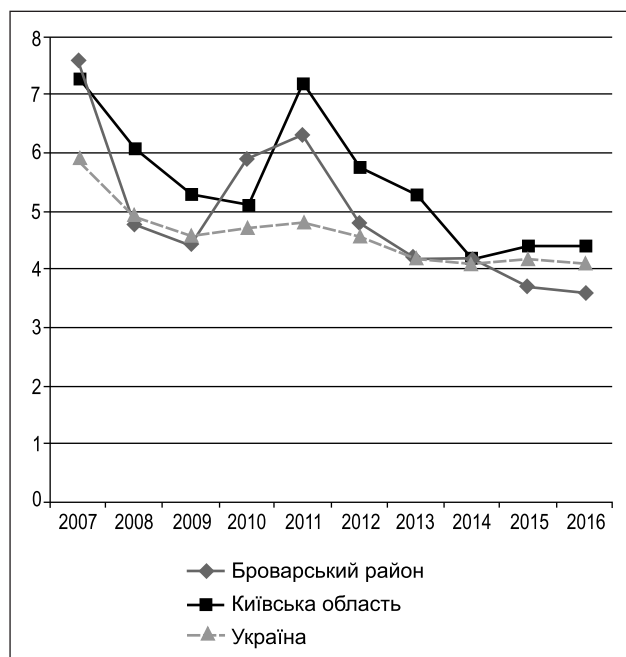
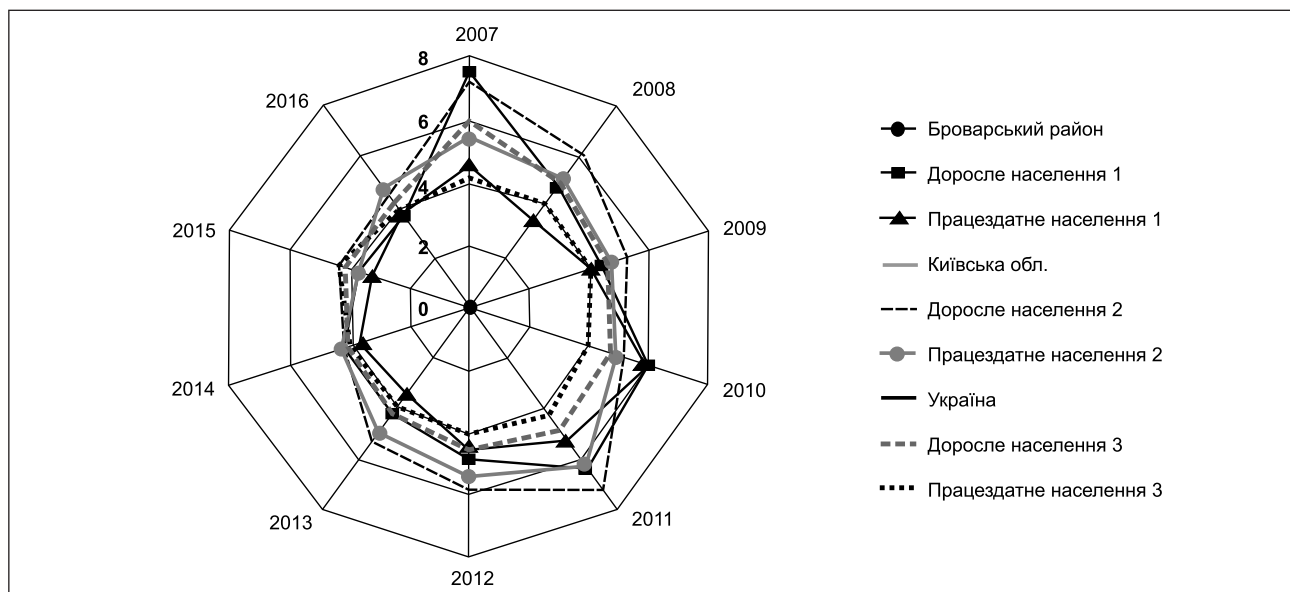


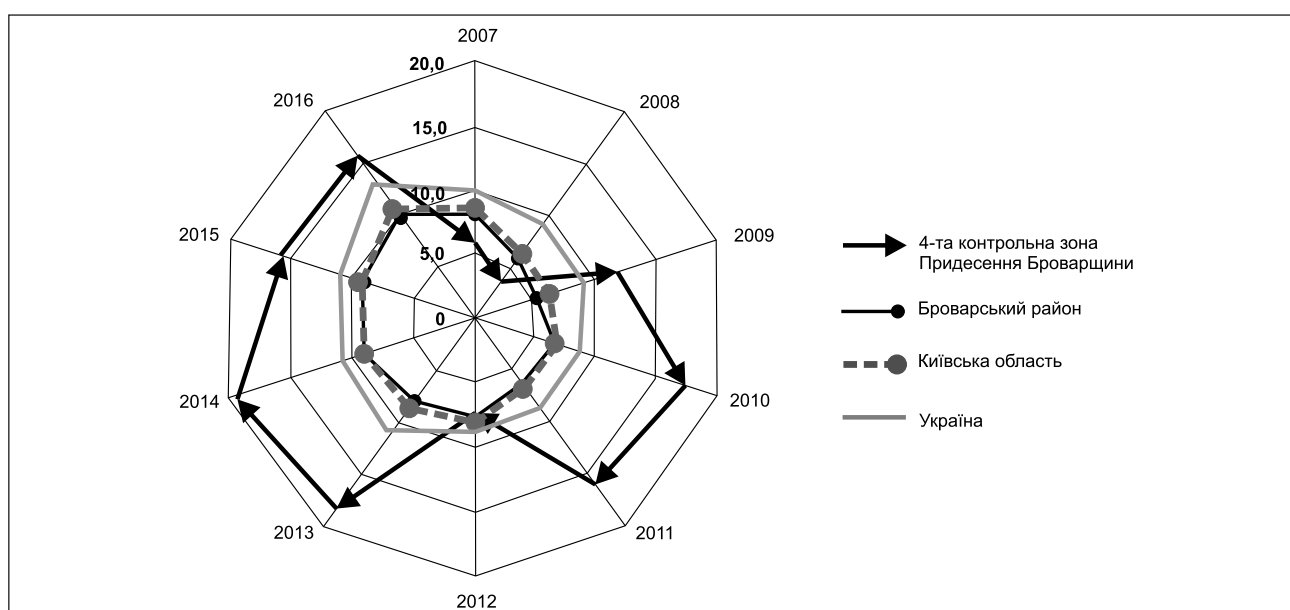
Рисунок 6. Динаміка інвалідності серед дорослого населення внаслідок МІ за 2007–2016 рр.



Рисуюнок 7. Динаміка первинної інвалідності внаслідок перенесених інсультів, порівняні Київська обл., Броварський район, Україна за 2007–2016 рр. (на 10 тис. населення)

Таблиця 4. Динаміка смертності від мозкового інсульту за 10 років (на 10 тис. дорослого населення), %

Рік	Контрольна зона Придесення Броварщини	Броварський район	Київська область	Україна
2007	6,0	8,3	8,5	9,8
2008	3,6	5,9	6,3	9,2
2009	12,1	5,4	6,4	9,1
2010	17,3	6,8	6,8	8,6
2011	16,0	6,4	6,7	8,8
2012	7,3	7,6	8,1	8,7
2013	18,2	7,7	8,5	11,0
2014	19,4	8,9	9,0	10,8
2015	15,8	9,1	9,4	11,0
2016	15,6	10,1	10,5	13,3



Рисуюнок 8. Динаміка смертності від мозкового інсульту за 10 років (на 10 тис. дорослого населення), %

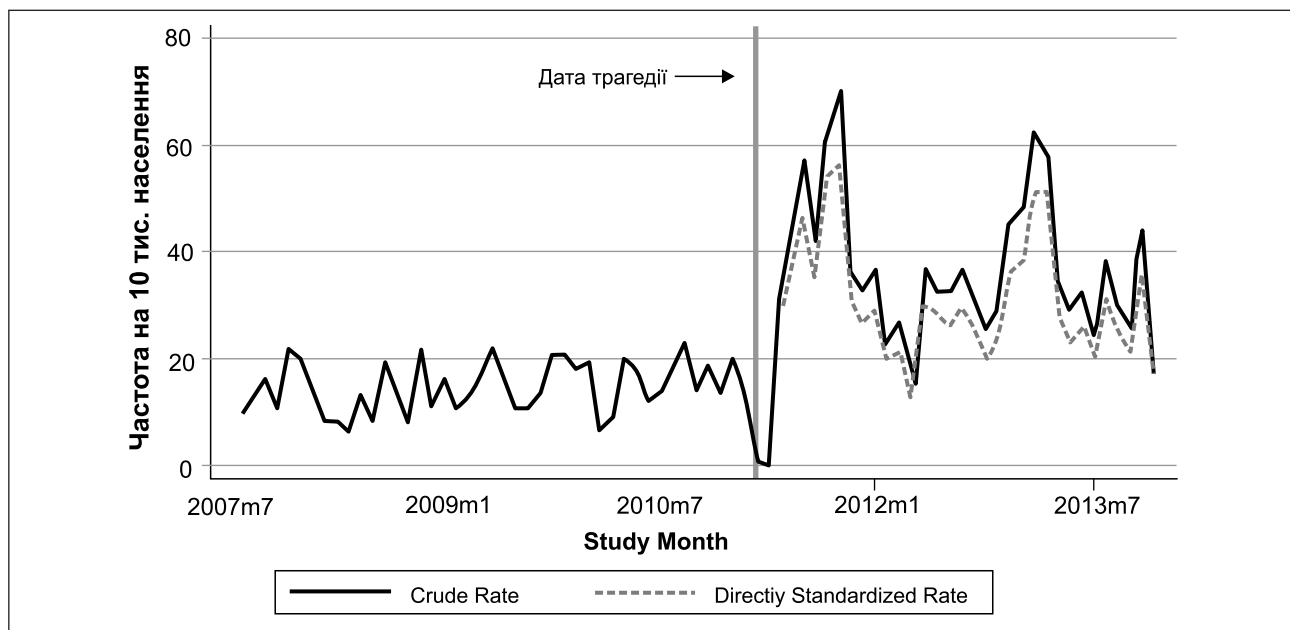


Рисунок 9. Частота інсультів після трагедії на Фукусімській АЕС в Японії зростає. Тренд по місту Мінамісома в префектурі Фукусіма [25]

Позитивні показники — співвідношення ішемічного інсульту та геморагічного 1 : 7, а по Україні — 1 : 4, що дає підстави для подальшого дослідження факторів ризику МІ, що слугуватиме доказовою базою мінімізації епідеміологічних показників МІ в Київському регіоні, який під час аварії на ЧАЕС найбільше постраждав. Чималу роль серед ФР інсульту, на нашу думку, відіграють радіаційне забруднення та інкорпороване зараження, як і психогенні фактори (гострий стрес, тривога, депресія), шкідливі звички, антропометричні фактори, соціально-економічна нестабільність, перманентний військовий конфлікт протягом останніх 6 років. І як завжди, медики мають обґрунтувати й оптимізувати профілактику ФР, діагностику та лікування інсультів. На сьогодні постійно стоїть питання створення та функціонування реєстру інсульту, інсультних центрів у великих містах для надання висококваліфікованої спеціалізованої допомоги хворим із гострим мозковим інсультом із залученням мультидисциплінарних бригад, спеціально підготовленого медичного персоналу для роботи з інсультними хворими (серед них — медичні сестри та молодший медперсонал). У таких центрах треба цілодобово використовувати нейровізуалізаційні методи дослідження, повинен працювати блок інтенсивної терапії, протишокова палата, інфарктне відділення, нейрохірургічна операційна. Хоча мультидисциплінарний підхід є основою надання допомоги в інсультних центрах (відділеннях), ключову роль в них повинні відігравати неврологи, що відповідає рекомендаціям міжнародних асоціацій. Своєчасна та адекватна допомога на догоспітальному етапі силами служби екстреної медичної допомоги (ЕМД) є обов'язковою умовою ефективного лікування гострого інсульту в стаціонарі. Тому треба розробляти заходи, спрямовані на удосконалення роботи

екстреної медичної допомоги, включаючи навчання лікарів, фельдшерів і забезпечення їх необхідною апаратурою та медикаментами. Персонал ЕМД повинен стати складовою частиною програми допомоги хворим із гострим інсультом, оскільки це пов'язано з великим потенціалом скорочення часу догоспітального етапу і поліпшенням результатів лікування інсультів згідно з основною концепцією «час — це мозок». Відомо, що за 1 секунду інсульту мозок старіє на 8 годин, за 1 хвилину — на 3 тижні, за весь період інсульту — на 36 років. Доведені позиції в лікуванні гострого ішемічного інсульту: терапія в інсультних блоках (відділеннях), тромболізис і тромбектомія; якщо останні не проведені — рекомендоване застосування ацетилсаліцилової кислоти. [2–4, 9, 10, 12–14]. Встановлено ефективність хірургічної декомпресії при злоякісних інфарктах у басейні середньої мозкової артерії. Лікування ішемічного інсульту базується на 3 постулатах: базисна терапія, вплив на судини мозку (реперфузійна терапія), вплив на нейрони [2, 3, 10, 11]. Інсультні бригади мають бути інтегровані до складу відділень невідкладної допомоги та центрів вторинної допомоги після інсульту (Comprehensive stroke center). Спеціалізовані неврологічні бригади, як і кардіологічні (бригади інтенсивної терапії), відіграють значну роль у наданні допомоги хворим з інсультом на догоспітальному етапі, що підтверджує їх право на існування в сучасній структурі охорони здоров'я. Міцні контакти ЕМД та інсультної служби стаціонарів також дозволили скоротити час допомоги на догоспітальному етапі. Описані служби треба об'єднати в систему, що забезпечує своєчасну госпіталізацію хворих — кандидатів на проведення тромболізису в регіональні інсультні центри. На сьогодні активно розглядаються питання використання індикаторів якості, виконання проекту

ESO-EAST/Angels, а це значить: полегшення доступу пацієнта з інсультом до профільного відділення; вдосконалення використання принципів доказової медицини в лікуванні інсульту; підвищення освіченості щодо питань інсульту; запровадження механізмів, що поліпшують надання медичної допомоги пацієнтам з інсультом: реєстр, індикатори якості, моніторинг, сучасні протоколи; запровадження міжнародних і національних стратегій з профілактики інсульту. Отже, завданнями, що стоять перед спеціалістами з боротьби з інсультом на будь-якому рівні організації, є використання декількох підходів. У першу чергу, на думку вчених з великим досвідом лікування інсульту, необхідно доукомплектування цих інсультних центрів відповідно сучасною апаратурою. Впровадження сучасного патерна інструментального, біохімічного, вірусологічного та імунологічного обстеження подібних хворих дозволить поліпшити діагностику, що призведе до ефективного лікування, а найголовніше — забезпечить селективну первинну і вторинну профілактику інсультів в осіб не тільки молодого, але й середнього віку [4–8]: 1) збільшити кількість людей, які задіяні у боротьбі з інсультом; 2) задовольнити гостру потребу в підготовці лікарів, медичних сестер та інтервенційних радіологів для роботи в мультидисциплінарних бригадах з боротьби з інсультом, створити для цього просвітницькі кампанії серед населення і медичних працівників; 3) планується ширше впроваджувати ендovasкулярну допомогу хворим з інсультом, створення цільового напрямку (стратегії) — надання невідкладної спеціалізованої медичної допомоги при мозковому інсульті з використанням новітніх технологій. Стратегія ґрунтується на активному розвитку в Україні протягом 5 років служби ендovasкулярної нейрорентгенохірургії; розробці нових та удосконаленні існуючих ендovasкулярних технологій лікування та профілактики завривають головного мозку, таких як мішкоподібні аневризми, артеріовенозні мальформації, каротидно-кавернозні фістули, деякі новоутворення мозку та різноманітні ішемічні й геморагічні ураження головного мозку тощо (нині в МОЗУ введено нову спеціальність «нейрорадіолог»); 4) збільшити зусилля, спрямовані на впровадження в практику кращих досягнень в лікуванні та профілактиці інсульту; 5) створити електронний реєстр інсультів і розширити відкриття інсультних центрів з комплектацією мультидисциплінарних бригад максимально по всій Україні.

Висновки

Проведені дослідження свідчать про те, що причин для виникнення мозкових інсультів багато, і на сьогодні вони досконально не вивчені. Особливостями клінічного перебігу мозкових інсультів в УЛНА є розвиток їх у середньому в 40–49 років і похилому віці, тривалий судинний анамнез, що характеризується трансформацією в дебюті вегетосудинної дистонії на дисциркуляторну (пострадіаційну) енцефалопатію, переважання ішемічного характеру мозкового інсульту над геморагічним, ураження переважно каротидного басейну,

відносна доброякісність клінічного перебігу, прогресуючий характер психічних розладів, супутня соматична коморбідна патологія, наявність стійкого патоморфологічного субстрату з боку як судинної ендотеліальної дисфункції, так і мозкової лікворної системи. Отримана інформація доповнює дані щодо патогенезу, клініки й діагностики МІ в УЛНА й становить практичний інтерес. порушені питання оптимізації надання спеціалізованої допомоги в інсультних відділеннях, центрах, достатньої їх комплектації як кадрами, так і апаратурою, а також подальшої реабілітації стають наріжним каменем у подоланні епідемії інсульту. Виходячи зі сказаного, зберігається необхідність продовження фундаментальних досліджень в цій галузі та якнайшвидшої розробки, впровадження наукової концепції щодо профілактики, раннього виявлення основних модифікованих факторів ризику інсульту разом з сімейними терапевтами, спеціалістами вузького профілю. Належне лікування інсульту, безперечно, покращить якість життя пацієнтів та їх родичів.

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

Список літератури

1. Боженко Н.Л. Фітокорекція психоемоційних розладів у хворих у постінсультний період. *Ліки України*. 2011. № 4. С. 86–89.
2. Дзак Л.А. Инсульт у молодых пациентов. *Здоров'я України*. 2009. № 5. С. 12–15.
3. Зозуля І.С., Зозуля А.І., Волосовец А.О. Деякі напрямки поліпшення надання медичної допомоги при мозковому інсульті. *Український вісник психоневрології*. 2017. 25. Вип. 1(90).
4. Евтушенко С.К. Гетерогенный ишемический инсульт у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003. № 5. С. 74–82.
5. Евтушенко С.К., Иванова М.Ф., Налетов С.В., Евтушенко И.С. Гормональные контрацептивные средства как фактор риска ишемического инсульта у женщин молодого возраста. *Международный неврологический журнал*. 2008. № 3(19). С. 30–34.
6. Евтушенко С.К., Шепотинник Е.В., Фадеева Г.В. Патологическая роль гемодинамически незначимого открытого овального окна в развитии кардиоэмболического инсульта. *Международный неврологический журнал*. 2008. № 1(17). С. 54–57.
7. Евтушенко С.К. От этиологии подвидов инсультов у лиц молодого возраста — к их эффективному лечению и профилактике. *Матеріали XII Міжнародної конференції «Актуальні напрямки в неврології: сьогодні та майбутнє»*. Судак, 2010. С. 12–18.
8. Евтушенко С.К., Дюба Д.Ш., Евтушенко И.С., Симонян В.А., Гончарова Я.А. Роль клинических, гемодинамических и биохимических нарушений у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий в прогнозировании групп риска острых церебральных осложнений.
9. Кузнецова С.М., Красиленко Е.П., Кузнецов В.В. Сосудистые заболевания головного мозга и церебральное кровообращение у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Клин. геронтология*. 2004. № 8. С. 18.

10. Матяш М.М., Онопрієнко О.П. Епідеміологія мозкового інсульту в Броварському районі Київської області України. *Неврологія, психіатрія, психотерапія*. 2018. № 2(45).
11. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань та організація допомоги хворим з мозковим інсультом в Україні. *Український вісник неврології*. 2017. Т. 25. № 1(90). С. 22-24.
12. Мироненко Т.В. Клинические особенности мозговых инсультов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. *Международный медицинский журнал*. 2007. Т. 2. № 12.
13. Онопрієнко О.П. Постінсультна депресія (сучасний погляд на проблему та власні спостереження). *East European Journal of Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2020. № 6(1-2).
14. Подсонная И.В., Шумахер Г.И., Шамшина Т.В. Состояние мозговой гемодинамики при цереброваскулярных заболеваниях у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Сб. тезисов, докладов I съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока. 2005. С. 571.
15. Сучасні погляди на лікування ішемічного інсульту. *Академія інсульту. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя. Неврологія, психіатрія, психотерапія»*. 2018. № 4(47).
16. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии. *Укр. мед. часопис*. 2011. № 5(58). С. 1-12.
17. Трещинська М.А., Головченко Ю.І. Поширеність судинних факторів ризику в осіб із початковими проявами ішемії мозку. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2014. № 8. С. 31-39.
18. Труфанов Е.А., Свиридова Н.К., Парникоза Т.П. и др. Журнальный неврологический клуб. *Цереброваскулярные заболевания: заболеваемость, смертность, факторы риска, диагностика и лечение. Східно-європейський неврологічний журнал*. 2016. № 4(10). С. 17-20.
19. Труфанов Е.А. Инсульт — актуальное направление кардионеврологии. *Східно-європейський неврологічний журнал*. 2015. № 3. С. 54-56.
20. Труфанов Е.А. Профилактика инсультов. *Экспресс-клуб*. 2013. № 51(1051). С. 43.
21. Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки: *Національна доповідь України*. К., 2016. 177 с.
22. Berg A., Psych L., Lonnqvist J. et al. Assessment of Depression After Stroke. A Comparison of Different Screening Instruments. *Stroke*. 2009. 40. 523-9.
23. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009. 373. 746-58.
24. De Ryck A., Brouns R. et al. A prospective study on the prevalence and risk factors of poststroke depression. *Cerebrovasc. Dis. Extra*. 2013. 3. 1-13.
25. Gilmour S., Sugimoto A., Nomuro S., Oikawa T. Long-term Changes in stroke-related hospital admission after Fukushima triple disaster. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2015. 63(11). 2425-2426.
26. *Radiation-and-hann-to-human-health.pdf*. Радіація і шкода для здоров'я людини. <http://www.beyondnuclear.org/>.

Отримано/Received 19.12.2020

Рецензовано/Revised 08.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 12.01.2021 ■

О.П. Онопрієнко

Municipal Non-Profit Enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Brovary, Kyiv region, Ukraine

Current angioneurology trends in medical care for stroke among the population, including those living in temporarily contaminated areas of Ukraine, and participants of elimination of Chernobyl accident consequences: modern view of the problem and own researches (to the 35th anniversary of the man-made disaster at the Chernobyl Nuclear Power Plant)

Abstract. The article highlights the stroke as a global problem, its association with three groups of risk factors (pathogenetic, psychogenic, and ecological — environmental pollution). On the threshold of 35th anniversary of the man-made Chernobyl disaster (April 26, 1986), the author has compared data on the stroke in Ukraine and Japan after Fukushima Daiichi nuclear disaster (March 11–12, 2011), which led the melting of the reactor core at three power units. Issues are raised on optimizing the provision of specialized medical care to patients with stroke, risk factors for stroke. It is necessary to minimize the consequences, optimize treatment, prevention of risk factors, especially in those areas where the population is exposed to the danger of an incorporated radiation injury to the body through food and water. Also, it is necessary to improve specialized stroke care, to create stroke centers in the regions of Ukraine. Studies have shown that there are many causes of stroke, and they are not yet fully understood. The features of the clinical course of strokes in participants of elimination of Chernobyl accident consequences are their development in patients with average age of 40–49 years and in the elderly, long vascular history, characterized by transformation of vascular dystonia in dyscirculatory (postradiation) encephalopathy during the onset, the predominance of ischemic

stroke over hemorrhagic, lesions mainly of the carotid system, the relative benign clinical course of the disease, progressive nature of mental disorders, concomitant somatic pathology, the presence of a stable pathomorphological substrate in both vascular-endothelial dysfunction and cerebrospinal fluid system. The obtained information complements the data on the pathogenesis, clinical pattern and diagnosis of stroke in participants of elimination of Chernobyl accident consequences and is of practical interest. Raised issues of optimizing the provision of specialized care in stroke units, centers, their sufficient complement, both in terms of staff and equipment, as well as issues of subsequent rehabilitation are becoming the cornerstone in overcoming the stroke epidemic. Based on the above, there remains the need to continue fundamental researches in this area and to develop and introduce as soon as possible a scientific concept for prevention, early identification of the main modifiable risk factors for stroke in conjunction with family therapists, narrow specialists. Proper stroke treatment will undoubtedly improve the quality of life of patients and their families.

Keywords: stroke; risk factors; morbidity; mortality; disability; man-made disaster; Chernobyl Nuclear Power Plant; specialized stroke centers; diagnosis; treatment

Оноприенко А.П.

КНП «Броварская многопрофильная клиническая больница», г. Бровары Киевской области, Украина

Современные ангионеврологические тренды медицинской помощи в случае мозгового инсульта среди населения, в том числе проживающего на временно загрязненных территориях Украины, и УЛПА на ЧАЭС: современный взгляд на проблему и собственные исследования (к 35-летию техногенной аварии на ЧАЭС)

Резюме. В статье освещен инсульт как проблема мирового масштаба, его связь с тремя группами факторов риска (патогенетическими, психогенными и экологическими — загрязнение окружающей среды). В преддверии 35-й годовщины техногенной катастрофы в Чернобыле (26 апреля 1986 года) автор сравнил данные по инсульту в Украине и в Японии после аварии на АЭС «Фукусима-1» (11–12 марта 2011 года), которая привела к расплавлению активной зоны реакторов сразу на трех энергоблоках. Поднимаются вопросы оптимизации оказания специализированной медицинской помощи больным с мозговым инсультом, факторами риска инсульта. Необходимо минимизировать последствия, оптимизировать лечение, профилактику факторов риска, особенно в тех районах, где население подвергается опасности инкорпорированного радиационного поражения организма через пищевые продукты и воду. Также необходимо улучшение специализированной инсультной помощи, создание инсультных центров в областях Украины. Проведенные исследования свидетельствуют, что причин для возникновения мозговых инсультов много, и на сегодняшний день они недостаточно изучены. Особенности клинического течения мозговых инсультов у участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на ЧАЭС являются развитие их в среднем в 40–49 лет и пожилom возрасте, длительный сосудистый анамнез, что характеризуется трансформацией в дебюте вегетососудистой дистонии в дисциркуляторную (пострадиационную) энцефалопатию, преобладание

ишемического характера мозгового инсульта над геморрагическим, поражение преимущественно каротидного бассейна, относительная доброкачественность клинического течения, прогрессирующий характер психических расстройств, сопутствующая соматическая коморбидная патология, наличие устойчивого патоморфологического субстрата со стороны как сосудистой эндотелиальной дисфункции, так и мозговой ликворной системы. Полученная информация дополняет данные о патогенезе, клинике и диагностике мозгового инсульта у УЛПА и представляет практический интерес. Поднятые вопросы оптимизации оказания специализированной помощи в инсультных отделениях, центрах, достаточной их комплектации как кадрами, так и аппаратурой, а также вопросы последующей реабилитации становятся краеугольным камнем в преодолении эпидемии инсульта. Исходя из сказанного, сохраняется необходимость продолжения фундаментальных исследований в этой области и скорейшей разработки, внедрения научной концепции по профилактике, раннему выявлению основных модифицируемых факторов риска инсульта совместно с семейными терапевтами, специалистами узкого профиля. Надлежащее лечение инсульта, безусловно, улучшит качество жизни пациентов и их родственников.

Ключевые слова: мозговой инсульт; факторы риска; заболеваемость; смертность; инвалидность; техногенные аварии; ЧАЭС; специализированные инсультные центры; диагностика; лечение

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.ebsr.com>)

4.1. Відновлення функції верхньої кінцівки

4.1.1. Етапи відновлення моторної функції за Бруннстромом

Сім етапів відновлення моторної функції за Бруннстромом (докладніше див. таблицю нижче):

1. М'який параліч. Відсутність рефлексів.
2. Певна вираженість спастичного тону. Відсутність довільних рухів. Синергія, викликана фасилітацією.
3. Відмічається явна спастичність. Синергетичні рухи можна викликати добровільно.
4. Спастичність зменшується. Переважають синергетичні рухи.

5. Спастичність поступово зменшується. Синергія втрачає перевагу, хоча все ще присутня.

6. Координація і патерни руху майже нормальні. Проблема з більш швидкими складними рухами.

7. Нормальне функціонування відновлене.

4.1.2. Типове відновлення й прогностичні фактори

За даними дослідження Nakayama et al. (1994), для пацієнтів, які пережили інсульт і мають тяжку форму парезу руки з незначним або відсутнім активним рухом, під час госпіталізації:

- 14 % — повне відновлення моторної функції;
- 30 % — часткове відновлення.

Етапи відновлення моторної функції з інструментом виявлення порушень після інсульту Chedoke — McMaster (Gowland et al., 1993)

Етапи	Характеристики
1	Найявний м'який параліч. Фазні рефлекси розтягування відсутні або гіпоактивні. Активні рухи не можна викликати рефлекторно за допомогою сприятливого стимулу або довільно
2	Спастичність присутня і відчувається як опір пасивним рухам. Відсутність добровільних рухів, але сприятливий стимул викличе рефлекторну синергію кінцівок. Ці синергії кінцівок складаються зі стереотипних рухів згиначів і розгиначів
3	Відмічається явна спастичність. Синергетичні рухи можна викликати добровільно, але вони не є обов'язковими
4	Спастичність зменшується. Патерни синергії можна змінити, якщо спочатку відбувається слабкіша синергія. Рух, що поєднує антагоністичні синергії, може бути здійснений, коли основні руші є сильними компонентами синергії
5	Спастичність зменшується, але це очевидно лише при швидкому русі й у крайніх точках. Патерни синергії можна переглянути, якщо спочатку відбувається сильніша синергія. Можна виконувати рухи, для яких потрібні слабкі компоненти обох синергій, що діють як основні руші
6	Координація і патерни руху можуть бути майже нормальними. Спастичність, яка проявляється через опір пасивним рухам, відсутня. Аномальні патерни руху з порушеннями своєчасності виникають, коли вимагаються швидкі або складні дії
7	Нормальне функціонування відновлене. Можливі «нормальні» різновиди швидких, відповідних віку складних рухових патернів, які є своєчасними, з нормальною координацією, силою і витривалістю. Докази функціональних порушень порівняно зі звичайною стороною відсутні. Є «нормальна» сенсорно-перцептивна моторна система

За даними дослідження Kwakkel et al. (2003), за 6 місяців 11,6 % пацієнтів досягли повного функціонального відновлення, тоді як у 38 % спостерігались майже точні координовані рухи.

Потенційні прогностичні фактори відновлення верхньої кінцівки включають активне розгинання пальців та абдукцію плеча:

1. Встановлено, що активне розгинання пальців є надійним прогностичним фактором коротко-, середньо- і довгострокового відновлення після інсульту (Smania et al., 2007).

2. Пацієнти з мінімальною абдукцією плеча й контролем рухів верхньої кінцівки при геміпаретичній формі ураження при надходженні на реабілітацію мали досить високі шанси відновити деяку здатність кисті, тоді як пацієнти, які не контролювали проксимальний рух руки, мали поганий прогноз на відновлення працездатності рук (Houwink et al., 2013).

3. Дослідження EPOS продемонструвало, що пацієнти, які можуть незначним чином розгинати пальці й відводити плече на 2-й день після інсульту, мали 98% імовірність досягнення певного ступеня точності й координованості рухів через 6 місяців, на відміну від 25% імовірності в тих, хто не демонстрував подібного добровільного моторного контролю.

4. Крім того, у 60 % пацієнтів, які почали розгинати пальці протягом 72 годин, через 6 місяців повністю відновилося функціонування верхніх кінцівок за шкалою ARAT (Nijland et al., 2010).


4.1.3. Відновлення верхньої кінцівки: фіксована пропорція

Протягом 6 місяців після інсульту порушення функціонування верхньої кінцівки відновлюється за фіксованою пропорцією. Фіксована пропорція передбачає, що 70 % максимально можливого покращання моторної функції кожного пацієнта відбувається незалежно від початкових порушень (оцінювання за шкалою Фугля-Меєра), але лише у випадку тих пацієнтів, які не втратили інтактну (моторну) функцію кортикоспінального тракту (Prabhakaran et al., 2008). Необоротні структурні пошкодження кортикоспінального тракту серйозно обмежують відновлення верхньої кінцівки (Stinear et al., 2007; 2012). Як свідчать дані досліджень, на цю фіксовану пропорцію відновлення моторної функції після порушення не впливають реабілітаційні методи лікування. Дослідження за допомогою 3D-принтера з кінематикою в пацієнтів, які пережили підгострий період інсульту й ішемічний інсульт, демонструє, що **відновлення моторних функцій, пов'язане з реабілітацією, зумовлене більшою мірою адаптивними або компенсаторними стратегіями навчання**. Більшість клінічних тестів, призначених для оцінки відновлення моторних функцій верхніх кінцівок (наприклад, тест моторної активності руки (див. нижче)), оцінюють лише функцію або здатність пацієнта виконати завдання.








4.2. Оцінка верхньої кінцівки

Для оцінки реабілітації верхніх кінцівок застосовується широкий спектр критеріїв ефективності. Їх можна поділити на загальні категорії, перелічені нижче.

4.2.1. Оцінювання верхніх кінцівок і критерії ефективності

Категорія	Обґрунтування	Індивідуальні інструменти оцінювання
1	2	3
Моторна функція 	Оцінити велику моторику й низку загальних заходів, які застосовуються для оцінювання порушень моторної функції при застосуванні верхніх кінцівок	<ul style="list-style-type: none"> — Тест моторної активності руки (ARAT) — Шкала неспроможності функціонування руки, плеча й кисті (QuickDASH) — Оцінювання Фугля-Меєра (FMA) — Проба на тремтіння пальців (FOT) — Тест функції руки Джебсена — Тейлора (JTHFT) — Ручне функціональне тестування (MFT) — Оцінка клубу моторики (MCA) — Шкала оцінки рухів для верхньої кінцівки (UE) в пацієнтів, які пережили інсульт (MES-UE) — Шкала оцінки ступеня моторних функцій (MSS) — Функціональний тест Ранчо Лос Амігос для UE при геміпаретичній формі ураження — Шкала оцінки активності Содрінга (SMES) — Набір для оцінки порушень після інсульту (SIAS) — Оцінювання рухів під час реабілітації після інсульту (STREAM) — Тест функції руки Соллермана (SHFT) — Шкала ступеня втрати дієздатності верхньої кінцівки після інсульту (SULCS) — Анкета університету штату Меріленд для оцінки функціонування руки (UMAQ) — Тест функцій верхньої кінцівки (UEFT) — Тест на моторну функцію Вульфа (WMFT)

Закінчення

1	2	3
Тяжкість інсульту в країнах світу 	Оцінити тяжкість інсульту за допомогою глобальної оцінки порушень після інсульту	<ul style="list-style-type: none"> — Етапи відновлення за Бруннстромом (BRS) — Модифікована шкала Ренкіна (MRS) — Шкала тяжкості інсульту національних інститутів здоров'я США (NIHSS) — Шкала порушень неврологічної функції (NFDS)
Сила м'язів 	Оцінити силу м'язів під час руху й виконання завдань	<ul style="list-style-type: none"> — Сила стискання кисти — Ізокінетичний піковий момент (IPT) — Мануальне тестування сили м'язів (MMST) — Шкала Ради медичних досліджень (MRCS)
Точність і координаваність рухів 	Оцінити дрібну моторику й мануальні навички за допомогою різноманітних завдань, особливо ті, що виконуються руками	<ul style="list-style-type: none"> — Тест «коробка та кубики» (BBT) — Пальценосова проба (FNT) — Задача орієнтування решітки (GOT) — Тест із дошкою з пазами для вставлення штирів (GPT) — Тест на точність і координаваність рухів рук університету Міннесоти (MMDT) — Тест з дев'ятьма отворами й стрижнями (9HPT) — Перцептивно-моторний тест Пердью при роботі на комутаційній панелі (PPT)
Діапазон руху 	Оцінити здатність вільно рухати верхньою кінцівкою в суглобах як пасивно, так і активно	<ul style="list-style-type: none"> — Об'єм активних рухів (AROM) — Максимальний кут розгинання ліктя під час спроби дотягнутися до чогось (MEEAR) — Об'єм пасивних рухів (PROM)
Пропріорецепція 	Оцінити чутливість тіла й розташування кінцівок	<ul style="list-style-type: none"> — Тест на пропріорецепцію (JPST) — Анкета кінестетично-візуальних зображень (KVIQ) — Переглянута Ноттінгемська шкала оцінки сенсорних порушень (RNSA)
Активність у повсякденному житті 	Оцінити результативність і рівень самостійності в різних повсякденних завданнях	<ul style="list-style-type: none"> — Тест на моторну здатність руки (AMAT) — Оцінка моторних і професійних навичок (AMPS) — Індекс Бартел (BI) — ABILHAND — Канадська шкала продуктивності праці (COPM) — Інструмент активності рук і кистей Chedoke (CAHAI) — Індекс руки Дуруоза (DHI) — Тест Френчай для оцінки функцій руки (FAT) — Індекс діяльності Френчай (FAI) — Шкала функціональної активності (FAS) — Шкала функціональної незалежності (FIM) — Шкала досягнення індивідуальних цілей (GAS) — Модифікований індекс Бартел (mBI) — Журнал моторної активності (MAL) — Шкала оцінки моторних функцій (MAS) — Ноттінгемська розширена ADL (NEADL) — Ноттінгемська оцінка спроможності одягатися після інсульту (NSDA) — Шкала впливу інсульту (SIS) — Анкета STAIS стосовно інсульту (SSQ) — Тест на ефективність верхньої кінцівки (UPSET)
Спастичність 		<ul style="list-style-type: none"> — Шкала Ешворта (AS) — Шкала згинання пальців за Брахтом (BFFS) — Шкала оцінки інвалідизації (MAS) — Модифікована шкала Ешворта (mAS) — Шкала стійкості до пасивних рухів (REPAS) — Шкала частоти м'язових спазмів (SFS)

4.2.2. Моторна функція

Тест моторної активності руки (ARAT)

ARAT — це тест, спеціально розроблений для визначення обмеження активності руки, який оцінює здатність пацієнта поводитися з предметами, що відрізняються за розміром, вагою і формою. У тесті оцінюються моторні функції руки за 19 пунктами, як дистальні, так і проксимальні рухи. За кожний пункт пацієнт отримує бал у порядку 0, 1, 2 або 3, при цьому вищі значення вказують на кращий стан моторної активності руки. Загальний бал ARAT — це сума результатів за 19 пунктами, а отже, максимальний бал — 57. Показано, що цей показник є досить надійним під час повторного тестування й має внутрішню валідність, коли використовується для оцінки моторної функції у хворих на ішемічний інсульт (Ward et al., 2019; Nomikos et al., 2018).

Оцінювання Фугля-Меєра (FMA)

FMA — це показник порушення, що використовується для оцінки моторної функції та контролю, включно з рівновагою, відчуттям і болем у суглобах у пацієнтів після інсульту. Він складається з 155 пунктів, кожен з яких оцінюється за трибальною порядковою шкалою. Максимальна оцінка моторної ефективності — 66 балів за верхню кінцівку, 34 бали за нижню кінцівку, 14 балів за рівновагу, 24 бали за відчуття й 44 бали за пасивні рухи суглобів і біль у суглобах, максимальна кількість балів, яку можна отримати, — 266. Доведено, що показник є досить надійним та обґрунтованим (Nilsson et al., 2001; Sanford et al., 1993).

Оцінювання Фугля-Меєра для верхньої кінцівки (FMA-UE)

FMA-UE — це показник, що використовується для оцінки моторної функції верхньої кінцівки в пацієнтів після інсульту. Він складається з чотирьох категорій (плече/лікоть/передпліччя, зап'ястя, кисть/палець і координація) і включає 23 різні рухи, які оцінюють 33

елементи. Елементи оцінюються за 3-бальною шкалою: 0 = неспроможний до виконання, 1 = часткова спроможність до виконання та 2 = майже нормальна здатність до виконання. Під час оцінювання можна отримати максимально 66 балів, а надійність та обґрунтованість оцінювання доведено (Okuyama et al., 2018; Villán-Villán et al., 2018).

Тест на моторну функцію Вулфа (WMFT)

WMFT — це показник, що кількісно визначає моторну здатність верхніх кінцівок у тих, хто пережив інсульт. Тест складається із 17 завдань (наприклад, підняти руки вгору, за допомогою лише абдукції плеча, взяти олівець, взяти скріпку). Потім ці завдання поділяються на 3 сфери: функціональні завдання, показники сили і якості рухів. Пацієнти оцінюються за 6-бальною шкалою (1 = не може виконати завдання, 6 = виконує завдання з тією ж успішністю, як і неуразженою стороною). Доведено, що цей показник є досить надійним та обґрунтованим (Nilsson et al., 2005; Wolf et al., 2001).

4.2.3. Точність і координованість рухів

Тест «коробка та кубики» (BBT)

BBT — це показник односторонньої точності й координованості рухів рук пацієнтів, які пережили інсульт, під час виконання дій, що характеризують велику моторику. Цей показник складається з 1 функціонального завдання. Таке завдання передбачає пересування пацієнтом якомога більшої кількості дерев'яних кубиків з одного кінця перегородженої коробки на інший протягом 60 секунд. Результати пацієнтів оцінюються на основі кількості кубиків, які вони пересунули (чим більше пересунутих кубиків, тим кращий результат). Доведено, що цей показник є досить надійним та обґрунтованим (Higgins et al., 2005; Platz et al., 2005).

Тест моторної активності руки (ARAT)

Питання	Відповідь
Що він вимірює?	Функціонування й точність і координованість рухів верхніх кінцівок (Hsueh et al., 2002)
Яка шкала застосовується?	ARAT складається з 19 пунктів, призначених для оцінки чотирьох сфер функціонування: здатність схопити, стиснути, ущипнути й велика моторика. Кожне питання оцінюється за порядковою шкалою від 0 (відсутність руху) до 3 (нормальне виконання завдання)
Які ключові бали?	Кількість набраних балів коливається від 0 до 57, причому нижчі бали вказують на більший рівень погіршення стану
Які його сильні сторони?	Порівняно короткий і простий показник функціонування верхньої кінцівки. Офіційна підготовка не потрібна. Пацієнти, які демонструють кращу функціональність, тестування проходять швидше
Які його обмеження?	Добра діагностична обґрунтованість, хоча інші форми обґрунтованості не оцінювались серед популяції пацієнтів з інсультом. Виявлено значні наслідки вищої і нижчої меж (Van der Lee et al., 2002). Лінійний показник; отже, аналіз підмножин не слід використовувати самостійно, а треба тільки підсумовувати, щоб отримати єдиний загальний бал, що свідчить про функцію верхньої кінцівки (Koh et al., 2006)

Тест «коробка та кубики»

Питання	Відповідь
Що він вимірює?	Показник на основі ефективності точності і координованості рухів під час виконання дій, що характеризують велику моторику
Яка шкала застосовується?	150 невеликих дерев'яних кубиків розміщено в одному з двох рівних відсіків перегородженої прямокутної коробки. Респондентів садять і дають завдання пересунути якомога більше кубиків по одному з одного відсіку в інший за 60 секунд
Які ключові бали?	ВВТ оцінюється шляхом підрахунку кількості кубиків, які було пересунуто через перегородку з одного відсіку в інший протягом однієї хвилини
Які його сильні сторони?	Швидкий і простий в проведенні. Простота виконання завдання й сидіння під час виконання можуть зробити тест доступнішим для широкого кола людей. Встановлені вікові й гендерно-стратифіковані норми покращують інтерпретацію результатів. Результати можуть застосовуватись як прогностичний показник фізичного здоров'я
Які його обмеження?	Шум при виконанні може відволікати увагу інших пацієнтів

Тест з дев'ятьма отворами й стрижнями (9НРТ)

9НРТ — це показник загальної точності і координованості рухів рук пацієнтів, які пережили інсульт, під час виконання дій, що характеризують велику моторику. Цей показник складається з 1 функціонального завдання. Пацієнтам пропонується вийняти з контейнера 9 стрижнів і вставити їх в отвори. Після того, як всі 9 стрижнів вставлені, їх виймають з отворів якомога швидше і поміщають назад у контейнер. Оцінюють, як швидко пацієнти можуть вставити й вийняти стрижні, тому чим швидший час вони продемонструють, тим кращий це результат. Доведено, що цей показник є досить надійним і діагностично обґрунтованим (Nilsson et al., 2017).

Перцептивно-моторний тест Пердю при роботі на комутаційній панелі (PPT)

PPT — це показник точності сили стискання й швидкості в тих, хто пережив інсульт. Цей показник складається з 1 функціонального завдання. Пацієнтам пропонується розмістити якомога більше шпильок на комутаційній панелі за 30 секунд, а потім повторити цю вправу для іншої руки. Результати пацієнтів оцінюють за кількістю шпильок, які вони можуть розмістити на комутаційній панелі за певний проміжок часу. Доведено, що цей показник є досить надійним та обґрунтованим (Gonzalez et al., 2017; Wittich & Nadon, 2017).

4.2.4. ADL**Індекс Бартел (BI)**

Індекс Бартел — це показник того, наскільки добре пацієнт, який пережив інсульт, може функціонувати самостійно та наскільки якісно він може мати активність у повсякденному житті (ADL). Показник складається зі шкали з 10 елементів (наприклад, годування, догляд, одягання, контроль кишечника). Потім кожне завдання вимірюється за 3-бальною шкалою функціональних здібностей/шкалою незалежності. Доведено, що цей показник є досить надійним

та обґрунтованим у повному вигляді (Gonzalez et al., 2018; Park et al., 2018).

Здатність користуватися обома руками (ABILHAND)

ABILHAND — це показник того, наскільки добре людина, яка пережила інсульт, використовує обидві руки для виконання різноманітних мануальних завдань. Показник передбачає виконання 23 загальних дій із застосуванням обох рук (наприклад, забивання цвяха, загортання подарунків, різання м'яса, застібання сорочки, відкриття пошти). Потім кожне завдання оцінюється за 3-бальною шкалою (0 = виконання дії неможливе, 1 = складно, 2 = легко) з огляду на загальну здатність. Доведено, що цей показник є досить надійним та обґрунтованим у повному вигляді (Ashford et al., 2008; Penta et al., 2001).

Канадська шкала продуктивності праці (COPM)

COPM — це показник того, наскільки добре людина, яка пережила інсульт, обслуговує себе, наскільки є ефективною і як проводить дозвілля. Оцінка складається з 25 функціональних елементів/завдань (наприклад, купання, здатність працювати принаймні неповний робочий день, діяльність, яку доводиться при цьому виконувати). Потім кожне завдання оцінюється за єдиною 10-бальною рейтинговою шкалою, при цьому в першу чергу вимірюється рівень майстерності в кожній з 3 підкатегорій (самообслуговування, ефективність і дозвілля). Доведено, що цей показник є досить надійним та обґрунтованим у повному вигляді (Yang et al., 2017).

Інструмент активності рук і кистей Chedoke (САНАІ)

САНАІ — це показник функціонування верхньої кінцівки, для визначення якого застосовується 13-бальна кількісна шкала для оцінки відновлення руки й кисті при виконанні активності в повсякденному житті після інсульту. Це тест на ефективність із застосуванням 13 пунктів, що виконуються в реальному житті, призначених для заохочення викорис-

тання пацієнтом обох верхніх кінцівок. Нараховані бали відображають відносну здатність пацієнта самостійно виконувати стабілізацію або маніпуляцію в ADL з ураженою верхньою кінцівкою. Доведено, що цей показник є досить надійним під час повторного тестування й надає узгоджені висновки, а також належну структуру й діагностичну обґрунтованість (Ward et al., 2019; Schuster-Amft et al., 2018; Barreca et al., 2004).

Шкала функціональної незалежності (FIM)

FIM є показником завантаженості і як така є зворотним маркером функціональної незалежності, що визначається як здатність виконувати повсякденні завдання безпечно й без сторонньої допомоги. Захід складається з 6 сфер функцій (контроль сфінктера, самообслуговування, мобільність, рух, спілкування й соціальне пізнання). Елементи цих сфер: управління сечовим міхуром, догляд за собою, переміщення у ванну й вихід з неї, швидкість ходьби, розуміння й соціальна взаємодія. Потім кожне завдання оцінюється за 7-бальною шкалою Лінкерта (1 = допомога в усіх сферах). Доведено, що цей показник є максимально надійним і діагностично обґрунтованим у повному вигляді (Granger et al., 1998; Linacre et al., 1994; Granger et al., 1993).

Модифікований індекс Бартел (МВІ)

МВІ — це показник того, наскільки добре пацієнт, який пережив інсульт, може функціонувати самостійно і наскільки якісно він може мати активність у повсякденному житті (ADL). Показник складається зі шкали з 10 елементів (наприклад, годування, догляд, одягання, контроль кишечника). Потім кожне завдання вимірюється за 5-бальною шкалою функціональних здібностей/шкалою незалежності. Доведено, що цей показник є досить надійним та обґрунтованим у повному вигляді. *Примітка.* Єдина відмінність між модифікованим індексом Бартел та оригінальним індексом Бартел полягає в тому, що модифікований індекс Бартел представлений 5-бальною шкалою оцінок, тоді як оригінальний індекс Бартел — 3-бальною (MacIsaac et al., 2017; Ohura et al., 2017).

Журнал моторної активності (MAL)

MAL — це показник використання і якості руху ураженої руки, який повідомляється пацієнтом. Оцінка складається з 30 функціональних завдань (наприклад, розкладання кухонного приладдя, застібання сорочки, розчісування волосся). Потім кожне завдання вимірюється за 6-бальною шкалою (0 = повна нездатність використовувати уражену руку). Доведено, що цей показник є досить надійним та обґрунтованим (Chuang et al., 2017).

Шкала оцінки моторних функцій (MAS)

MAS — це показник, заснований на ефективності, який оцінює повсякденну моторну функцію. Оцінка складається з 8 завдань, в основі яких лежать моторні функції (наприклад, лежання на спині, утримання балансу під час сидіння, ходьба). Потім кожне завдання вимірюється за 7-бальною шкалою (0 = неоптимальна ефективність рухів, 6 = оптимальна ефек-

тивність рухів). Доведено, що цей показник є досить надійним і діагностично обґрунтованим (Simondson et al., 2003).

Анкета щодо впливу інсульту (SIS)

SIS — це показник наслідків інсульту в різних сферах життєдіяльності, який повідомляється пацієнтом. Анкета складається з 59 функціональних завдань (наприклад, динамометр, завдання схопити й утримати, ходьба, читання вголос, оцінка емоційного регулювання, згадування слів, кількість виконаних завдань і зав'язування взуття). Потім ці завдання поділяються на 8 різних підкласів, які включають: силу, функцію руки, рухливість, спілкування, емоції, пам'ять, участь та активність у повсякденному житті (ADL). Кожне завдання вимірюється за 5-бальною шкалою (1 = нездатність виконати завдання, 5 = зовсім не складно). Доведено, що цей показник є досить надійним та обґрунтованим (Mulder et al., 2016; Richardson et al., 2016).

4.2.5. Спастичність

Шкала Ешворта (AS)

Шкала Ешворта — показник опору пасивним рухам у тих, хто пережив інсульт. Оцінка передбачає виконання 15 функціональних рухів, що контролюються кваліфікованим клініцистом. Ці рухи рівномірно розподілені на 2 секції: для верхньої і нижньої кінцівок. Потім кожен рух оцінюється за 5-бальною шкалою (0 = відсутність підвищення м'язового тону, 1 = ледь помітне підвищення м'язового тону, 2 = помірне підвищення м'язового тону, 3 = значне підвищення м'язового тону (рух ураженої кінцівки ускладнений), 4 = повне згинання/ригідність кінцівки (майже неможливо рухати ураженою кінцівкою)). Доведено, що цей показник є досить надійним та обґрунтованим (Merholz et al., 2005; Watkins et al., 2002).

Модифікована шкала Ешворта (mAS)

MAS є мірою м'язової спастичності для тих, хто пережив інсульт. Оцінка передбачає виконання 20 функціональних рухів, які контролюються кваліфікованим клініцистом. Ці рухи рівномірно розділені на 2 секції: для верхньої і нижньої кінцівок. Потім кожен рух оцінюється за 6-бальною шкалою (0 = відсутність підвищення м'язового тону, 1 = ледь помітне підвищення м'язового тону, 1+ = незначне підвищення м'язового тону, 2 = помірне підвищення м'язового тону, 3 = значне підвищення м'язового тону (рух ураженої кінцівки ускладнений), 4 = повне згинання/ригідність кінцівки (майже неможливо рухати ураженою кінцівкою)). Доведено, що цей показник є досить надійним та обґрунтованим (Mehrzol et al., 2005; Blackburn et al., 2002).

4.2.6. Тяжкість інсульту

Етапи відновлення за Бруннстромом (BRS)

BRS є показником м'язової спастичності для тих, хто пережив інсульт. Оцінка містить 35 функціональних рухів, які виконуються під керівництвом клініциста (наприклад, абдукція плеча, аддукція плеча, згинан-

ня/розгинання ніг). Ці рухи рівномірно розподілені на 2 секції: для верхньої і нижньої кінцівок. Потім кожен рух оцінюється за 6-бальною шкалою (1 = наявна млявість, і ніякі рухи кінцівками не можуть бути ініційовані, 2 = рух відбувається стримано, і починає розвиватися спастичність, 3 = рух майже неможливий, а спастичність серйозна, 4 = рух починає відновлюватися, а спастичність починає знижуватися, 5 = можливі більш складні комбінації рухів, оскільки спастичність знижується далі; 6 = спастичність зникає, і стають можливими окремі рухи суглобів). Доведено, що цей показник є досить надійним і діагностично обґрунтованим (Naghdi et al., 2010; Safaz et al., 2009).

Модифікована шкала Ренкіна (mRS)

Модифікована шкала Ренкіна є показником функціональної незалежності тих, хто пережив інсульт. Оцінка містить 1 пункт. Цей пункт — це співбесіда, що триває приблизно 30–45 хвилин і проводиться кваліфікованим клініцистом. Клініцист ставить пацієнтові запитання щодо загального стану здоров'я, легкості здійсненні ADL (приготування їжі, прийом їжі, одягання) та інших факторів, що стосуються його життя. Наприкінці співбесіди пацієнта оцінюють за 6-бальною шкалою (0 = прикутий до ліжка, потребує допомоги з базовими ADL, 5 = функціонує на тому ж рівні, що й до інсульту). Доведено, що цей показник є досить надійним та обґрунтованим (Quinn et al., 2009; Wilson et al., 2002).

Шкала тяжкості інсульту національних інститутів здоров'я США (NIHSS)

NIHSS — це показник соматосенсорної функції в осіб, які пережили інсульт, під час гострої фази інсульту. Ця оцінка містить 11 пунктів, а 2 з 11 пунктів — це оцінки пасивного діапазону рухів (PROM), які клініцист проводить на верхній і нижній кінцівках пацієнта. Решта 9 пунктів — це візуальні огляди, які проводить клініцист (наприклад, уважність погляду, прозопарез, дизартрія, рівень свідомості). Потім кожен пункт оцінюється за 3-бальною шкалою (0 = нормальний, 2 = мінімальна функція/обізнаність). Доведено, що цей показник є досить надійним та обґрунтованим (Heldner et al., 2013; Weimar et al., 2004).

4.2.7. Сила м'язів

Сила стискання рук (HGS)

Сила стискання рукою — це показник загальної сили стискання у тих, хто пережив інсульт. Цей показник складається з 1 функціонального завдання. Це завдання передбачає, що пацієнт стискає динамометр, а потім отримує результати вимірювання сили стискання. Потім цю дію повторюють ще 1 раз, і найкращий з двох результатів фіксується в якості оцінки. Доведено, що цей показник є досить надійним під час тестування/повторного тестування та обґрунтованим (Heldner et al., 2015).

Шкала оцінювання інсульту Chedoke — McMaster

Питання	Відповідь
Що він вимірює?	Шкала оцінювання інсульту Chedoke — McMaster (CMSA) — це оцінювання з 2 частин, що складається з інструментів виявлення фізичних уражень та інвалідності. Інструменти виявлення уражень призначені для класифікації пацієнтів за стадією моторного відновлення, тоді як інструмент виявлення інвалідності оцінює зміну фізичної функції
Яка шкала застосовується?	Інструмент виявлення фізичних уражень має 6 вимірів: біль у плечі, постуральний контроль, рухи руками, рухи кистями, рухи ногами й рухи ступнями. Кожен вимір (за винятком «болі в плечі») оцінюється за 7-бальною шкалою, що відповідає 7 етапам відновлення моторної активності за Бруннстромом. Інструмент виявлення інвалідності складається з індексу дій, що характеризують велику моторику (10 пунктів), та індексу ходьби (5 пунктів). За винятком 2-хвилинного тесту на ходьбу (який оцінюється як 0 або 2), пункти оцінюються за тією ж 7-бальною шкалою , де 1 означає допомогу в усіх сферах, а 7 — повну незалежність
Які ключові бали?	Інструмент виявлення уражень дає загальний бал із 42, тоді як інструмент виявлення інвалідності дає загальний бал зі 100 (70 балів від індексу дій, що характеризують велику моторику, і 30 балів від індексу ходьби)
Які його сильні сторони?	Використання етапів за Бруннстромом та оцінки FIM підвищує інтерпретабельність CMSA і може полегшити порівняння між групами хворих на інсульт. CMSA можна вважати комплексною і добре вивченою на предмет надійності й обґрунтованості
Які його обмеження?	Для виконання потрібна приблизно 1 година, тож тривалість і складність CMSA можуть зробити шкалу менш корисною в клінічній практиці. Оскільки в першу чергу це шкала показника порушень моторної функції , до CMSA дійсно необхідно додавати показник функціональної інвалідності, такий як BI або FIM

CMSA базується на етапах відновлення моторної функції за Бруннстромом (див. вище).

4.3. Управління реабілітацією верхньої кінцівки

Прискорення відновлення після інсульту

Існує кілька способів прискорити відновлення моторних функцій за сприяння реабілітації.

Стимуляція іпсилатеральної кори головного мозку

Діяльність

- Повторювана практика;
- діяльність, спрямована на виконання певного завдання;
- індукована обмеженнями рухова терапія;
- віртуальна реальність;
- телереабілітація.

Психічна стимуляція

- Терапія «дія — спостереження»;
- дзеркальна терапія;
- психічна терапія.

Стимуляція мозку

- Пряма стимуляція кори;
- повторювана транскраніальна магнітна стимуляція (rTMS) (10 Гц — висока частота);
- транскраніальна стимуляція постійним струмом (tDCS) (анод).

Медикаментозна стимуляція

- Фармакотерапія.

Інгібування контралатеральної кори головного мозку

- Повторювана транскраніальна магнітна стимуляція (rTMS) (1 Гц — низька частота);
- транскраніальна стимуляція постійним струмом (tDCS) (катод).

Прискорення або полегшення відновлення при геміплегічній формі ураження кінцівки

- Повторювана практика;
- силове тренування;
- рухова терапія, індукована обмеженнями;
- функціональна електрична стимуляція (FES);
- роботизовано;
- сенсорна стимуляція (EMG/сенсорний біологічний зворотний зв'язок, TENS, акупунктура).

Заохочувальне перенесення з неушкодженої кінцівки

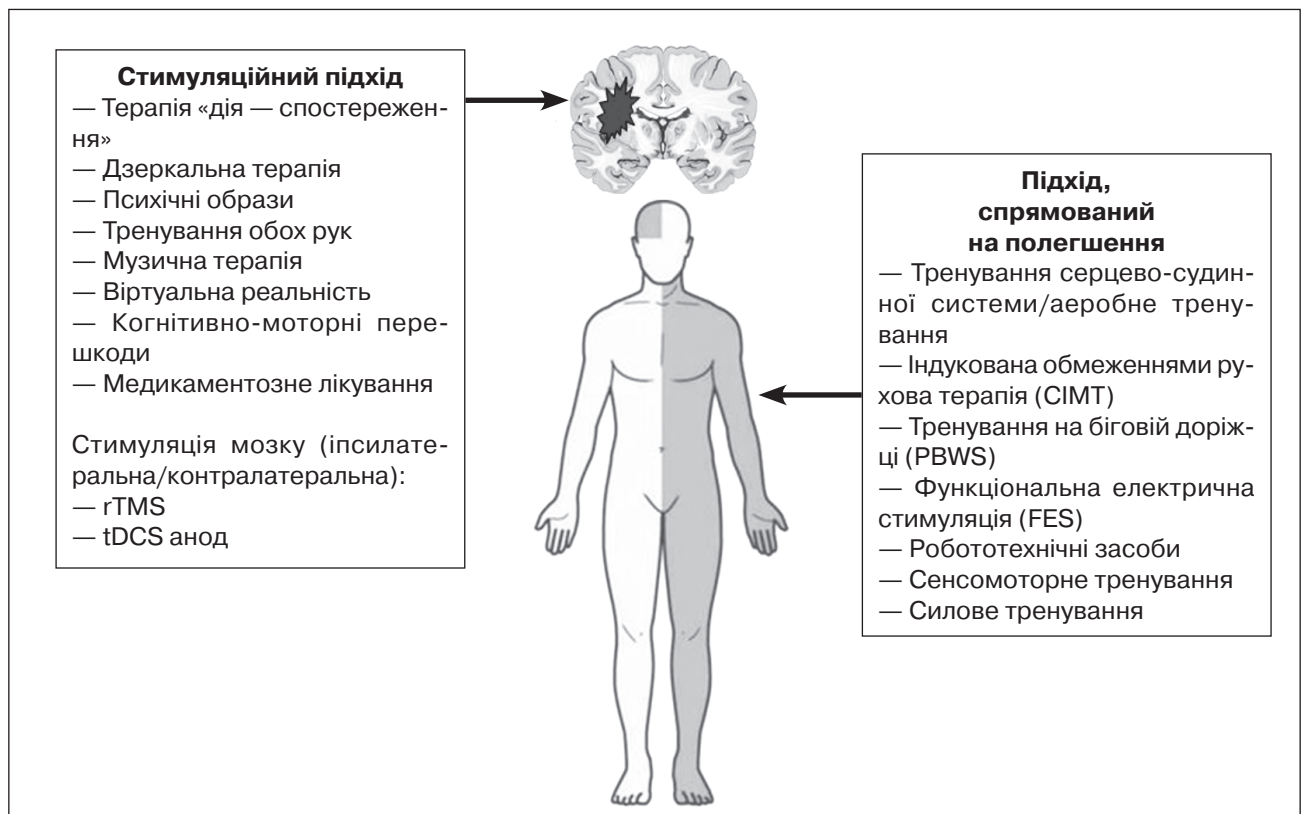
- Рухова терапія, індукована обмеженнями;
- білатеральна активна терапія;
- дзеркальна терапія.

Основні принципи реабілітації верхньої кінцівки

4.3.1. Прискорена або більш інтенсивна терапія у верхній кінцівці

Роль інтенсивності терапії

Реабілітація після інсульту збільшує моторну реорганізацію, тоді як відсутність реабілітації зменшує її; більш інтенсивне моторне тренування тварин у подальшому збільшує реорганізацію. Більша інтенсивність терапії в клінічних умовах покращує результати; такі дані повідомлялися стосовно РТ, ОТ, терапії для лікування афазії, тренування на біговій доріжці й функціонування верхньої кінцівки в обраних пацієнтів (наприклад, CIMT). Винятком є дослідження VECTORS (Dromerick et al., 2009), результати якого продемонстрували високу інтенсивність CIMT для



верхньої кінцівки (6 годин/день), а в разі початку проведення терапії починаючи з 10-го дня було продемонстроване менше покращання через 3 місяці, ніж у разі застосування менш інтенсивної терапії; при цьому обґрунтування невизначене, і це випробування включало небагато учасників (n = 52).

Кількість повторень для верхньої кінцівки

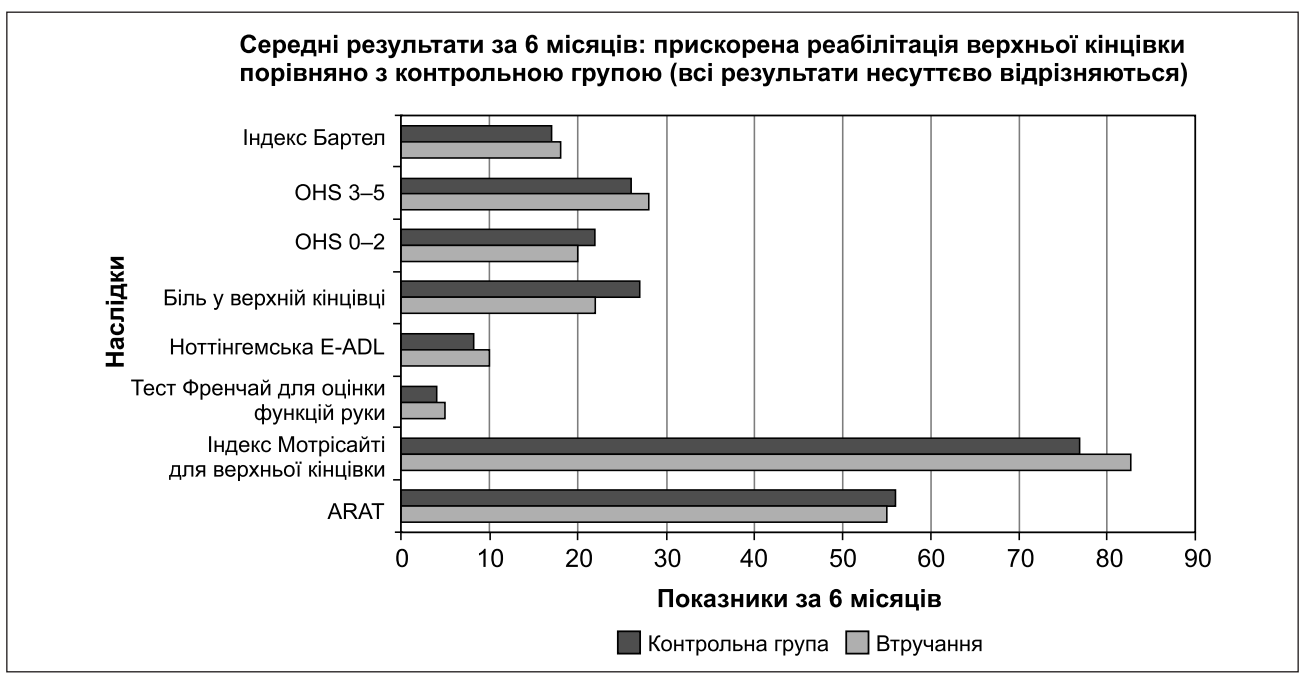
Жодне дослідження систематично не визначало критичного порогу інтенсивності реабілітації, необхідного для отримання позитивного результату (MacLellan et al., 2011). Дослідження на тваринах демонструють необхідність сотні повторень (250–300 за сеанс). Випробування EXCITE передбачало 196 годин терапії для одного пацієнта. Якщо поріг не досягнуто, спостерігався менший ступінь відновлення ураженої руки; у пацієнта розвиваються компенсаторні рухи (Schweighofer et al., 2009). Lang et al. (2007) виявили, що в разі застосування завдань, спрямованих на виконання певного завдання, функціональні рухи верхніх кінцівок відбувалась лише в 51 % сеансів реабілітації, спрямованих на реабілітацію верхніх кінцівок. Середня кількість повторень за сеанс станови-

ла лише 32. Для досягнення максимальної кількості повторень можуть знадобитися технології (відеоігри, робототехніка) (Saposnik et al., 2010).

Відсутність різниці між різними методами терапії, про яку повідомляється в дослідженні English et al. (2015), не відповідала результатам недавнього метааналізу, проведеного Verbeek et al. (2014), які визначили, що більший час терапії призводить до кращого відновлення функцій після прояву симптомів інсульту. English et al. (2015) у своєму дослідженні припускають, що ця розбіжність може бути зумовлена широкими критеріями включення й виключення. Однак під час РКД не було виявлено суттєвої різниці між додатковою терапією і традиційною терапією моторної функції верхньої кінцівки (Dickstein et al., 1997; Donaldson et al., 2009; English et al., 2015; Lincoln et al., 1999; Rodgers et al., 2003; Ross et al., 2009). Вивчалися додаткові методи терапії, окрім інших широко відомих методів лікування, і вони включали тренування з метою відновлення моторної активності для виконання конкретних завдань, прискорену реабілітацію і функ-

Важливе дослідження

<p>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</p>		
<p>РКД (PEDro = 7) N_{початок} = 123 N_{закінчення} = 98 TPS = гостра фаза</p>	<p>Е: Інсультне відділення + терапія верхньої кінцівки С: Інсультне відділення Тривалість: 30 хв/день, 5 днів/тиждень упродовж 6 тижнів</p>	<p>— Тест моторної активності руки (–) — Індекс Мотрісайті (–) — Тест Френчай для оцінки функцій руки (–) — ADL за Бартел (–) — Ноттінгемська E-ADL (–) — Вартість (–)</p>
<p>У цьому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) доброї методологічної якості вивчалася ефективність додаткової фізіотерапії, спрямованої на верхню кінцівку, що проводиться в гостру фазу відразу після інсульту. Суттєвої різниці між двома групами виявлено не було</p>		



Важливе дослідження

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		
РКД (PEDro = 8) N _{початок} = 103 N _{закінчення} = 94 TPS = гостра фаза	Е: Програма вправ для верхньої кінцівки в домашніх умовах (GRASP) (60 хв/день, 6 днів/тиждень, упродовж 4 тижнів) С: Тривалість програми навчання: 3 міс.	— Інструмент активності рук і кистей Chedoke (+ exp) — Тест моторної активності руки (+ exp) — Сила стискання (+ exp) — Журнал моторної активності (+ exp)
Під час цього РКД було виявлено, що пацієнти з інсультом, які отримували ступінчасту повторювану додаткову програму для верхніх кінцівок (GRASP), продемонстрували більше покращання функції верхніх кінцівок, сили стискання й використання верхньої кінцівки при паретичній формі ураження, ніж контрольна група, для якої проводилося навчання		

Важливе дослідження

English C., Bernhardt J., Crotty M., Esterman A., Segal L., Hillier S. Circuit class therapy or seven-day week therapy for increasing rehabilitation intensity of therapy after stroke (CIRCIT): a randomized controlled trial. International Journal of Stroke. 2015; 10(4): 594-602		
РКД (PEDro = 7) N _{початок} = 283 N _{закінчення} = 261 TPS = гостра фаза	Е1: Фізична терапія 7 днів/тиждень Е2: Ланцюгова терапія (90 хв 2 рази/день) С: Звичайна терапія (5 днів/тиждень) упродовж 4 тижнів Тривалість: 4 тижні	— 6-хвилинний тест ходьби (-) — Швидкість ходьби (-) — Функціональна класифікація ходьби (-) — Шкала функціональної незалежності (-) — Тест на моторну функцію Вулфа (-) — Шкала впливу інсульту (-) — Австралійська якість життя (-) — Тривалість перебування (-)
Під час цього РКД не було виявлено різниці в пацієнтів з інсультом, які проходили 7-денну фізичну терапію, кругове тренування або звичайний догляд з метою відновлення функцій верхньої кінцівки, ADL і якості життя		

ціональне силове тренування. На противагу цим дослідженням Kwakkel et al. у своєму дослідженні (1999) встановили, що тренування рук забезпечує додаткове покращання моторної функції верхніх кінцівок порівняно з традиційною терапією; такі ж дані отримали Platz et al. (2001), Han et al. (2013) і Repsaite et al. (2015). У РКД, проведеному Harris et al. (2009), було продемонстровано, що ступінчаста повторювана додаткова програма для верхньої кінцівки (GRASP) показує кращі результати, ніж Інструмент активності рук і кистей Chedoke, а також кращі показники міцності стискання й застосування верхньої кінцівки при паретичній формі ураження. Однак цей результат слід інтерпретувати з обережністю, оскільки контрольна група не отримувала звичайної активної терапії.

Висновки

Вочевидь, для покращання моторної функції або функціональної незалежності верхньої кінцівки продемонстровані результати додаткової терапії для верхньої кінцівки не кращі, ніж результати традиційної терапії.

4.3.2. Тренування для виконання певного завдання

Практика виконання певного завдання потрібна для засвоєння моторної навички. Найкращий спосіб вивчитися повторно виконувати дане завдання — це знову закріпити його виконання. Тренування для виконання певного завдання порівняно з традиційною реабілітацією при інсульті дає тривалу реорганізацію кори певної ділянки. Повторення без засвоєння моторної навички часто буває недостатньо для того, щоб відбулося повторне навчання й закріпилося у корі головного мозку. Page et al. (2003) відзначають, що сама лише інтенсивність не враховує відмінності між традиційним інсультом і реабілітацією, що стосується виконання конкретного завдання. Сеанси, на яких проводиться тренування для виконання певного завдання, тривають лише 15 хвилин, і вони ефективні також для стимулювання тривалих змін у корі головного мозку. У разі застосування спеціальних режимів, спрямованих на завдання виконання певного завдання низької інтенсивності, призначеного для покращання користування й функціонування ураженої кінцівки, відмічалися значні покращання (Smith et al., 1999; Whittall et al., 2000; Winstein та Rose, 2001).

Повторювані прийоми для завчання виконання певного завдання для верхньої кінцівки
Важливе дослідження

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		
Випробування MTST РКД (9) N _{початок} = 103 N _{закінчення} = 102 TPS = гостра фаза	Е: Тренування, спрямоване на виконання певного завдання С: Стандартне тренування з використанням підходу Бобатів Тривалість: 1 год/день, 4–5 днів/тиждень упродовж 4 тижнів	— Оцінювання за шкалою Фугля-Меєра (+ exp) — Тест моторної активності руки (+ exp)
Під час цього РКД було виявлено, що в пацієнтів із сильним ураженням верхньої кінцівки, які проходили спеціальне тренування, спостерігалось покращання нейровідновлення й покращання функціональних можливостей порівняно з контрольною групою Бобатів (нейророзвиток)		

Тренування для виконання певного завдання. Рівні доказовості

Втручання	Моторна функція 	ADL 	Спастичність 	ROM 	Тяжкість інсульту в країнах світу 	Сила м'язів 
Тренування, спрямоване на виконання певного завдання	1a 11 РКД	1a 4 РКД	1a 2 РКД	1b 1 РКД	1b 1 РКД	1b 2 РКД

Висновки

Тренування для виконання певного завдання, які проводилися самостійно або в поєднанні з іншими терапевтичними підходами, можуть виявитися корисними для покращання моторної функції, зменшення спастичності, збільшення діапазону рухів і сили м'язів, але не тяжкості інсульту або ADL.

4.3.3. Силове тренування

Силові тренування передбачають поступові активні вправи на подолання опору. Harris and Eng (2010) провели систематичний огляд і метааналіз силових тренувань з метою дослідження сили, функції і показників ADL верхньої кінцівки після інсульту; під час огляду вони спостерігали значний ефект, пов'язаний з тренуванням (SMD = 0,95; 95% ДІ 0,05–1,85; p = 0,04).

Важливе дослідження

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. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2004; 85(4): 620-628		
РКД (6) N _{початок} = 64 N _{закінчення} = 44 TPS = гостра фаза	Е1: Силове тренування Е2: Закріплення функціонального завдання С: Стандартний догляд Тривалість: 1 год/день, 5 днів/тиждень упродовж 4 тижнів	Е1/Е2 порівняно з С — Оцінювання Фугля-Меєра: (+ exp ₁ + exp ₂) — Функціональний тест при геміпаретичній формі ураження верхньої кінцівки (+ exp ₁ + exp ₂) — Ізометричний момент (+exp ₁ + exp ₂)

Verbeek et al. (2014) виявили незначні сумарні розміри ефекту для моторної функції руки при паретичній формі ураження (синергія), м'язової сили, діапазону рухів і болю.

Силове тренування. Рівні доказовості

Втручання	Моторна функція 	Точність та координованість рухів 	ADL 	Спастичність 	ROM 	Сила м'язів 
Силове тренування	1a 6 РКД	1b 2 РКД	1b 2 РКД	1b 2 РКД	1a 4 РКД	1a 3 РКД

Висновки

Силкові тренування можуть покращити моторну функцію і збільшити діапазон рухів, але не точність і координованість рухів, і не можуть зменшити спастичність. Література дає неоднозначні дані щодо силових тренувань і функціональної сили для покращання ADL і м'язової сили.

4.3.4. Рухова терапія, індукована обмеженням (CIMT)



Дві ключові особливості CIMT — обмеження задіювання неураженої кисті/руки й спрямування зусиль на розроблення/застосування ураженої кисті/руки (Fritz et al., 2005). Оскільки ті, хто пережив інсульт, можуть стикатися з «засвоєним незастосуванням» ураженої верхньої кінцівки протягом короткого періоду часу (Taub, 1980), CIMT призначена для подолання засвоєного незастосування шляхом сприяння нейропластичності й залежної від застосування реорганізації кори (Taub et al., 1999). CIMT призначена для зменшення функціональної недостатності в найбільш ураженій верхній кінцівці. Ключові особливості CIMT — обмеження задіювання неураженої кисті/руки й спрямування зусиль на розроблення/застосування ураженої кисті/руки. CIMT призначені для подолання засвоєного незастосування шляхом сприяння реорганізації кори (Taub et al., 1999). Для застосування

CIMT кандидати мають відповідати таким вимогам: це пацієнти, які можуть активно розгинати зап'ястя щонайменше на 20 градусів та активно розгинати пальці на 10 градусів, з мінімальними сенсорною або когнітивною недостатністю.

CIMT можна описати як:

А. Традиційна CIMT: двотижнева програма тренувань із 6-годинним інтенсивним тренуванням верхніх кінцівок із обмеженням застосування ураженої руки протягом принаймні 90 % годин неспанья.

В. Модифікована CIMT: часто є менш інтенсивною, ніж традиційна CIMT, із змінною інтенсивністю, часом обмеження й тривалістю програми.

Оптимальні терміни лікування залишаються невизначеними. Хоча є дані про те, що пацієнти, які проходять лікування в гострій фазі інсульту, можуть продемонструвати кращі результати (Taub & Morris, 2001), є також дані про те, що ця терапія насправді може виявитися шкідливою (випробування VECTORS, Dromerick et al., 2009).

CIMT у гострій/підгострій фазі

В огляді Etoom et al. (2016) було встановлено, що, як продемонстрували результати аналізу 36 випробувань, CIMT дала значний ефект порівняно з контрольним втручанням, хоча існував високий рівень неоднорідності. Автори припустили, що значущий ефект міг бути викривленим через упередженість публікацій. Однак дослідження з цього огляду, які розглядали ефективність CIMT протягом перших 6 місяців після інсульту, у цілому виявили незначний ефект (Etoom et al., 2016).

Важливе дослідження

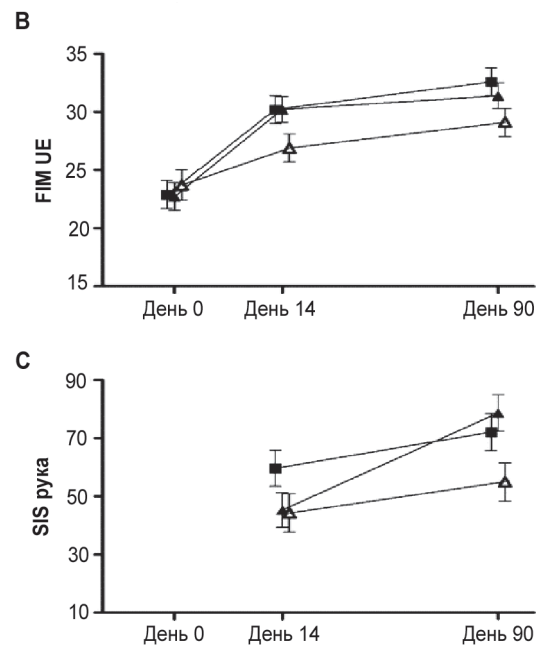
<p>Dromerick A.W., Lang C.E., Birkenmeier R.L., Wagner J.M., Miller J.P., Videen T.O., Powers W.J., Wolf S.L., Edwards D.F. Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation (VECTORS) Trial. Neurology. 2009; 73: 195-201</p>		
<p>РКД (6) N_{початок} = 52 N_{закінчення} = 52 TPS = підгостра фаза</p>	<p>E1: CIMT високої інтенсивності E2: Стандартна CIMT C: ADL і вправи для тренування обох верхніх кінцівок Тривалість: 2–3 години, 5 днів/тиждень упродовж 2 тижнів</p>	<p>E2/C порівняно з E1 — Тест моторної активності руки: (+ exp₂, + con) — Шкала функціональної незалежності (–) — Шкала впливу інсульту (–)</p>
<p>Більш повну версію дискусії див. нижче</p>		

<p>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.</p>																	
<p>Методи РКД, проведене в трьох групах, просте сліпе одноцентрове. Пацієнтів стратифікували за ступенем тяжкості, віком, NIHSS, показниками ARAT перед проведенням тесту, кількістю днів від початку інсульту. Метою було вивчити, чи продемонструє CIMT кращі результати, ніж еквівалентна традиційна реабілітаційна терапія, і чи залежать ефекти лікування CIMT від «доз». Проведено скринінг 1853 пацієнтів з інсультом (надходження з гострим інсультом), але лише 52 пацієнти з часом були включені в дослідження. Тривалість лікування становила 2 тижні, 5 днів на тиждень.</p>	<table border="1"> <caption>Approximate data from Graph A</caption> <thead> <tr> <th>Група</th> <th>День 0</th> <th>День 14</th> <th>День 90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Контрольна група</td> <td>~20</td> <td>~35</td> <td>~45</td> </tr> <tr> <td>CIMT низької інтенсивності</td> <td>~20</td> <td>~32</td> <td>~38</td> </tr> <tr> <td>CIMT високої інтенсивності</td> <td>~20</td> <td>~42</td> <td>~48</td> </tr> </tbody> </table>	Група	День 0	День 14	День 90	Контрольна група	~20	~35	~45	CIMT низької інтенсивності	~20	~32	~38	CIMT високої інтенсивності	~20	~42	~48
Група	День 0	День 14	День 90														
Контрольна група	~20	~35	~45														
CIMT низької інтенсивності	~20	~32	~38														
CIMT високої інтенсивності	~20	~42	~48														

Учасники контрольної групи проходили повторне тренування впродовж 1 години для виконання ADL і тренування обох верхніх кінцівок упродовж 1 години. Обладнання, позиціонування за потребою; обмеження не допускається. Вправи з використанням зовнішніх стимулів не заохочуються/не рекомендується використовувати уражену верхню кінцівку. Учасники групи, які проходили традиційну CIMT, упродовж 2 годин займались формуванням вмінь і навичок + 6 годин обмеження, а також було отримано велику кількість усних і письмових відгуків про їхній прогрес. Учасники групи, які проходили високоінтенсивну CIMT, упродовж 3 годин займались формуванням вмінь і навичок + обмеження впродовж 90 % часу неспання, а також було отримано велику кількість усних і письмових відгуків про їхній прогрес.

Результати

Загальний бал ARAT продемонстрував покращання порівняно з початковим рівнем у всіх групах. Суттєвої різниці між результатами застосування стандартної CIMT і результатами контрольної групи на 90-й день для ARAT, FIM UE, SIS рука не було. Високоінтенсивна CIMT мала нижчий коефіцієнт посилення ARAT і SIS через 90 днів, ніж тренування в контрольній групі або застосування стандартної CIMT.



CIMT у підгострій фазі. Рівні доказовості

Втручання	Рух	Точність і координованість рухів	ADL	Спастичність	Пропріорецепція	М'яз
CIMT у підгострій фазі	1а 8 РКД	1а 4 РКД	1а 8 РКД	1b 2 РКД		1b 1 РКД
mCIMT у підгострій фазі	1а 7 РКД	1b 1 РКД	1а 6 РКД	1b 1 РКД	1b 2 РКД	1а 2 РКД

Висновки

Рухова терапія, індукована обмеженнями, у гострій/підгострій фазі може бути корисною для покращання спастичності та м'язової сили, але не моторної функції. Література дає неоднозначні дані щодо покращання рівня ADL і точності й координованості рухів.

Модифікована рухова терапія, індукована обмеженнями, у гострій/підгострій фазі корисна для

покращання моторної функції, а не допоможе в покращанні ADL, точності й координованості рухів, спастичності, пропріорецепції або м'язової сили.

CIMT у хронічній фазі

Загалом більшість вивчених досліджень свідчать про позитивний вплив CIMT, застосованої в хронічній фазі інсульту, на моторну функцію верхньої кінцівки.

Важливе дослідження

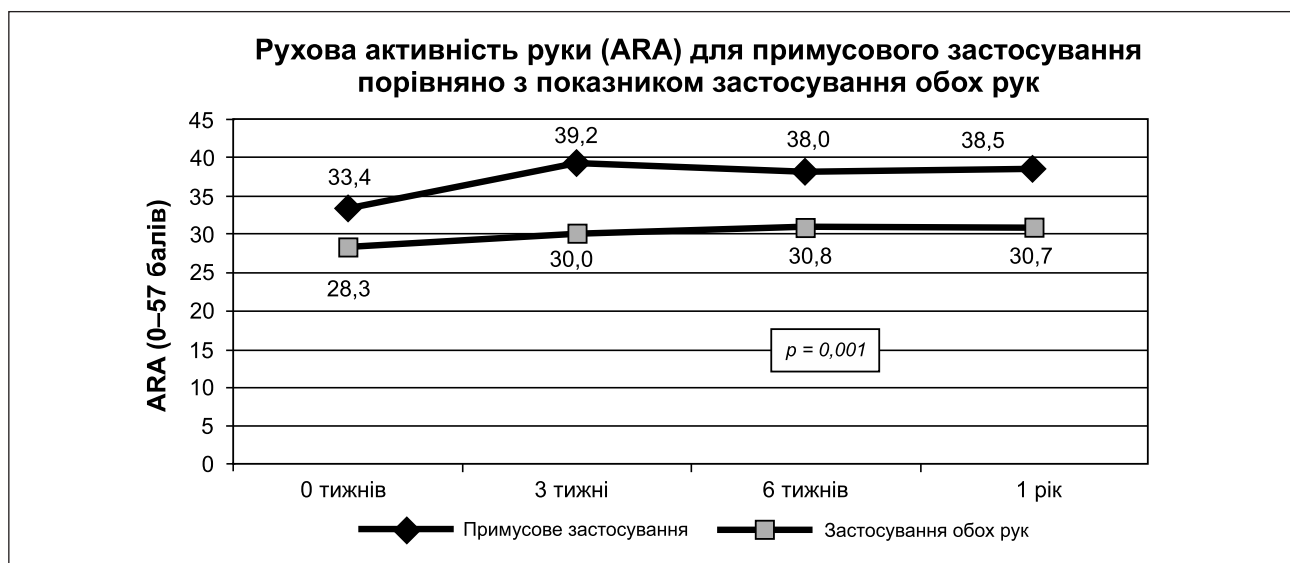
<p>Taub E., Miller N.E., Novack T.A., Cook E.W., Fleming W.C., Npomuceno C.S., Connell J.S., Crago J.E. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1993; 74: 347-354</p>		
<p>РКД (PEDro = 5) N_{початок} = 9 N_{закінчення} = 9 TPS = хронічна фаза</p>	<p>Е: CIMT С: Звичайний догляд з акцентом на уражену кінцівку Тривалість: 7 год/день, 14 днів</p>	<p>— Тест на моторну функцію Еморі (+ ехр) — Тест моторної активності руки (+ ехр) — Журнал моторної активності (+ ехр)</p>
<p>У цьому дослідженні було подано рухову терапію, індуковану обмеженнями (CIMT), яка передбачає обмеження задіявання неураженої кисті/руки й направлення зусиль на розробляння/застосування ураженої кисті/руки (Fritz et al., 2005). Незважаючи на те, що медіана становила понад 4 роки після інсульту, експериментальна група продемонструвала помітне збільшення застосування верхніх кінцівок</p>		

Важливе дослідження

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

РКД (PEDro = 6) N _{початок} = 69 N _{закінчення} = 69 TPS = хронічна фаза	Е: CIMT С: Тренування обох верхніх кінцівок згідно з підходом NDT Тривалість: 6 годин, 5 днів/тиждень упродовж 2 тижнів	— Тест моторної активності руки (+ exp) — Тест на здатність ущипнути (+ exp)
---	---	---

Під час цього РКД було виявлено, що учасники експериментальної групи, які отримували по 6 годин терапії обмеження, продемонстрували покращання функціонального відновлення порівняно з контрольною групою, учасники якої отримували NDT-терапію для двох верхніх кінцівок



Важливе дослідження

Van der Lee J.H., Wagenaar R.C., Lankhorst G.J., Vogelaar T.W., Deville W.L., Bouter L.M. Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single-blind randomized clinical trial. Stroke. 1999; 30: 2369-2375

РКД (7) N _{початок} = 66 N _{закінчення} = 57 TPS = хронічна фаза	Е: Концепція Бобатів С: Терапія із примусовим застосуванням Тривалість: 6 годин, 5 днів/тиждень упродовж 2 тижнів Аналіз даних: ANCOVA	— Тест моторної активності руки (+ con)
---	---	---

Під час цього РКД було вивчено рухову терапію, індуковану обмеженнями (CIMT), та інтенсивну терапію, а також її було порівняно з інтенсивним тренуванням обох рук на основі NDT у хворих на ішемічний інсульт. Пацієнти, які отримували CIMT, продемонстрували значно більше покращання

Результати наймасштабнішого й найбільш ретельно проведеного дослідження *Оцінка рухової терапії, індукованої обмеженнями (EXCITE)* можуть надати найбільш вагомі на сьогодні докази переваг лікування CIMT. У дослідження, яке тривало 3 роки, були залучені 222 особи із 7 закладів США з середнім ступенем інвалідності, у яких після інсульту минуло від 3 до 9 місяців. Лікування проводилось до 6 годин на день, 5 днів на тиждень протягом 2 тижнів. Пацієнти проходили повторне переоцінювання до 24 місяців після лікування. Через 12 місяців порівняно з контрольною групою, яка отримувала звичайний до-

гляд, учасники експериментальної групи мали значно вищі бали в розділах WMFT і журналі моторної активності. Через 24 місяці ці набутки збереглися. Хоча ці результати обнадійливі, кількість пацієнтів, яким це лікування може підійти, залишається невизначеною (Cramer, 2007). У дослідженні EXCITE лише 6,3 % обстежених пацієнтів мали право брати в ньому участь. Незважаючи на те, що пропонуються більш високі оцінки відсоткового відношення, що становить 20–25 %, залишається невизначеним, чи отримують користь від лікування пацієнти з більшою інвалідністю.

Важливе дослідження

Wolf S.L., Winstein C.J., Miller J.P., Taub E., Uswatte G., Morris D., Giuliani C., Light K.E., Nichols-Larsen D. Effect of Constraint-Induced Movement Therapy on Upper Extremity Function 3 to 9 months after stroke. JAMA. 2006; 296: 2095-2104 (EXCITE Trial)

РКД (8) N _{початок} = 222 N _{закінчення} = 201 TPS = хронічна фаза	Е: СИМТ + процедура формування вмінь і навичок С: Звичайний догляд Тривалість: 6 годин, 5 днів/тиждень впродовж 2 тижнів	— Тест на моторну функцію Вулфа (+ exp) — Журнал моторної активності (+ exp)
---	--	---

Випробування EXCITE — це найбільші РКД, що демонструють значну перевагу у відновленні моторних функцій верхніх кінцівок при застосуванні СИМТ порівняно зі звичайним доглядом

Важливе дослідження

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): 2309-2315

РКД (8) N _{початок} = 226 N _{закінчення} = 192 TPS = хронічна фаза	Е1: СИМТ на ранніх стадіях (3–9 місяців після інсульту) Е2: СИМТ із затримкою (15–21 місяць після інсульту) Тривалість: 90 % часу неспанья упродовж 2 тижнів	— Тест на моторну функцію Вулфа (+ exp ₁) — Журнал моторної активності (+ exp ₁) — Шкала впливу інсульту (+ exp ₁)
---	--	--

Verbeek et al. (2014) повідомляють про високоінтенсивну СИМТ (рукавиця, яку носять 90 % дня, і 3–6 годин терапії/день) і низькоінтенсивну СИМТ (рукавиця, яку носять < 90 % дня, і 0–3 години те-

рапії/день), які сприяли отриманню значної зведеної величини ефекту для руки при паретичній формі ураження (синергія) і діяльності, що залучає кисть і руку.

СИМТ у хронічній фазі. Рівні доказовості

Втручання	Моторна функція 	ADL 	Сила м'язів 
СИМТ у хронічній фазі	1а 13 РКД	1а 11 РКД	1а 2 РКД
mСИМТ у хронічній фазі	1а 10 РКД	1а 8 РКД	

Висновки

Рухова терапія, індукована обмеженнями, може бути корисною для покращання моторної функції, ADL і сили м'язів у хронічній фазі після інсульту.

Модифікована рухова терапія, індукована обмеженнями, може бути корисною для покращання моторної функції та ADL у хронічній фазі після інсульту.

Запуск моторної системи

4.3.5. Терапія «дія — спостереження»

Терапія «дія — спостереження» — це форма терапії, за допомогою якої моторна задача виконується індивідом, який спостерігає за дзеркальним відображенням іншої людини, яка виконує те саме завдання. Дана те-

рапія призначена для підвищення збудливості в первинній моторній корі шляхом активації об'єктивних образів про дії через дзеркальну нейронну систему (Kim & Kim, 2015a). Попри те, що результати терапії «дія — спостереження» оцінювали переважно в здорових добровольців, дослідження оцінювали його переваги в перенавчанні рухів після інсульту.

Висновки

Терапія «дія — спостереження» може бути корисною для покращання точності й координованості рухів і спастичності, але не сили м'язів.

Доказовість неоднозначна, коли йдеться про покращання моторної функції та ADL.

Важливе дослідження

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

РКД (PEDro = 8) N _{початок} = 226 N _{закінчення} = 192 TPS = підгостра фаза	Е: Відеоматеріали С: Статичні образи Тривалість: 15 хв/день, 5 днів/тиждень упродовж 4 тижнів	— Тест «коробка та кубики» (+ exp) — Тест Фугля-Меєра (-) — Тест Френчай для оцінки функцій руки (-) — Модифікована шкала Ешворта (-) — FIM (-)
--	--	---

Терапія «дія – спостереження». Рівні доказовості

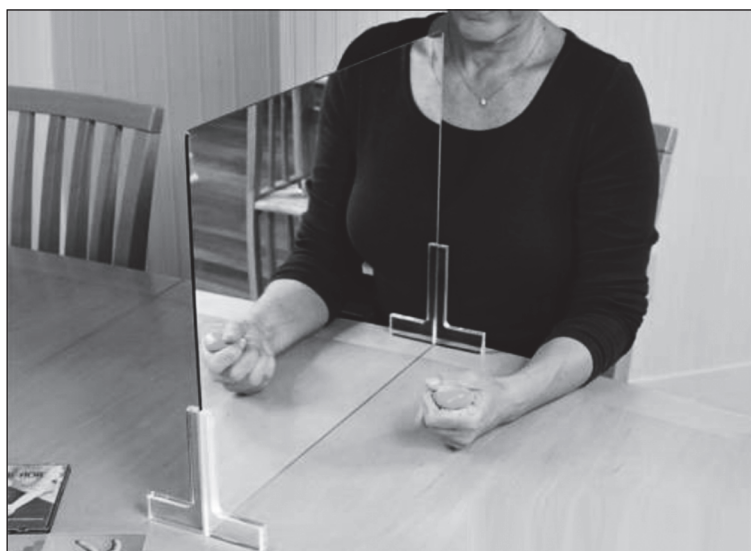
Втручання	Моторна функція 	Точність і координальність рухів 	ADL 	Спастичність 	Сила м'язів
Терапія «дія – спостереження»	1а 6 РКД	1а 3 РКД	1b 4 РКД	2 1 РКД	1b 1 РКД

4.3.6. Дзеркальна терапія

Дзеркальна терапія – це форма візуальних образів, коли дзеркало використовується для передачі візуальних стимулів у мозок шляхом спостереження за незміненою частиною тіла, коли та здійснює серію рухів.

Дзеркало розміщується в середній сагітальній площині відносно пацієнта, відображаючи рухи сторони, неуразеної парезом, так, ніби це була уражена сторона. Премоторна кора важлива для нейропластичності й реагує на візуальний зворотний зв'язок.

Приклад дзеркальної терапії



Важливе дослідження

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

РКД (7) N _{початок} = 40 N _{закінчення} = 40 TPS = підгостра фаза	Е: Дзеркальна терапія С: Фіктивна терапія Тривалість: 2–5 год/день, 5 днів/тиждень упродовж 4 тижнів	— Етапи відновлення за Бруннстромом (+ exp) — Показник функціональної незалежності (+ exp) — Модифікована шкала Ешворта (-)
--	---	---

Дзеркальна терапія. Рівні доказовості

Втручання	Моторна функція 	Точність і координованість рухів 	ADL 	Спастичність 	Пропріорецепція 	Тяжкість інсульту 	Сила м'язів
Дзеркальна терапія	1a 15 РКД	1b 2 РКД	1a 11 РКД	1a 6 РКД	1b 1 РКД	1a 5 РКД	1a 2 РКД

Висновки

Дзеркальна терапія може покращити моторну функцію, пропріорецепцію точності й координованості рухів і зменшити наслідки інсульту, але в літературі даються неоднозначні дані щодо покращання рівня ADL, спастичності й сили м'язів.

4.3.7. Розумова практика


Психічні образи були запозичені зі спортивної психології, де, як було показано, методика покращує спортивні показники, коли використовується як доповнення до стандартних методів тренувань. Розумова практика передбачає розумову репетицію певного завдання чи серії завдань. Найбільш прав-

доподібним поясненням переваги цього методу є те, що збережені моторні плани для виконання рухів можуть бути доступні й посилені під час розумової практики. У дослідженні Page et al. (2001a, b, c, 2005, 2007) пацієнти групи, у якій застосовується розумова практика, продемонстрували покращання функції верхніх кінцівок. Огляд Cochrane (Barclay-Goddard et al., 2011) засвідчив, що за результатами 6 РКД (119 учасників) розумова практика в поєднанні з іншими методами лікування виявилася більш ефективною для покращання функції верхніх кінцівок, ніж інше лікування (SMD = 1,37; 95% ДІ 0,60–2,15; $p < 0,0001$). Її рекомендовано застосовувати як допоміжний за-

сіб при застосуванні інших втручань для лікування верхніх кінцівок, і вона застосовується як засіб забезпечення успішності рухової терапії, індукованої обмеженнями.

Nilsen et al. (2010) провели систематичний огляд використання розумової практики для відновлювального лікування моторних функцій, включаючи результати 15 досліджень, 4 з яких були класифіковані як рівень 1 (тобто РКД). Хоча автори дійшли висновку, що існують докази ефективності розумової практики, особливо в поєднанні з терапією верхніх кінцівок, вони також обговорювали проблеми підбиття підсумків гетерогенних досліджень. Дослідження різнилися щодо протоколів лікування, характеристик пацієнта, критеріїв прийнятності, дозування, методів, що використовуються для забезпечення розумової практики (аудіозаписи, письмові інструкції, фотографії), хронічності інсульту й оцінки наслідків. Автори застерegli, що для того, щоб скласти конкретні рекомендації щодо лікування, необхідно провести додаткові дослідження.

У метааналіз (Cha et al., 2012) було включено результати 5 РКД та оцінено додаткову користь розумової практики в поєднанні з тренуванням виконання функціональних завдань. Оцінені в окремих дослідженнях наслідки включали індекси FMA, ARAT і Бартел. Орієнтовний розмір ефекту лікування при об'єднанні досліджень становив 0,51 (95% ДІ 0,27–0,750, що вказує на помірний ефект. Однак у метааналізі Machado et al. (2015) за результатами 7 РКД встановлено, що порівняно з контрольною групою розумова практика не була більш ефективною для покращання моторної функції верхніх кінцівок, коли застосовувалася як допоміжна терапія.

Важливе дослідження

Letswaart M., Johnston M., Dijkerman H.C. et al. Mental practice with motor imagery in stroke recovery: randomized controlled trial of efficacy. <i>Brain</i> . 2011; 134(5): 1373-1386		
РКД (7) N _{початок} = 121 N _{закінчення} = 101 TPS = підгостра фаза	E1: Уявлення руху в думках E2: Плацебо уваги С: Звичайний догляд Тривалість: 45 хв/день, 3 дні/тиждень впродовж 4 тижнів	— Тест моторної активності руки (–)

Verbeek et al. (2014) виявили суттєву зведену величину ефекту для діяльності, що залучає кисть і руку, але не для моторної функції руки при паретичній формі ураження (синергія) або сили м'язів.

Розумова практика. Рівні доказовості

Втручання	<p>Моторна функція</p>	<p>ADL</p>	<p>Сила м'язів</p>
Розумова практика	<p>1а 15 РКД</p>	<p>1а 6 РКД</p>	<p>2 2 РКД</p>

ВИСНОВКИ

Розумова практика може сприяти покращанню моторної функції і збільшенню сили м'язів, але докази щодо покращання рівня ADL неоднозначні.

4.3.8. Тренування обох рук

При тренуванні обох рук пацієнти виконують однакові дії одночасно обома верхніми кінцівками. Практикуючи рухи обома руками, можна активувати інтактну півкулю, щоб полегшити активацію пошкодженої півкулі через нейронні мережі, зв'язані мозолистим тілом (Morris et al., 2008; Summers et al., 2007).

Огляд членів організації Cochrane дослідження Soupar et al. (2010), яке включало результати 18 РКД і нараховувало 549 учасників, свідчить про те, що значного покращання функції ADL не відбулося (стандартизована різниця середніх 0,25; 95% ДІ від -0,14 до 0,63), як і функціонального руху руки (SMD = -0,07; 95% ДІ від -0,42 до 0,28) або кисті (SMD = -0,04; 95% ДІ від -0,50 до 0,42) при тренуванні обох рук порівняно зі звичайним доглядом після інсульту.

Saungh et al. (2010) зробили метааналіз, який включає результати 25 досліджень, більшість з яких були РКД. Стандартизована середня різниця загального ефекту лікування становила 0,734, що є великим ефектом. На величину ефекту впливав тип лікуван-

ня (виключно тренування обох рук, тренування обох рук із застосуванням зовнішніх ритмічних слухових стимулів (ритмотерапія) (BATRAC), поєднання тренування обох рук та електроміографічної (EMG) нервово-м'язової стимуляції та активних/пасивних рухів за допомогою робототехніки). Дослідження стимуляції BATRAC та EMG були пов'язані з найбільшою SMD.

Van Delden et al. (2012) оцінювали ефективність терапії із застосуванням обох рук або однієї, а також те, чи впливала вона на тяжкість парезу. Огляд включав результати 9 РКД. Були проведені сукупні аналізи 452 пацієнтів для проведення оцінки Фугля-Меєра (FMA), тесту моторної активності руки (ARAT), шкали оцінки моторної активності (MAS) і журналу моторної активності (MAL). В усіх категоріях тяжкості тренування однієї руки було кращим, коли результати оцінювались за допомогою ARAT, але не було відмінностей у балах пацієнтів, які мали тяжкий або середній парез. Не було суттєвих відмінностей у покращанні між групами пацієнтів із тяжкою або середньою формами за оцінками MAS або FMA, що свідчить про те, що обидва підходи до тренування були ефективними. Більш високі бали MAL свідчать про кращі результати, отримані пацієнтами групи, представники якої тренували одну руку, хоча ця група представлена лише пацієнтами з легкими формами.

Важливе дослідження

<p>Morris J.H., van W.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</p>		
<p>РКД (7) N_{початок} = 106 N_{закінчення} = 85 TPS = хронічна фаза</p>	<p>Е: Тренування обох рук С: Тренування однієї руки Тривалість: 20 хв/день, 5 днів/тиждень упродовж 6 тижнів</p>	<p>— Модифікована шкала оцінки моторної активності (+ exp)</p>

Важливе дослідження

<p>Morris J.H., Van W.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</p>		
<p>РКД (7) N_{початок} = 106 N_{закінчення} = 85 TPS = не повідомляється</p>	<p>Е: Тренування обох рук С: Тренування однієї руки Тривалість: 20 хв/день, 5 днів/тиждень упродовж 6 тижнів</p>	<p>— Тест з 9 отворами і стрижнями (+ exp) — Тест моторної активності руки (-)</p>





Важливе дослідження

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

РКД (6) N _{початок} = 111 N _{закінчення} = 92 TPS = хронічна фаза	Е: тренування обох рук із застосуванням зовнішніх ритмічних слухових стимулів (ритмотерапія) С: Терапевтичні вправи із застосуванням однієї руки, що виконуються у певних величинах Тривалість: 20 хв/день, 3 дні/тиждень упродовж 6 тижнів	— Оцінювання Фугля-Меєра (-) — Тест на моторну функцію Вулфа (-) — Шкала впливу інсульту (-) — Розгинання ліктя (-) — Розгинання плеча (-) — Розгинання зап'ястя (+ exp) — Згинання ліктя (-)
--	---	---

Verbeek et al. (2014) виявили суттєву зведену величину ефекту для моторних функцій і моторної сили паретичної руки.

Тренування обох рук. Рівні доказовості

Втручання	Моторна функція 	Точність і координованість рухів 	ADL 	Сила м'язів 
Тренування обох рук	1а 4 РКД	1а 2 РКД	1а 3 РКД	2 2 РКД

ВИСНОВКИ

Тренування обох рук можуть покращити моторну функцію, але не м'язову силу. Література дає неоднозначні дані щодо тренування обох рук для покращання точності й координованості рухів та ADL.

4.3.9. Музична терапія

Музична терапія є перспективною технікою реабілітації для покращання функції руки при геміпаретичній формі ураження після інсульту. Вона включає багато складових традиційних втручань для реа-

білітації верхніх кінцівок, включаючи повторювану практику завдань, індивідуалізацію пальців, а також тактильний і слуховий зворотний зв'язок (van Wijck et al., 2012). Програму реабілітації можна також коректувати, збільшивши темп пісень або включивши складніші музичні твори залежно від результатів, які демонструє кожний пацієнт. Крім того, музична терапія може викликати більше емоцій, ніж традиційні втручання для верхніх кінцівок, що може призвести до більшого залучення пацієнта (Van Vugt et al., 2014).

Важливе дослідження

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

РКД (5) N _{початок} = 62 N _{закінчення} = 62 TPS = гостра фаза	Е: MIDI Тренування за допомогою гри на фортепіано й електронних барабанах + традиційна терапія С: Тільки традиційна терапія Тривалість: 1 год/день, 5 днів/тиждень упродовж 3 тижнів	— Тест «коробка та кубики» (+ exp) — Тест із дев'ятьма отворами і стрижнями (+ exp) — Тест моторної активності руки (+ exp) — Постукування пальцями/руками (+ exp)
---	--	---

Музична терапія. Рівні доказовості

Втручання	Моторна функція 	Точність і координованість рухів 	ADL 	ROM 	Сила м'язів 
Музична терапія	1а 4 РКД	2 3 РКД	2 1 РКД	2 1 РКД	2 2 РКД

Висновки

Загалом література дає неоднозначні дані щодо музичної терапії для реабілітації верхніх кінцівок після інсульту. Слід зазначити, що багато досліджень цього розділу суттєво різняться щодо впровадження музичної терапії.

Сенсорна стимуляція верхньої кінцівки. Сенсомоторне тренування при геміпаретичній формі ураження верхньої кінцівки

Сенсомоторне стимуляційне лікування включало термічну стимуляцію, періодичну пневматичну компресію, шинування, кортикальну стимуляцію і програми сенсорних тренувань.

4.3.10. Транскутанна електрична стимуляція нервової системи (TENS)

Lauffer & Gabyzon (2011) провели систематичний огляд ефективності TENS для відновлення рухів, який включав результати 15 досліджень. У семи із цих досліджень вивча-

лись методи лікування, спрямовані на верхні кінцівки, у той час як два включали методи як для верхніх, так і для нижніх кінцівок. Для участі в більшості досліджень набирали учасників із хронічною стадією інсульту. Результати, оцінені в цих дослідженнях, включали кінематику руху під час дотягування до чогось, силу щипання, тест функції руки Джебсена — Тейлора, ARAT, індекс Барел і модифіковану шкалу оцінки руху. Автори стверджували, що, хоча протоколи стимуляції та варіації часу й підбору результатів вимірювань дозволяють зробити остаточні висновки, існує велика варіативність, і все ж існують докази того, що лікування TENS у поєднанні з реабілітаційною терапією може допомогти покращити відновлення моторних функцій.

Висновки

TENS може бути корисною для покращання моторної функції, але докази щодо покращання точності й координованості рухів, ADL і м'язової сили неоднозначні.

Важливе дослідження

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		
РКД (6) N _{початок} = 60 N _{закінчення} = 60 TPS = підгостра фаза	Е: Реабілітація + TENS С: Реабілітація Тривалість: 30 хв/день, 5 днів/тиж- день упродовж 8 тижнів	— Індекс Бартел (+ exp)

TENS. Рівні доказовості

Втручання	Моторна функція 	Точність і координованість рухів 	ADL 	Сила м'язів
TENS	1a 10 РКД	1a 2 РКД	1a 3 РКД	1a 5 РКД

4.3.11. Електроакупунктура

Було доведено, що електроакупунктура не ефективніша для покращання моторної функції верхніх кінцівок, ніж традиційна терапія. Про-

це свідчать результати трьох досліджень високої методологічної якості й значні розміри зразків (Li et al., 2012; Quian et al., 2014; Zhang et al., 2017).

Важливе дослідження

Quian, Zhao Y., Wang C.-W., Xing D.-B., Lü J.-Q., Pan H., Yang Y., Li J., Li N. Effects of acupuncture intervention on omalgia incidence rate of ischemic stroke in acute stage. World Journal of Acupuncture — Moxibustion. 2014; 24(1): 19-25		
РКД (7) N _{початок} = 300 N _{закінчення} = 276 TPS = гостра фаза	Е: Електроакупунктура + моксиотерапія С: Базова терапія Тривалість: 2–15 Гц, 5–7 днів/тиждень упродовж 4 тижнів	— Оцінювання Фугля-Меєра (–)

Електроакупунктура. Рівні доказовості

Втручання	Моторна функція 	ADL 	Спастичність 	Тяжкість інсульту в країнах світу 	Сила м'язів
Електроакупунктура	1a 6 РКД	1a 3 РКД	1a 5 РКД	1a 2 РКД	1b 1 РКД

Висновки

Електроакупунктура покращує спастичність і може покращити моторну функцію, тяжкість інсульту та м'язову силу, але не ADL.

4.3.12. Акупунктура

У Китаї акупунктура є прийнятною, швидкою, простою, безпечною та економічно вигідною формою лікування, що використовується для покращання моторних, сенсорних, вербальних комунікацій та інших неврологічних функцій у пацієнтів після інсульту (Wu et al., 2002). Як пишуть у своєму дослідженні Rabinstein та Shulman (2003), «акупунктура — це терапія, яка передбачає стимуляцію певних анатомічних ділянок на шкірі за допомогою різноманітних методів, і найпоширенішою є стимуляція металевими голками, якими маніпулюють вручну або як електродами, що прово-

дять електричний струм». Акупунктура може стимулювати вивільнення нейромедіаторів (Han & Terenius, 1982) і впливати на глибоку структуру мозку (Wu et al., 2002). Lo et al. (2005) встановили, що акупунктура при застосуванні впродовж принаймні 10 хвилин приводила до тривалих змін у збудливості й пластичності кори навіть після того, як голковий подразник прибрати. Дослідження з використанням позитронно-емісійної томографії (PET) для спостереження мозкової функції після електроакупунктурних процедур продемонструвало, що метаболізм глюкози суттєво змінився відразу після лікування й через три тижні щоденних електроакупунктурних процедур у багатьох церебральних моторних ділянках (Fang et al., 2012). На основі цих результатів Fang et al. (2012) дійшли висновку, що електроакупунктура брала участь у модулюванні моторної пластичності.

Важливе дослідження

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		
РКД (9) N _{початок} = 120 N _{закінчення} = 120 TPS = NR	E1: Акупунктура E2: Фізична терапія E3: Акупунктура + фізична терапія Тривалість: <i>не вказано</i>	<i>E1 порівняно з E2</i> — Оцінювання Фугля-Меєра (–) — Модифікований індекс Бартел (–) <i>E1 порівняно з E3</i> — Оцінювання Фугля-Меєра (–) — Модифікований індекс Бартел (–) <i>E2 порівняно з E3</i> — Оцінювання Фугля-Меєра (–) — Модифікований індекс Бартел (–)

Важливе дослідження

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)		
РКД (8) N _{початок} = 250 N _{закінчення} = 250 TPS = хронічна фаза	E: Акупунктура C: Традиційна терапія Тривалість: 45 хв/день, 6 днів/тиждень упродовж 3 тижнів	— Шкала тяжкості інсульту національних інститутів здоров'я США (+ екр) — Оцінювання Фугля-Меєра (+ екр)

Важливе дослідження

Zhuang 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)		
РКД (7) N _{початок} = 295 N _{закінчення} = 274 TPS = хронічна фаза	E1: Акупунктура E2: Фізіотерапія E3: Акупунктура + фізіотерапія Тривалість: 1 год/день, 6 днів/тиждень упродовж 4 тижнів	— Оцінювання Фугля-Меєра (–) — Індекс Бартел (–) — Шкала неврологічних патологій (–)

Більшість досліджень, що вивчають ефективність акупунктури для покращання моторної функції верхніх кінцівок, встановили, що для акупунктури порівняно з контрольною групою не було значної переваги.

Акупунктура. Рівні доказовості

Втручання	Моторна функція 	ADL 	Спастичність 	ROM 	Тяжкість інсульту в країнах світу
Акупунктура	1а 8 РКД	1а 7 РКД	1а 3 РКД	1а 2 РКД	1а 4 РКД

Висновки

Акупунктура, імовірно, не покращує моторну функцію верхніх кінцівок або рівень незалежності. Здається, вона послаблює спастичність.

4.3.13. EMG/біологічний зворотний зв'язок у верхній кінцівці при геміпаратичній формі ураження

EMG/біологічний зворотний зв'язок задіює зовнішні електроди, прикріплені до цільових м'язів, щоб вловити електричний потенціал моторної одиниці. Це забезпечує звуковий або візуальний зворотний зв'язок щодо того, наскільки пацієнт активує

цільовий м'яз. Загалом дані свідчать про те, що біологічний зворотний зв'язок, наданий за допомогою технології EMG окремо або в поєднанні з іншими методами лікування, може не покращити моторну функцію верхніх кінцівок, точність і координованість рухів або спастичність. Щоб визначити, чи корисний цей метод реабілітації для покращання інших аспектів функції верхніх кінцівок, потрібні більш вагомі РКД.

Є вагомі докази того, що терапія EMG/біологічного зворотного зв'язку не краща за інші форми лікування й може не покращити моторну функцію верхніх кінцівок або спастичність.

EMG/біологічний зворотний зв'язок. Рівні доказовості

Втручання	Моторна функція 	Точність і координованість рухів 	ADL 	Спастичність 	ROM 	Тяжкість інсульту 	Сила м'язів
EMG/біологічний зворотний зв'язок	1а 8 РКД	1b 1 РКД	1а 3 РКД	2 2 РКД	1 4 РКД	1b 2 РКД	1b 2 РКД

Висновки

Література неоднозначно описує EMG/біологічний зворотний зв'язок щодо покращання ADL, ROM, тяжкості інсульту та м'язової сили, але, схоже, ця терапія не є корисною для покращання моторної функції, точності й координованості рухів і спастичності.

Закінчення в наступному номері ■

УДК 616.831-005.4:616.145.11-008.64-036.12

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.1.2021.226917>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: погляд на проблему

Резюме. У статті подано аналітичний огляд результатів вітчизняних та зарубіжних досліджень щодо питання хронічних порушень церебрального венозного кровообігу, яким зазвичай приділяють менше уваги порівняно зі змінами в артеріальному руслі через нечіткість проявів, особливо ранніх, анатомічну мінливість венозних судин навіть у здорових людей, складність верифікації діагнозу тощо. Коли баланс артеріального притоку та венозного відтоку порушується і це порушення прогресує, розвиваються необоротні зміни в інших структурах порожнини черепа — у першу чергу, страждає головний мозок (узгоджується з концепцією Монро — Келлі). Хронічні порушення церебрального венозного кровообігу можуть мати різні причини і різний ступінь вираженості. Синдром хронічної церебральної венозної дисфункції, термінологічно прийнятий у нас, у деяких країнах розглядається як хронічна венозна цереброспінальна недостатність, що підкреслює патогенетичний зв'язок порушень церебрального венозного кровоотоку та позачерепних вен, що, на наш погляд, є логічним й обґрунтованим. Визнання хронічної цереброспінальної венозної недостатності викликало значний інтерес до вивчення ролі позачерепної венозної патології та варіантів її розвитку. Незважаючи на те, що діагноз спочатку був заснований на доплерографічній сонографії, поки не встановлено діагностичних способів візуалізації, неінвазивних чи інвазивних, які можуть слугувати золотим стандартом для виявлення венозних відхилень, що свідчать про хронічну цереброспінальну венозну недостатність. Обговорюються результати низки досліджень, зокрема, гіпотези, що хронічна цереброспінальна венозна недостатність відіграє роль у патогенезі розсіяного склерозу або у багатьох супутніх клінічних проявах. Аналізується спорідненість за патогенезом ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії, хвороби Мен'єра, синдрому спондилогенної вертебрально-базиллярної недостатності. Акцентується увага й на іншій думці науковців, які підвищення венозного кровонаповнення головного мозку та інших утворень порожнини голови при певних умовах розглядають як компенсаторну реакцію. Розглядаються анатомо-фізіологічні особливості венозної системи черепної порожнини, що обґрунтовують клінічні прояви венозної дисфункції, способи діагностики та лікування патології. Узагальнюючи вищесказане відзначимо, що хронічне порушення циркуляції венозної крові в порожнині черепа, яке значною мірою пов'язане з проблемами позачерепного венозного кровоотоку, не тільки само собою становить досить характерний синдромокомплекс, що негативно впливає не тільки на неврологічні функції шляхом гіпоксії мозку та метаболічних змін, погіршує якість життя, а й на перебіг або має патогенетичний зв'язок з іншими захворюваннями, зокрема, може супроводжуватися різним рівнем артеріального тиску.

Ключові слова: синдром хронічної церебральної венозної дисфункції; хронічна венозна цереброспінальна недостатність; венозна система головного мозку; огляд

Вступ

Цереброваскулярні захворювання не втрачають своєї актуальності через високий рівень інвалідизації та смертності. Порівняно з інсультами, які є головною причиною стійкої непрацездатності, хронічні форми судинно-мозкової дисфункції становлять переважну частку від усієї цереброваскулярної патології, часто передують їм та поглиблюють свій перебіг після завершення гострих церебральних катастроф [1–3].

Хронічну ішемію мозку, яка викликає необоротні або частково оборотні зміни в речовині мозку, зазвичай пов'язують зі змінами в артеріальній судинній системі (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ураження артерій при ендокринних захворюваннях, васкуліти тощо). Існують також дані, що хронічна дисциркуляція в венозній ланці передує артеріальній і розпочинається зі змін в вертебрально-базиллярному судинному басейні (ВББ) [3]. Венозний церебральний кровотік, який априорі не може бути збалансованим у разі артеріальної дисциркуляції, потребує не меншої уваги спеціалістів та пацієнтів, оскільки об'єм відтікаючої крові має відповідати її притоку. Коли цей баланс порушується і це порушення прогресує, розвиваються необоротні зміни в інших структурах порожнини черепа — у першу чергу страждає головний мозок [2, 4, 5]. Це узгоджується з концепцією Монро — Келлі, оскільки черепна порожнина — це простір, який знаходиться в оточенні твердих кісткових структур і має сталий розмір [6]. Звісно, хронічні порушення церебральної венозної дисциркуляції можуть мати різні причини і різний ступінь вираженості, тому для позначення проблеми логічно застосовувати вже відомі терміни: «синдром хронічної церебральної венозної дисциркуляції» (СХЦВД) [7], «хронічна венозна церебральна недостатність» [8], нерідко можна зустріти й термін «венозна енцефалопатія» [8, 9], хоча щодо останнього, на наш погляд, можна й посперечатись. У зарубіжних країнах використовують поняття «синдром хронічної цереброспінальної венозної недостатності», «хронічна цереброспінальна венозна недостатність», що підкреслює щільний взаємозв'язок внутрішньочерепного та екстракраніального відділів венозного русла та роль позачерепних порушень у виникненні церебральної венозної дисгемії [10, 11].

Недостатню увагу клініцистів та науковців до проблеми хронічної венозної церебральної дисциркуляції можна пояснити труднощами верифікації діагнозу церебральної венозної дисфункції та стандартизації методик її вивчення. Одним із чинників, що ускладнюють встановлення діагнозу, є нечіткість скарг та об'єктивних клінічних проявів і недооцінка їх під час візиту до лікаря. Хворим із цією патологією найчастіше встановлюється діагноз «дисциркуляторна енцефалопатія з цефалгічним синдромом», адже саме на головний біль скаржаться більшість хворих із СХЦВД. На сьогодні існують дані, що кожний п'ятий пацієнт, який звернувся зі скаргою на

цефалгію, має патологію венозної системи [7]. Однак оцінка кількості та характеру звернень на прийомі невролога поліклініки за 2018 рік показала, що з усіх пацієнтів із цереброваскулярною патологією дещо більше половини становлять хворі із СХЦВД, або майже третину від усієї кількості хворих (33,8 %) [12]. Верифікація церебральної венозної дисгемії, окрім клінічної діагностики, досить неоднозначна, оскільки ступінь візуалізації внутрішньочерепного та позачерепного венозного кровотоку та трактування параметрів нерідко є суперечливими навіть серед спеціалістів, що потребувало їх уніфікації та додаткових досліджень [11]. СХЦВД, як доводить практичний досвід, зустрічається у людей з різним рівнем артеріального тиску, тому з'ясування взаємозв'язку цих патологічних проявів обґрунтовує подальші шляхи профілактики та патогенетичної терапії. Таким чином, подальше вивчення вищезазначених питань заслуговує на увагу й потребує аналізу інформації у вітчизняній і зарубіжній науковій літературі.

Сучасні уявлення щодо проблеми хронічної церебральної венозної дисфункції

Огляд іноземної літератури показав, що більшість робіт із питань патології церебральної венозної системи присвячені гострим та структурним венозним розладам, а поняття «хронічна церебральна венозна недостатність», термінологічно прийняте у нас, у деяких країнах розглядається як хронічна венозна цереброспінальна недостатність, що підкреслює патогенетичний зв'язок порушень церебрального венозного кровотоку та позачерепних вен, що, на наш погляд, є логічним й обґрунтованим [10, 11, 13].

Разом із цим підкреслюється думка, що роль позачерепної венозної системи в патології центральної нервової системи та старіння в основному невідома [13]. Визнано, що порівняно з периферичною венозною та артеріальною системами складність, асиметрія та часто міжособистісна мінливість внутрішньої та позачерепної венозної системи роблять дослідження зв'язку між внутрішньочерепною та позачерепною патологією надзвичайно складним. Додаткові чинники можуть впливати на правильну оцінку структурних або гемодинамічних позачерепних венозних порушень, включаючи зміни постуральної функції, серцевої функції, дихання, часті зміни діаметра просвіту, стану гідратації, гіповолемії та наявності сусідніх структур [2, 10–13 та ін.]. Деякі дослідження підкреслюють мінливість венозної системи у здорових людей та пов'язують її з чинниками серцево-судинного ризику, які раніше не бралися до уваги при тлумаченні позачерепних венозних аномалій, що свідчать про хронічну цереброспінальну венозну недостатність [13–16 та ін.].

Хронічна цереброспінальна венозна недостатність (ХЦСВН) — це судинний стан, що характеризується недостатньою прохідністю позачерепної

венозної системи, що пов'язана з порушенням венозного дренажу мозку [10, 11].

Цікаво, що, на відміну від вітчизняної наукової літератури, у зарубіжних працях зазначено, що хронічна цереброспінальна венозна недостатність — це лише порівняно нещодавно запропонована судинна хвороба, й навіть спочатку була описана у хворих на розсіяний склероз (РС), тобто сама концепція ХЦСВН значною мірою була сформована саме при вивченні цього складного захворювання [17–19]. Немає сумніву, що причина розсіяного склерозу поки залишається не до кінця з'ясованою, але основним чинником визнається автоімунний. Також визнається поліфакторність — причетність інших чинників, включаючи генетичні, екологічні та інфекційні впливи. Низка досліджень обґрунтували гіпотезу, що позачерепна венозна непрохідність, яка називається хронічною цереброспінальною венозною недостатністю, може відігравати роль у патогенезі РС або багатьох супутніх клінічних проявах. Постулюється, що венозне звуження, що зачіпає одну або кілька яремних вен, і/або азиготна вена в грудях можуть бути причиною аномального кровотоку у венах, що дрениують головний та спинний мозок. Аномальний кровотік може ініціювати і/або підтримувати локальну запальну реакцію на гематоенцефалічному бар'єрі, що викликає патологічні зміни в роботі ЦНС. Саме взаємозв'язок венозної недостатності та РС, на що вказували результати клінічних досліджень, й призвели до концепції ХЦСВН [10, 17–19].

Гіпотеза щодо патогенетичного зв'язку між розсіяним склерозом та хронічною цереброспінальною венозною недостатністю свого часу викликала багато питань та надій на ефективність від спеціального лікування — перкутанної транслюмінальної ангіопластики; однак вони викликали багато дискусій та на практиці себе не виправдали [20–24 та ін.].

На нашу думку й за особистим практичним досвідом, хронічна церебральна венозна дисциркуляція є досить суттєвим коморбідним чинником, що сприяє виникненню та поглиблює перебіг різних церебральних та цереброспінальних хвороб, у тому числі й РС, перетинаючись на певних ланках патогенезу.

Разом із цим визнання хронічної цереброспінальної венозної недостатності викликало значний інтерес до кращого розуміння ролі позачерепної венозної патології та варіантів її розвитку [10, 11, 13–15].

Патогенетичні процеси церебральної венозної недостатності досить переконливо пояснюються доктриною Монро — Келлі, що говорить наступне: 1) усі внутрішньочерепні об'ємні утворення укладені в ригідному кістковому просторі — порожнині черепа, і сумарний об'єм внутрішньочерепних компонентів (кров, ліквор і мозкова речовина) залишається постійним; 2) при появі додаткового об'ємного компонента (пухлина, гематома, набряк)

або зміні об'єму будь-якого з перерахованих трьох сумарний об'єм повинен залишатися незмінним; 3) об'ємна рівновага між компонентами інтракраніальної системи забезпечує сталість тиску в порожнині черепа [9]. Виключенням є ранній період життя людини, коли всі структури черепа продовжують своє окостеніння, і у випадку порушень відтоку рідини (ліквору і венозної крові) піднімається внутрішньочерепний тиск, черепні шви і тім'ячко не закриваються вчасно і зі зростанням череп набуває збільшеного розміру та специфічної форми. Логічно, що порушення відтоку венозної крові з анатомічно сформованої порожнини черепа за будь-яких причин неминуче викликають ті або інші патологічні зміни в інших складових цього об'єму, де ключовою мішенню є мозок, та відповідні клінічні й параклінічні прояви [4, 9].

Спорідненою за патогенезом, без сумніву, слід вважати ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію (ІВЧГ) — нечасте порушення, яке характеризується підвищеним внутрішньочерепним тиском без радіологічних або лабораторних доказів внутрішньочерепної патології, за винятком порожнього турецького сідла, оболонки зорового нерва із заповненими просторами спинномозкової рідини та стенозу венозного синуса або колапсу вен [25].

Звертає на себе увагу факт, що, за даними дослідників, від ІВЧГ зазвичай страждають жінки із ожирінням. Захворюваність на ІВЧГ, як було зазначено, зростає зі зростанням поширеності ожиріння [25]. На нашу думку, цей може бути розцінене як додатковий механічний чинник, що протидіє нормальному відтоку венозної крові з порожнини черепа, оскільки на відміну від артерій, де стінка пружна завдяки м'язовому шару, вени мають податливу структуру.

Серед скарг хворих на ІВЧГ постійний головний біль є найпоширенішим симптомом. Погіршення зору — серйозне ускладнення, яке пацієнти можуть не одразу розпізнати, що супроводжується атрофією зорових нервів та об'єктивно — набряком диска зорового нерва [25].

Також не викликає сумніву суттєва роль венозної дисфункції при формуванні мігрені [26, 27].

Якщо розглянути клінічно тяжкий ступінь СХЦВД (псевдотуморозний варіант перебігу) [7–9], то він логічно співзвучний ідіопатичній внутрішньочерепній (інтракраніальній) гіпертензії. На нашу думку, поняття «ідіопатичний» слід розуміти як «поки що не з'ясований» і замінити його на «лікворовенозну ВЧГ», оскільки венозна система головного мозку не тільки здійснює відтік венозної крові, але і регулює резорбцію ліквору через пахіонові грануляції й венозні синуси головного мозку. Відомо, що стан і функціонування венозної системи визначає внутрішньочерепний тиск і впливає на розвиток набряку мозку [2, 5, 9]. Отже, може, доцільно розглядати одну із ймовірних причин ІВЧГ — гіперпродукцію ліквору — як порушення резорбції через венозну недостатність?

Визнано конституційний та спадковий чинники в розвитку венозних дисгемій, як центральних так і периферійних [7, 9, 13]. Однак, як показує досвід, вони часто асоціюються з підвищеною вагою тіла та ожирінням, що ще більш схиляє на користь визнання зв'язку з ІВЧГ, як було зазначено вище.

Отримано дані щодо ймовірного етіопатогенетичного зв'язку хронічної церебральної венозної недостатності та хвороби Мен'єра, коли при обстеженні 182 пацієнтів за допомогою ультразвукового доплерівського дослідження, МР-венографії ХЦСВН діагностували у 175 (87,5%) пацієнтів із хворобою Мен'єра. У здоровій когорті ХЦСВН спостерігалася лише у 12% пацієнтів [28].

У світлі поняття хронічної церебральної недостатності слід згадати специфічні клінічні прояви синдрому вертебрально-базиллярної недостатності — головний біль розпираючого характеру, частіше вранці і/або вночі, запаморочення та головокружіння, шум у голові, мінущі порушення зору, вегетативні порушення. Як відомо, венозний компонент досить виразно «звучить» при цій патології. Окрім загальновизнаних причин цієї регіональної форми порушення церебрального кровообігу (артеріальна гіпертензія, атеросклероз), однією з основних причин, що викликають порушення кровообігу в вертебрально-базиллярному судинному басейні, особливо в осіб молодого віку, є патологічні дегенеративні та функціональні зміни в шийному відділі хребта, що й пояснює діагноз «спондилогенна вертебрально-базиллярна недостатність». Особливості анатомічного розташування хребтових артерій та венозної сітки навколо них, значна варіабельність їх напрямків та розгалужень, а також їх вегетативне забезпечення створюють передумови для порушень кровообігу в вертебрально-базиллярній системі, появі низки церебральних та вегетативних симптомів при їх ураженні. Раніше, ніж артеріальна дисфункція, виникають розлади саме у венозній ланці — порушення відтоку з вен, які супроводжують артерії ВББ, оскільки саме вони першими компресуються у разі негативного вертеброгенного екстравасального впливу, що клінічно проявляється тяжкістю та болем у голові вранці, пастозністю обличчя тощо [3, 29]. За думкою М.В. Верещагіна, «недооцінка чинника екстравасальних компресій... є однією з поширених діагностичних помилок та причиною безуспішного медикаментозного лікування» [29]. Тобто саме екстракраніальна редукція не тільки артеріального, але й венозного кровотоку є досить поширеною причиною порушень венозного відтоку з порожнини черепа, і поняття «хронічна венозна церебрально-спінальна недостатність» саме тут відображується в повному сенсі.

І взагалі, значення дисфункції саме венозного кровотоку у формуванні хронічних повільно-прогресуючих ішемічних уражень головного мозку та соматичної патології не можна недооцінювати [2, 3, 13, 14 та ін.].

На велику увагу заслуговує й інша думка науковців, коли підвищення венозного кровонаповнення порожнини голови при певних умовах розглядають як компенсаторну реакцію. Отже, зазначено, що більшість гіпобаричних досліджень гіпоксії зосереджує увагу на доставці кисню і, відповідно, припливі церебральної артеріальної крові, а, на відміну від цього, венозний відтік вивчався мало. Проте об'єм крові, що надходить і залишає череп (~ 700 мл/хв), значно перевищує швидкість утворення спинномозкової рідини (0,35 мл/хв) та темпи утворення набряку, тому навіть незначні дисбаланси припливу та відтоку мають значний вплив на внутрішньочерепний тиск. Докази останніх досліджень показують, що відносна недостатність венозного відтоку є ранньою ланкою у патогенезі головного болю в умовах значної височини. Відмічено, що в багатьох пацієнтів у критичному середовищі розвивається гіпоксемія, подібна до гіперактивності. Виходячи з цього, автори припускають, що неможливість регулювати індуковане гіпоксемією збільшення кровотоку у мозку може бути недооціненим регулятивним механізмом внутрішньочерепного тиску [30–32].

Етіопатогенетичні аспекти СХЦВД

Серед етіологічних чинників СХЦВД виділяють порушення вегетативної регуляції судинного тону, які пов'язані із судинними захворюваннями (артеріальна гіпертензія, гіпотензія, атеросклероз, синдром вегетативно-судинної дистонії), черепно-мозковою травмою, впливом різних фізичних та хімічних чинників (гіпертермія та інсоляція, вживання нітратів, вазодилаторів, гормонів, інгібіторів карбоангідрази, алкоголю); механічні (гемодинамічні) чинники (хронічна правошлуночкова недостатність, хронічна легенево-серцева недостатність, інтракраніальні об'ємні утворення, стенозуючі венозні колектори, кістозно-злипальний процес оболонки головного мозку, що викликає порушення прохідності пільних вен), вроджену або набуту недостатність венозних емісаріїв, компресію або порушення прохідності екстракраніальних венозних колекторів (яремних вен, вен середостіння, хребцевого венозного сплетення) [2, 7–9 та ін.]. Разом із цим чинниками ризику хронічної венозної церебральної дисфункції вважають ожиріння та тютюнопаління [14]. Якщо виключити як причини тяжкі структурні судинні аномалії, пухлини та серцево-легеневу недостатність, то серед усіх чинників, за нашими спостереженнями, найчастіше зустрічаються фізичне та психічне перенавантаження та наслідки навіть нетяжкої черепно-мозкової травми [12]. *Однак цікавить питання, як співвідноситься СХЦВД із різними рівнями артеріального тиску, оскільки і гіпо-, і гіпертонію, і ВСД багато авторів розглядають як причини СХЦВД.* Стосовно такого чинника, як внутрішньочерепна гіпертензія, що розглядається в клінічних класифікаціях, то в цьому випадку питання суперечливе: чи ВЧГ є первинною, чи порушення венозного відтоку

по екстравазальних венах сприяє ВЧГ. Імовірно, як зазначалось нами вище, це взаємозалежні процеси, при яких лише можна говорити про переважання тієї чи іншої складової.

Значимим також вважається сімейний «венозний» анамнез, коли у пацієнтів поряд з порушенням венозного відтоку з порожнини черепа зазвичай відзначається кілька типових проявів конституціональної венозної недостатності — варикоз і флеботромбоз нижніх кінцівок, геморої, варикоцеле. Часто провокуючим чинником є вагітність [7, 9–11 та ін.].

А як пояснити досить поширену наявність ознак СХЦВД за відсутності вищезазначених фізіологічних провокаційних чинників і тим більше тяжких соматичних причин, оскільки клінічні прояви патології в медичній практиці зустрічаються досить часто? Ймовірно, на стан венозного відтоку може впливати (або викликатись ним, залежати від нього?), формуючи порочні кола, різний рівень артеріального тиску, що викликає потребу у вивченні цього питання.

Оскільки розуміння патогенезу венозних порушень та ймовірних чинників, що впливають на ланки патогенезу змін артеріального тиску, є неможливим без фундаментальних знань, вкрай необхідно згадати анатомо-фізіологічні особливості церебрального кровотоку, зокрема венозної його ланки.

Анатомо-фізіологічні особливості венозної системи

Унікальність церебрального венозного кровопостачання та його взаємозв'язки з артеріальним руслом давно цікавили дослідників та клініцистів. Отже, відомо, що венозне русло головного мозку поділяється на сітки поверхневих та глибоких судин, а також систему дуральних синусів. Вважається, що поверхневі вени відводять кров, яка містить продукти обміну сірої та білої речовин і півкуль головного мозку, а по глибоких венах кров відтікає від підкіркових утворень. Системи поверхневих та глибоких вен відрізняються рівнем варіативності своєї будови. На відміну від глибоких система поверхневих вен, з вельми мінливою анатомією, забезпечує дренавання в системи сагітального, поперечних, сигмоподібних і кавернозних синусів. Найбільш постійними за будовою є вени Тролляра, Ляббе і бічної щілини мозку (сильвієва). До глибокої венозної системи належать великі вени (Галена, Розенталя, внутрішні, таламостріарні тощо), що відводять кров від утворень середньої лінії мозку в напрямку прямого синуса. Система венозних синусів забезпечує відведення венозної крові за межі порожнини черепа по системі парних яремних вен [5, 33–36 та ін.].

Не викликає сумніву, що важливе значення щодо якості внутрішньочерепного венозного кровотоку має стан кровообігу мозкових оболонок, анатомія яких має свої особливості та є важливою ланкою компенсації церебральної гемоциркуляції. На відміну від внутрішньомозкових та радіальних вен, які

в звичайних умовах відводять продукти життєдіяльності з усієї товщі сірої та білої речовини мозку і підіймаються на його поверхню, де артерії й вени йдуть паралельно одна одній, артерії та вени м'якої мозкової оболонки часто йдуть в абсолютно протилежних напрямках [4, 5, 33, 34].

Ще багато років тому було доведено, що саме існування багатьох анастомозів як у венозній системі головного мозку, так і його оболонках дає можливість забезпечення певної сталості руху венозної крові за відсутності можливості відтоку її у якомусь певному напрямку. Щільна венозна сітка, розташована у м'якій оболонці, поєднує велику кількість анастомозів різного діаметра, причому діаметр анастомозу може бути значним. Водночас у корі та білій речовині великі анастомози зустрічаються порівняно рідше, і взаємодія сіток білої та сірої речовини, а також венозної сітки останньої із системою глибоких вен відбувається головним чином завдяки капілярному руслу та анастомозам прекапілярного розміру. Відомо також, що особливістю анатомічних шляхів, які відводять продукти обміну речовин від мозкової речовини, є те, що венозна кров з одних і тих самих звивин може відтікати у двох або навіть трьох різних напрямках. Так, наприклад, у нормальних умовах від двох третин центральних звивин кров відтікає у верхній поздовжній синус, а від нижньої третини — у середню мозкову вену [33, 34, 36].

Унікальною особливістю церебрального венозного кровотоку також є різноманітність структур, за якими рухається венозна кров. Хоча венозні синуси черепа є безпосереднім продовженням вен мозку, вони радикально відрізняються за своєю будовою. На відміну від тонких еластичних стінок церебральних вен, завдяки чому просвіт може змінюватись під впливом різних чинників, стінки венозних синусів надзвичайно щільні. Ригідна структура мозкових синусів має велике фізіологічне значення, оскільки забезпечує вільне проходження крові по них. Так само, як і вени, синуси утворюють велику кількість варіацій, особливо це стосується розміру просвіту синуса. Описані випадки, коли просвіт синусів був зовсім незначний або навіть відсутній верхній поздовжній синус. Верхній поздовжній синус, відхиляючись праворуч чи ліворуч, впадає в задню частину поперечного синуса. Найчастіше місцем впадіння його є правий поперечний синус, причому до лівого відходить невеликий канал. Поперечні синуси, які є на тій чи іншій стороні продовженням поздовжнього синуса, збирають майже всю кров черепної порожнини завдяки тому, що в них безпосередньо або через інші синуси зливається кров з усіх інших венозних синусів [4, 5, 33, 34, 36].

Згідно зі спостереженнями науковців, прямий синус частіше впадає в лівий поперечний синус, ніж у правий. Тобто лівий поперечний синус є продовженням прямого синуса, тоді як відповідний синус правої сторони являє собою безпосереднє продовження верхнього поздовжнього синуса [33].

З огляду на деякі протиріччя щодо визначених анатомічних особливостей розташування синусів цікавим, на наш погляд, є питання, чи існує залежність між розташуванням синусів та функціональною домінантністю півкулі головного мозку людини.

Серед венозних синусів твердої мозкової оболонки печеристий (кавернозний) венозний синус суттєво відрізняється від інших синусів за анатомо-фізіологічними характеристиками. Унікальна особливість полягає в тому, що в порожнині синуса проходить внутрішня сонна артерія (ВСА) з оточуючими її періартеріальними нервовими сплетеннями, у її стінках розташовані III, IV, VI, 1-ша і 2-га гілки V пари черепно-мозкових нервів. Крім того, до внутрішньої стінки кавернозного синуса прилягають гіпофіз і зовнішні стінки основної пазухи. Особливе значення має відношення власне венозної пазухи і ВСА. Безпосередньо венозний синус не здатний до зміни ширини просвіту, оскільки обмежений щільною кавернозною капсулою, тому пульсове збільшення об'єму ВСА можливе тільки за рахунок об'єму кавернозної пазухи. Вимкнення внутрішньосинусової частини ВСА припиняє пульсацію венозної крові всередині синуса і викликає уповільнення венозного кровотоку в порожнині черепа. Інтимний контакт з головним артеріальним стовбуром, що живить головний мозок, гіпофіз, органи чуття, з печеристим нервовим сплетенням, насиченість синуса нервовими рецепторами і уповільнений потік крові говорять про те, що кавернозний синус не тільки виконує роль колектора, а є внутрішньочерепною рефлексогенною зоною, яка регулює кровообіг у головному мозку і органах чуття. Отже, печериста пазуха, як потужна рефлексогенна зона, бере участь у регуляції артеріального мозкового кровообігу, а також активно діє на внутрішньочерепний венозний кровообіг, тому її називають «венозним серцем» мозку [5, 33–36 та ін.].

Серед шляхів венозного відтоку з порожнини черепа очевидною специфічністю й надзвичайною уразливістю характеризується хребтова венозна сітка, що розташована навколо хребтових артерій в рухомому кістковому каналі, утвореному отворами в поперечних відділах хребців С2–С6. Дегенеративні зміни в шийному відділі хребта слід вважати досить вагомим і поширеним чинником редукції не тільки артеріального, але й першочергово венозного кровотоку в ВББ [2, 29]. Таким чином, анатомо-фізіологічні особливості гемоциркуляції головного мозку та структур голови обґрунтовують розуміння патофізіології порушень гемодинамічного балансу, а також їх профілактики та лікування [2, 4, 5, 33–35 та ін.].

Визначено, що якщо тиск у венозній системі підвищується тільки на декілька міліметрів, то об'єм крові у венах збільшується у 2–3 рази, а при підвищенні тиску на 10 мм рт.ст. об'єм венозної системи зростає аж у 6 разів [35]. Цікаво, який фізіологічний механізм є відповідальним за цей феномен і як слід оцінити роль останнього — як компенсаторну або як патологічну реакцію організму?

Таким чином, унікальність анатомічних та фізіологічних особливостей краніоцеребрального венозного забезпечення обґрунтовує певну специфічність клінічних проявів, їх додаткової об'єктивізації та медичної допомоги, про що йтиметься в наступній публікації.

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 напрями до її профілактики та лікування*. Лікарська справа. 2004. № 3–4. С. 46–54.
4. *Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy*. Ed. by Anne G. Osborn, Gary L. Hedlund, Karen L. Salzman. Elsevier; 2 edition (November 2, 2017). 1300 p.
5. Клоссовский 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*. *Укр. мед. 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 с.
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. *JVIR*. <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 (Тернопіль)*. 2019. № 1. С. 74–79.
13. Dolic K., Weinstock-Guttman B., Marr K., et al. *Heart disease, overweight, and cigarette smoking are associated with increased prevalence of extra-cranial 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. doi: 10.1186/1741-7015-11-260.

15. Lu-sha Tong, Zhen-ni Guo, Yi-bo Ou, Yan-nan Yu, Xiaocheng 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. Issue 12. Art. No.: CD009903. DOI: 10.1002/14651858.CD009903.pub2
21. Michael D. Dake. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Multiple Sclerosis: History and Background. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology.* June 2012. Vol. 15, Issue 2. P. 94-100. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2012.02.002>
22. Zivadinov R., Cutter G., Marr K., et al. No association between conventional brain MR imaging and chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. *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. Tsvigoulis G., Faissner S., Voumvourakis K., et al. «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., Vernetti Prot M., Lupatelli 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.* 2017 January 19. V. 28, I. 3. P. 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. Москва: Медицина, 1980. 311 с.
30. Mark H. Wilson, Christopher H.E. Inray. *The Cerebral Venous System and Hypoxia. 25 Articles in Press. J. Appl. Physiol.* 2015 August 20.
31. Wright A., Edsell M., Kitchen N.D., Sharp D.J., Ham T.E., Murray A., et al.; 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., et al.; 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. Конша, 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. Москва: Медицина, 1947. 152 с.
35. Бабский Е.Б., Косицкий Г.И., Ходоров Б.И. Физиология человека. Учебное пособие. Москва: Медицина, 1985. 544 с.
36. Горчаков В.Н. Сергеева И.Г., Тулупов А.А. 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 (Тбилиси). 2018. № 24. 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. Москва: Реальное время, 2014. 322 с.
41. Приходько В.Ю., Кашковский Д.О. Синдром хронічної венозної дисциркуляції головного мозку. *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/Mnz_h_2019_7_7.

Отримано/Received 30.11.2020

Рецензовано/Revised 09.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 15.12.2020 ■

О.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 for Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration, Kyiv, Ukraine

³Municipal non-profit enterprise "Consulting and Diagnostic Center" of Sviatoshynskiy district, Kyiv, Ukraine

Chronic cerebral venous dysfunction: view of the problem

Abstract. The article presents an analytical review of the results of domestic and foreign studies on chronic disorders of cerebral venous circulation, which is given less attention against the arterial system due to blurred manifestations, especially early, anatomical variability of the venous system, even in healthy, difficulty in diagnosis. When the balance of arterial and venous inflow is disturbed and this state exacerbates, irreversible changes evolve other structures of the cranial cavity — primarily in the brain (consistent with the concept of Monroe-Kelly). Chronic disorders of cerebral venous circulation may have different causes and varying degrees of severity. The equivalent of chronic cerebral venous insufficiency (SCVD), terminologically accepted in our country, in some countries is considered as chronic venous cerebrospinal insufficiency, which emphasizes the pathogenetic link of disorders of cerebral venous blood flow and extracranial veins, which is, in our opinion, is logical and reasonable. Recognition of chronic cerebrospinal venous insufficiency has aroused intense interest for a better understanding of the role of extracranial venous pathology and developmental options. Although the diagnosis was originally based on Doppler sonography, there are currently no diagnostic imaging methods, non-invasive or invasive, that can serve as the gold standard for detecting venous abnormalities indicative of chronic cerebrospinal venous insufficiency. The results of some studies are discussed, in particular, the hypothesis that

chronic cerebrospinal venous insufficiency plays a role in the pathogenesis of multiple sclerosis or in many concomitant clinical manifestations. The affinity of the pathogenesis of idiopathic intracranial hypertension, Ménière's disease, spondylotic vertebral insufficiency syndrome is analyzed. Attention is also focused on the other opinion of scientists when the increase in venous blood supply to the brain and other formations in the head cavity under certain conditions is considered as a compensatory reaction. The anatomical and physiological features of the venous system of the cranial cavity are considered, which substantiate the clinical manifestations of venous dysfunction, methods of diagnosis and treatment of pathology. Summarizing the above, chronic venous blood circulation in the cranial cavity, which is largely associated with problems of extracranial venous blood flow, not only in itself is a very characteristic syndrome complex that adversely affects neurological functions due to cerebral hypoxia and metabolic changes, deteriorates the quality of life, but also has a negative impact on the course of the disease or has a pathogenetic link with other diseases, in particular, may be accompanied by different levels of blood pressure.

Keywords: syndrome of chronic cerebral venous dysfunction; chronic cerebrospinal venous insufficiency; cerebral venous system; review

Коваленко О.Е.^{1, 2}, Притыко Н.Г.^{2, 3}

¹Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

³Коммунальное некоммерческое предприятие «Консультативно-диагностический центр» Святошинского района, г. Киев, Украина

Хроническая церебральная венозная дисфункция: взгляд на проблему

Резюме. В статье представлен аналитический обзор результатов отечественных и зарубежных исследований по проблеме хронических нарушений мозгового венозного кровообращения, которым уделяют меньше внимания в сравнении с патологией артериальной системы из-за нечеткости проявлений, особенно ранних, анатомической изменчивости венозного русла даже у здоровых, сложности верификации диагноза и т.д. Когда баланс артериального притока и венозного оттока нарушается и это нарушение прогрессирует, развиваются необратимые изменения в других структурах полости черепа — в первую очередь страдает головной мозг (что согласуется с концепцией Монро — Келли). Хронические нарушения церебрального венозного кровообращения могут иметь разные причины и разную степень выраженности. Синдром хронической церебральной венозной дисфункции, терминологически принятый у нас, в некоторых странах рассматривается как хроническая венозная цереброспинальная недостаточность, что подчеркивает патогенетическую связь нарушений церебрального венозного кровотока с внемозжечковыми венами, что, на наш взгляд, является логичным и обоснованным. Признание хронической цереброспинальной венозной недостаточности вызвало значительный интерес к изучению роли внемозжечковой венозной патологии и вариантов ее развития. Несмотря на то, что диагноз изначально был основан на доплерографической сонографии, пока не установлено диагностических способов визуализации, неинвазивных или инвазивных, которые могут служить золотым стандартом для выявления венозных отклонений, свидетельствующих о хронической цереброспинальной венозной недостаточности. Обсуж-

даются результаты ряда исследований, в частности, гипотезы о роли хронической цереброспинальной венозной недостаточности в патогенезе рассеянного склероза и многих сопутствующих клинических проявлений. Анализируется общность по патогенезу идиопатической внутричерепной гипертензии, болезни Меньера, синдрома спондилогенной вертебрально-базиллярной недостаточности. Акцентируется внимание и на другом мнении ученых, которые повышение венозного кровенаполнения головного мозга и других образований полости головы при определенных условиях рассматривают как компенсаторную реакцию. Рассматриваются анатомо-физиологические особенности венозной системы черепной полости, обосновывающие клинические проявления венозной дисфункции, способы диагностики и лечения патологии. Обобщая вышесказанное отметим, что хроническое нарушение циркуляции венозной крови в полости черепа в значительной степени связано с проблемами внемозжечкового венозного кровотока и не только само по себе является достаточно характерным синдромокомплексом, который негативно влияет не только на неврологические функции за счет гипоксии мозга и метаболических изменений, ухудшает качество жизни, но и на течение или имеет патогенетическую связь с другими заболеваниями, в частности, может сопровождаться различным уровнем артериального давления.

Ключевые слова: синдром хронической церебральной венозной дисфункции; хроническая венозная цереброспинальная недостаточность; венозная система головного мозга; обзор

УДК 616.831-005.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.1.2021.226919>

Сайко О., Богдан А., Маланкевич Ю.

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

Хронічний головний біль як прояв венозного тромбозу дурального синуса

Резюме. Пацієнтам з мозковим венозним тромбозом (МВТ) властивий широкий спектр клінічних проявів — від головного болю до коми. Хронічна оклюзія венозних синусів твердої мозкової оболонки призводить до формування низки компенсаторних явищ, таких як судинна колатералізація, реканалізація організованого тромбу, ефективність яких і визначає тяжкість стану та перебіг захворювання. Метою дослідження стало висвітлення клінічної проблеми діагностування субкомпенсованого МВТ. Зважаючи на те, що такий перебіг процесу спостерігають у 20 % випадків, близько чверті пацієнтів, у яких захворювання проявляється головним боєм неясної етіології, залишаються непоміченими та з низькою якістю життя. Для аналізу перебігу та прогнозу захворювання нашим завданням стало ретельне вивчення механізмів компенсації організму при хронічному тромбозі дурального синуса. Однак найвагомішим підводним каменем хронічної оклюзії синусів твердої мозкової оболонки за відсутності відповідного лікування є те, що гемодинамічні компенсаторні явища також визначають і високий ризик розвитку цереброваскулярних катастроф, які призводять до летального наслідку чи інвалідизації. У наведеному нами клінічному випадку мав місце хронічний венозний тромбоз поперечного та сигмоподібного синусів, який маніфестував мігреноподібним цефалгічним синдромом із вегетативним компонентом та ознаками підвищення внутрішньочерепного тиску. Без антикоагулянтної терапії венозний дренаж через колатеральні шляхи, реканалізація тромбованих синусів здійснювалися у пацієнта неефективно, що результувало формуванням дифузного набряку мозкової тканини. Після проведення ретельного обстеження, встановлення діагнозу, призначення індивідуалізованого лікування та довготривалого спостереження з корекцією терапії у пацієнта мав місце регрес симптомів МВТ. Церебральна МР-венографія — це важливий інструмент у діагностиці та прогнозі даного захворювання. Отже, пацієнтам з тривалим анамнезом головного болю, що не піддається лікуванню, та з ознаками внутрішньочерепної гіпертензії потрібно проводити МР-венографію. Однак у випадках геморагічних інсультів неясного генезу, які не відповідають артеріальним територіям, часто виникає необхідність дослідити стан вен головного мозку та твердомозкових синусів. З метою індивідуального аналізу перебігу та прогнозу захворювання необхідно вивчати формування венозних колатералей та процесів реканалізації тромбів дуральних синусів пацієнта.

Ключові слова: мозковий венозний тромбоз; венозний тромбоз дурального синуса; венозна гемодинаміка; колатералізація; часткова реканалізація тромбу; головний біль; синдром внутрішньочерепної гіпертензії; дренажні вени

Вступ

Мозковий венозний тромбоз вважається відносно рідкісним захворюванням, яке становить близько 0,5 % усіх випадків цереброваскулярної патології у світі та характеризується вкрай різноманітним клінічним перебігом [1].

Проте все більше випадків захворювання діагностують за допомогою вдосконалених неінвазивних мето-

дів візуалізації [2]. Діагностування хронічної венозної оклюзії головного мозку за допомогою комп'ютерного томографічного (КТ) та магнітно-резонансно-томографічного (МРТ) досліджень часто може виявитись непротистим завданням, оскільки еволюція тромбу в часі, ефекти реканалізації спричиняють різну картину проявів МВТ. Це особливо стосується хронічного тромбозу дуральних

синусів, який має схильність імітувати їх прохідність [3, 4]. Точна, своєчасна діагностика має важливе значення для призначення відповідної ефективної терапії [5].

На сьогодні доведена важлива роль венозної гемодинаміки як прогностичного фактора перебігу МВТ. У дослідженні Stolz et al. (2002) було вивчено її вплив на результати тромбозу венозних синусів твердої мозкової оболонки, і було показано, що колатеральний кровообіг украй важливий для визначення наслідків [6]. Імовірно, формування та ефективність внутрішньочерепних венозних колатералей, а також рання реканалізація тромбу можуть впливати на ступінь ураження тканини мозку, а отже, і на прогноз МВТ [2]. Однак наявність судинної колатералізації, яку спричиняє хронічна оклюзія синуса, є фактором ризику цереброваскулярних подій, оскільки неповноцінні венозні колатералі, як правило, більш схильні до тромбозів або крововиливів [7].

МВТ властивий широкий спектр клінічних проявів — від головного болю до вогнищового набряку головного мозку, венозного геморагічного інсульту, судом та внутрішньочерепної гіпертензії. Раніше ми вивчали клінічний випадок гострого тромбозу верхнього сагітального синуса з формуванням масивного венозного геморагічного інфаркту головного мозку, який призвів до летального наслідку [8]. Цефалгія — найпоширеніший прояв МВТ, спостерігається у 80–90 % пацієнтів і може бути різного ступеня вираженості [9]. Інтенсивність головного болю, асоційованого із МВТ, як правило, прямо пропорційно корелює із тяжкістю захворювання (77,8–86,9 %) [10]. Головний біль при МВТ має різноманітний характер, а саме пульсуючий (9 %), оперізуючий (20 %), удароподібний (5 %), тиснучий, розпираючий або кинджалоподібний тощо (20 %). Згідно з дослідженням Wasay et al., у 69,5 % пацієнтів спостерігали цефалгічний синдром, який проявлявся однобічним пульсуючим мігреноподібним болем, більше того, він відповідав діагностичним критеріям мігренозного головного болю, проте не контролювався при лікуванні триптанами [11, 12]. Деякі автори виявили незначну кореляцію між локалізацією головного болю та оклюзією дурального синуса, що особливо підтверджувалося при тромбозі латерального синуса [11].

Наводимо клінічний випадок МВТ із нашої практики.

Хворий, 21 рік, звернувся до ангіоневрологічного відділення клініки нейрохірургії та неврології Військово-медичного клінічного центру Західного регіону зі скаргами на головний біль, періодичну нудоту, блювання, сонливість, загальну слабкість. Упродовж останніх 6 місяців пацієнта турбував мігреноподібний головний біль зліва, який супроводжувався лівосторонньою слюзотечею, ринореєю, набряком слизової оболонки носа. Інтенсивність болю поступово наростала та потребувала частішого прийому знеболюючих препаратів. За останній місяць відмітив погіршення — цефалгічний синдром перебігав у супроводі нудоти та блювання, зроста його тяжкість, тривалість, анальгетики не надавали полегшення. З анамнезу відомо, що пацієнт хворіє на хронічний тонзиліт (загострення 2–3 рази на рік) та хронічний гнійний гайморит (загострення 4–5 разів на рік), упродовж останнього року періодично відмічає

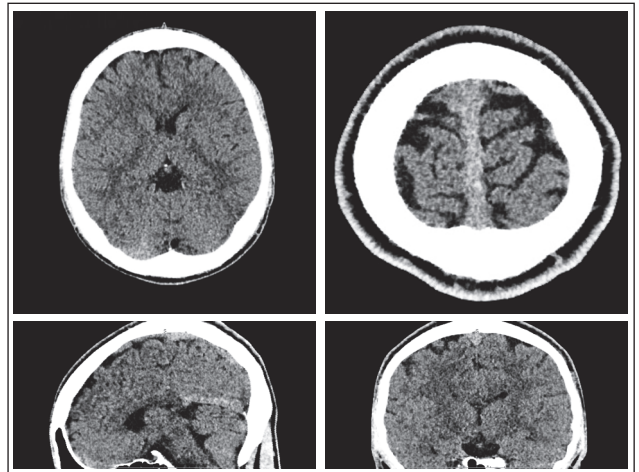


Рисунок 1. КТ головного мозку пацієнта. Визначаються ознаки дифузного іоногенного набряку паренхіми мозку, більш вираженого справа. Верхній сагітальний синус розширений у ділянці задньої третини, підвищеної щільності. Серединні структури не зміщені

артралгії мігруючого характеру. У родині випадків захворювання на мігрень не спостерігали.

На момент надходження при клінічному огляді артеріальний тиск на рівні 110/75–120/80 мм рт.ст., частота серцевих скорочень 75–80 ударів/хв. Пацієнт був у свідомості, орієнтований у часі, просторі та власній особистості. Дослідження черепних нервів показало двобічний застій дисків зорових нервів, двосторонній горизонтальний ністагм із швидким компонентом вправо. Парезів не виявлено, глибокі сухожильні рефлекси симетричні. Менінгеальні симптоми негативні.

В умовах стаціонару виконано КТ-дослідження головного мозку (рис. 1).

При лабораторному дослідженні виявлено значне підвищення рівня антистрептолізину О (1052 ммоль/мл), С-реактивного білка (53,4 мг/дл), циркулюючих імунних комплексів (495 Од), підвищення ШОЕ (15 мм/год). Показники глюкози, електролітів, системи коагуляції крові, ниркової, печінкової та щитоподібної функції в межах нормальних значень.

При комп'ютерній томографії головного мозку виявлені ознаки дифузного набряку паренхіми мозку. Серединні структури не зміщені. Верхній сагітальний синус розширений у ділянці задньої третини, підвищеної щільності. На основі цих даних ми запідозрили тромбоз венозного синуса твердої мозкової оболонки.

Проводили диференціальну діагностику із системними захворюваннями сполучної тканини та системними васкулітами, які являються частою причиною виникнення тромбозів. Проте скринінгові аутоімунні антитіла до системного червоного вовчака, гранулематозу Вегенера, ревматоїдного артрити (anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro/SS-A52, anti-PRO-3) не виявлені. Антитіла класу IgM до TORCH-інфекцій негативні.

Було встановлено діагноз: тромбоз церебрального венозного синуса, субкомпенсована форма. З метою профілактики поширення тромбозу та забезпечення

реканалізації тромбу проводили антикоагулянтну терапію низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин у дозі 1 мг/кг із подальшою конверсією на антикоагулянти непрямої дії з метою підтримання міжнародного нормалізованого відношення в межах 2–3 Од). Застосована протинабрякова, симптоматична протизапальна, нейротропна, протиблювотна терапія.

Результати МР-венографії головного мозку в режимі 3D TOF, виконаної через тиждень після початку лікування, виявили тромбоз лівих поперечних та сигмоподібного синусів із частковою реканалізацією тромбів, компенсаторний розвиток венозних колатералей (рис. 2).

Встановлено клінічний діагноз: венозний тромбоз лівих поперечних та сигмоподібного синусів, хронічна

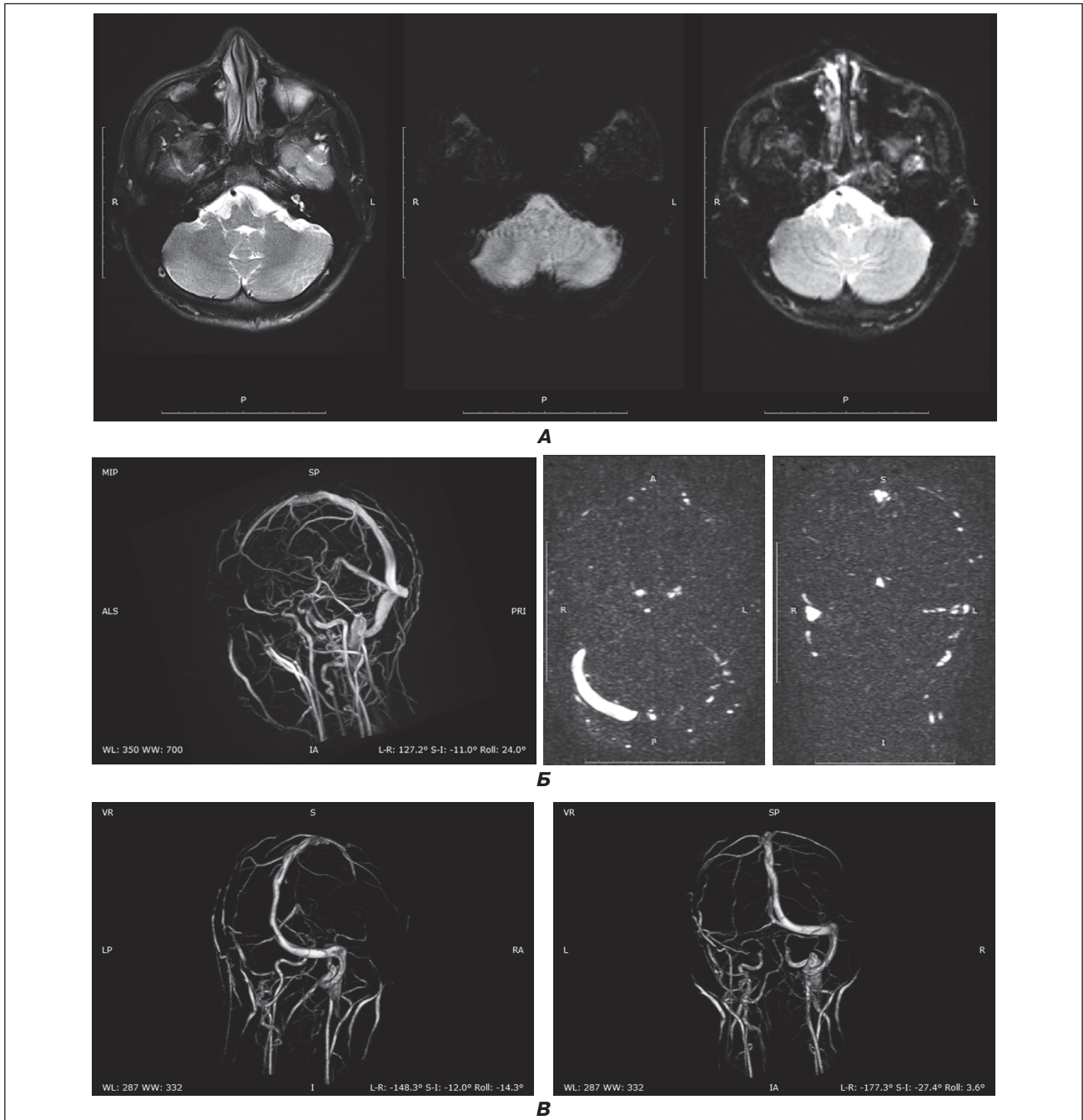


Рисунок 2. Безконтрастна МР-венографія пацієнта в режимі 3D TOF: А. Тромб лівих поперечного та сигмоподібного синусів на T2-, MIP-, DWI-послідовностях в аксіальній площині. Спостерігається гетерогенна інтенсивність сигналу на T2-послідовностях, що відповідає варіабельній інтенсивності сигналу всередині організованого тромбу. Б. Частково реканалізований тромб лівих поперечного та сигмоподібного синусів представлений на TOF-MRV (косий, аксіальний, коронарний MIP-зрізи). Відмічаються дефект наповнення в лівому латеральному дуральному синусі та ознаки часткової нерегулярної периферичної реканалізації. В. Продемонстрована архітектоніка сформованої системи венозного дренажу по колатеральних судинах

стадія, субкомпенсована форма, часткова реканалізація тромбу.

Згідно з результатами МР-венографії, унаслідок оклюзії просвіту лівих поперечного та сигмоподібного синусів у пацієнта сформувалися колатеральні шляхи для забезпечення венозного дренажу з поверхневої венозної системи головного мозку:

1. Через вертебральне сплетення. На МР-венографії відмічається компенсаторна гіперплазія лівої вертебральної вени, свердлоподібне розширення вен вертебрального сплетення зліва.

2. Через кортикальні вени Роланда, Троларда, Сільвія, які формують з'єднання з кавернозним синусом та басейном зовнішньої яремної вени через сфенопарієтальний синус.

3. Через вену Лаббе та сформовану дренажну мозочкову вену, яка впадає в прямий синус.

4. Через контралатеральний поперечний синус.

Тромбоз дуральних синусів у пацієнта, найімовірніше, розвинувся на фоні персистуючої стрептококової інфекції, рецидивуючого гнійного гаймориту, що маскував клінічні прояви тромбозу. Цей патологічний процес дав поштовх для формування поширеної колатеральної циркуляції, яка тимчасово забезпечувала компенсацію венозного дренажу і, як наслідок, запобігала тяжкому ураженню паренхіми мозку. Проте з часом адаптаційні процеси, будучи нестійкими, недостатньо та неефективно здійснювали венозний дренаж, що призвело до прогресування набряку головного мозку та наростання клінічних ознак внутрішньочерепної гіпертензії.

На фоні призначення індивідуалізованої терапії та спостереження з корекцією лікування у пацієнта має місце регрес симптомів мозкового венозного тромбозу. Хворому призначена контрольна МРТ головного мозку через 1 рік для вивчення подальшої компенсації мозкового кровообігу та визначення вірогідності виявлених змін.

Цей випадок ілюструє широку варіабельність проявів мозкових венозних тромбозів залежно від індивідуальної спроможності дренажної системи, розвитку колатеральної мережі, компенсації венозного кровотоку. У представленого пацієнта мала місце клінічна картина дифузного набряку головного мозку при мінімальних неврологічних проявах (стійкий головний біль).

Ця особливість, із одного боку, утруднює діагностику церебрального венозного тромбозу, а з іншого боку, спонукає до проведення детального нейровізуалізаційного пошуку при тривалому цефалгічному синдромі, який не піддається класичному лікуванню.

При аналізі даних літератури виявлено, що рандомізовані клінічні дослідження з проведення тромболітичної терапії при тромбозі синусів твердої мозкової оболонки відсутні. Наявні поодинокі клінічні дослідження, що вказують на виправданість застосування інтервенційного дурального тромболізу при тяжких випадках МВТ із несприятливим прогнозом. З іншого боку, більшість досліджень вказують на безпеку та ефективність антикоагулянтної терапії гепарином або низькофракціонованими його похідними [13].

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

Список літератури

1. Canedo-Antelo M., Baleato-González S., Mosqueira A.J., Casas-Martínez J., Oleaga L., Vilanova J.C., Luna-Alcalá A., García-Figueiras R. Radiologic Clues to Cerebral Venous Thrombosis. *RadioGraphics*. 2019. Vol. 39 (6). P. 1611-1628. doi:10.1148/rg.2019190015.
2. Stolz E., Gerriets T., Bodeker R.H., Penzel M.H., Kaps M. Intracranial venous hemodynamics is a factor related to favourable outcome in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 1645-50.
3. Dormont D., Kemal S., Biondi A., et al. Gadolinium enhanced MR of chronic dural sinus thrombosis. *Am. J. Neuroradiol*. 1995. Vol. 16. P. 1347-52.
4. Leach J.L., Wolujewicz M., Strub W.M. Partially Recanalized Chronic Dural Sinus Thrombosis: Findings on MR Imaging, Time-of-Flight MR Venography, and Contrast-Enhanced MR Venography. *Am. J. Neuroradiol*. 2007. Vol. 28. 4. P. 782-789.
5. Lee K.S., terBrugge K.G. Cerebral venous thrombosis in adults: the role of imaging evaluation and management. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2003. Vol. 13. P. 139-52.
6. Sharma C.B., Parekh J.R., Khandelwal D., Kumawat B.L. Cerebral venous sinus thrombosis: Role of extracranial collateral circulation. *Ann. Indian Acad. Neurol*. 2015, Jan-Mar. Vol. 18(1). P. 121-123. doi: 10.4103/0972-2327.144280.
7. Duffus S., Bishop L., Hughes R., Haq I. Unusual Extensive Collateral Venous Network in a Patient with Multiple Cerebral Venous Thromboses. *AAN Neurology*. April, 2015. Vol. 84. 14. Supplement. P. 5.121.
8. Богдан І.С., Богдан А.І., Маланкевич Ю.І. Венозний геморагічний інсульт: клінічний випадок. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2019. № 2. С. 129-138. doi: 10.32751/2310-4910-2019-26-35.
9. Gunes H.N., Cokal B.G., Guler S.K., Yoldas T.K., Malikan U.Y., Demircan C.S., et al. Clinical associations, biological risk factors and outcomes of cerebral venous sinus thrombosis. *J. Int. Med. Res*. 2016. Vol. 44. P. 1454-1461. doi: 10.1177/0300060516664807.
10. Sparaco M., Feleppa M., Bigal M.E. Cerebral venous thrombosis and headache — a case-series. *Headache*. 2015. P. 55. doi: 806–814. 10.1111/head.12599.
11. Wasay M., Kojan S., Dai A.I., Bobustuc G., Sheikh Z. Headache in Cerebral Venous Thrombosis: incidence, pattern and location in 200 consecutive patients. *J. Headache Pain*. 2010. Vol. 11. P. 137-139. 10.1007/s10194-010-0186-3.
12. Luo Y., Tian X., Wang X. Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis: A Review. *Front Aging Neurosci*. 2018. Vol. 10. P. 2-33. doi: 10.3389/fnagi.2018.00002.
13. Ciccone A., Canhão P., Falcão F., Ferro J.M., Sterzi R. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004, Issue 1. Art. No.: CD003693. DOI: 10.1002/14651858.CD003693.pub2

Отримано/Received 30.11.2020

Рецензовано/Revised 14.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.12.2020 ■

O. Sayko, A. Bohdan, J. Malankevich
Military Medical Clinical Center of Western Region, Lviv, Ukraine

Chronic headache as a clinical manifestation of cerebral venous sinus thrombosis

Abstract. Patients with cerebral venous thrombosis (CVT) present with a range of symptoms, which varies widely from headache to coma. Chronic occlusion of venous dural sinuses leads to the initiation of compensation processes, such as vascular collateralization, recanalization of the organized thrombus. Consequently, their efficacy determines disease course and severity. The purpose of our study was to highlight the clinical challenges while managing a patient with subcompensated CVT. Taking into account the fact that mild severity is observed in 20 % of cases, eventually, about a quarter of patients presenting with the headache of unclear etiology becomes unnoticed and results in low quality of life. To analyze the disease outcome and prognosis, we accurately studied compensation mechanisms, which occur in a patient due to cerebral venous sinus thrombosis, notably venous collateral circulation and thrombus recanalization. However, the most important “pitfall” of chronic dural sinuses occlusion, when not appropriately treated, is the fact that hemodynamic compensation also leads to a high risk of cerebrovascular events, which may lead to death or disability. The patient with cerebral venous thrombosis of the transverse and sigmoid sinuses manifested migraine-like headache with a

vegetative issue and signs of increased intracranial pressure. Due to the absence of anticoagulant therapy, venous drainage through collateral pathways and recanalization of thrombosed sinuses were insufficient to maintain a cerebral blood supply, resulting in diffuse cerebral edema, secondary brain injury. After an accurate survey, diagnostic procedures, prescribing of individualized treatment, and long-term follow-up with correction of therapy the patient experienced regression of CVT symptoms. Cerebral MRI venography is an important tool for the diagnosis and prediction of the prognosis of this condition. Thus, patients with a long history of untreatable headache and signs of intracranial hypertension should undergo this procedure. To consider intracranial vascular events and outcomes, the venous hemodynamics should be evaluated. Moreover, it is often necessary to examine cerebral veins and sinuses, when hemorrhagic stroke does not correspond to cerebral arterial territories and has unclear etiology.

Keywords: cerebral venous thrombosis; cerebral venous sinus thrombosis; venous hemodynamics; collateralization; partial recanalization of the thrombus; headache; intracranial hypertension syndrome; drainage veins

Сайко О., Богдан А., Маланкевич Ю.
Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов, Украина

Хроническая головная боль как проявление венозного тромбоза дурального синуса

Резюме. Пациентам с мозговым венозным тромбозом (МВТ) присущ широкий спектр клинических проявлений — от головной боли до комы. Хроническая окклюзия венозных синусов твердой мозговой оболочки приводит к формированию ряда компенсаторных явлений, таких как сосудистая коллатерализация, реканализация организованного тромба, эффективность которых и определяет тяжесть состояния и течение заболевания. Целью нашего исследования стало осветление клинической проблемы диагностирования хронического субкомпенсированного МВТ. С учетом того, что такое течение процесса наблюдается в 20 % случаев, около четверти пациентов, у которых заболевание проявляется головной болью неясной этиологии, остаются незамеченными и с низким качеством жизни. Для анализа течения и прогноза заболевания нашей задачей стало тщательное изучение механизмов адаптации организма при хроническом тромбозе дурального синуса в виде формирования системы венозных коллатералей и реканализации. Однако весомым подводным камнем хронической окклюзии венозных синусов твердой мозговой оболочки при отсутствии соответствующего лечения является то, что гемодинамические компенсаторные явления также определяют и высокий риск развития цереброваскулярных катастроф, которые приводят к летальному исходу или инвалидизации. В представленном нами клиническом случае имел место хронический венозный тромбоз поперечного и сигмовидного синусов, который манифестировал мигреноподобным цефал-

гическим синдромом с вегетативным компонентом и постепенным нарастанием синдрома внутричерепной гипертензии. Без антикоагулянтной терапии венозный дренаж через коллатеральные пути, отсроченная реканализация тромбированных синусов осуществлялись у пациента неэффективно, что привело к формированию диффузного отека, вторичному повреждению мозговой ткани. После проведения тщательного обследования, установления диагноза, назначения индивидуализированного лечения и длительного наблюдения с коррекцией терапии у пациента имел место регресс симптомов МВТ. Церебральная МР-венография — это важный инструмент в диагностике и прогнозе данного заболевания. Таким образом, пациентам с длительным анамнезом головной боли, которая не поддается лечению и имеет признаки внутричерепной гипертензии, нужно проводить МР-венографию. Тем не менее в случаях геморрагических инсультов неясного генеза, которые не соответствуют артериальным территориям, часто возникает необходимость исследовать состояние вен головного мозга и твердомозговых синусов. С целью индивидуального анализа течения и прогноза заболевания необходимо изучать формирование венозных коллатералей и процессов реканализации тромбов дурального синуса пациента.

Ключевые слова: мозговой венозный тромбоз; венозный тромбоз дурального синуса; венозная гемодинамика; коллатерализация; частичная реканализация тромба; головная боль; синдром внутричерепной гипертензии; дренажные вены

Тамара Віталіївна Коноплянко

16.12.2020 року після тривалої, виснажливої боротьби з хворобою нас покинула і відійшла у вічність талановитий лікар, доцент кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації НМАПО імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук, заслужений лікар України Коноплянко Тамара Віталіївна — чудова людина, високопрофесійний невролог, майстер своєї справи!

Тамарі Віталіївні зобов'язана своїм здоров'ям не одна сотня маленьких пацієнтів.

А багатьом із нас вона запам'яталася як сильна людина та мудрий Вчитель, що навчила своєму ремеслу не одне покоління лікарів — дитячих неврологів, які все життя вдячні їй за це. Чуйна, щира, завжди усміхнена, з величезною любов'ю в очах та серці, якою вона завжди так щедро ділилася з людьми.

Після завершення навчання в 1981 році в Київському медичному інституті імені О.О. Богомольця на педіатричному факультеті і спеціалізації з дитячої неврології при Київському інституті удосконалення лікарів (КІУЛ) Тамара Віталіївна Коноплянко розпочала свою трудову діяльність у медичній службі дитячого санаторію «Іскра» в місті Євпаторія в Криму. Працюючи дитячим неврологом у санаторії «Іскра», вона освоювала дитячу неврологію і методи реабілітації дітей на практиці і в 1985 році вступила до очної аспірантури з дитячої неврології в КІУЛ при кафедрі психоневрології.

Після завершення аспірантури блискуче захистила кандидатську дисертацію на тему «Ураження нервової системи у дітей зі спадковою ксантуренурією» в 1989 році.

З 1989 року розпочала роботу як викладач дитячої неврології на посаді асистента кафедри дитячої психоневрології при КІУЛ, а згодом стала доцентом кафедри неврології № 2, на якій завідувала підрозділом дитячої неврології (1992–2003 роки).

З 2004 року Т.В. Коноплянко працювала на посаді доцента кафедри дитячої неврології та медико-соціаль-



ної реабілітації НМАПО імені П.Л. Шупика.

За період своєї професійної діяльності Тамара Віталіївна Коноплянко активно та вдало поєднувала наукову та практичну роботу, підготувала достойне покоління науковців і викладачів з загальної та дитячої неврології.

Автор понад 120 наукових публікацій з неврології, протягом тривалого часу була беззмінним куратором циклів спеціалізації з дитячої неврології.

У 2008 році отримала почесне звання «Заслужений лікар України».

Пріоритетними напрямками в дитячій неврології, якими займалась Тамара Віталіївна, були нейрогенетичні захворювання в дітей, епілептологія,

перинатальна неврологія та інші.

У своїх доповідях на конференціях, семінарах вона неодноразово підкреслювала важливість та перспективність розвитку та удосконалення діагностичних можливостей у дитячій неврології, особливо діагностики метаболічних уражень нервової системи.

Протягом багатьох років Тамара Віталіївна Коноплянко була незмінним консультантом відділення неврології КМДКЛ № 1 та неврологічного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України.

Ми висловлюємо щире співчуття родині, рідним та близьким Тамари Віталіївни Коноплянко. Нам складно повірити в таку втрату!

Світла та вічна пам'ять Лікарю, Вчителю, Наставнику, Фахівцю, Величній людині, Шановній Тамарі Віталіївні Коноплянко!

**З глибокою повагою,
колектив кафедри дитячої неврології
та медико-соціальної реабілітації
Національного університету охорони
здоров'я України імені П.Л. Шупика,
Асоціація дитячих неврологів України** ■

Колектив «Міжнародного неврологічного журналу» висловлює співчуття колегам, близьким та рідним прекрасної людини та талановитого фахівця — дитячого невролога Тамари Віталіївни Коноплянко. Вічна пам'ять!

Проф. С.К. Євтушенко

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

20–22 квітня 2021 року

X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВІПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ВЦ «КиївЕкспоПлаза»
Київська область, с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

DM II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

НСМ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ
В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Healthcare Travel Expo

X МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО
ТА ОЗДОРОВЧОГО ТУРИЗМУ

XII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

Охорона здоров'я України за рік пандемії випробувала свою систему повною мірою, кожен медичний фахівець відчув особливу необхідність своєї праці, та вся медична галузь побачила свої можливості.

Наслідки коронавірусної хвороби змінюють світ, змушують адаптуватися до реалій сьогодення, корегуючи пріоритети та змінюючи вектори свого розвитку. Саме тому замість очікування невизначеної стабільності ми вирішили змінюватися. Подія, що 11 років поспіль збирає медичних фахівців з усієї України та зарубіжжя на одному майданчику, отримує нове життя!

2021 рік для Міжнародного медичного форуму — рік нового формату, рік значних оновлень та дванадцята зустріч, яка відбудеться **20–22 квітня** для розвитку медичної галузі України! Відтепер медфорум буде проходити в сучасному виставковому центрі «КиївЕкспоПлаза», що знаходиться в Київській області, с. Березівка, вул. Амстердамська, 1, та має все необхідне для безпечної та продуктивної зустрічі фахівців.

Захід проводиться **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.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, група компаній LMT.

Посол форуму: Сорока Іван Миколайович.

Співорганізатор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

Офіційний партнер форуму — Український медичний клуб.

Генеральний партнер форуму — CANON.

До підготовки заходу долучаються профільні медичні асоціації, громадські об'єднання, медичні академії післядипломної освіти, вищі медичні навчальні заклади. Форум підтримують ЗМІ України та зарубіжжя, інтернет-портали та інші інформаційні ресурси.

Міжнародний медичний форум включає насичену наукову програму та спеціалізовані виставки, де можна

обмінятися досвідом та підвищити кваліфікацію; ознайомитись із новинками медичного та лабораторного обладнання, протестувати його та ознайомитися з особливостями практичного застосування в роботі.

Відвідувачі: представники органів влади, керівники закладів охорони здоров'я всіх форм власності, директори та їх заступники, завідувачі лабораторіями, учені й лікарі різних спеціальностей, розробники нових технологій і IT-програм, виробники й постачальники медичного та лабораторного обладнання, інструментарію, товарів медичного призначення, фармацевтичної продукції для медичних закладів.

Експозиція учасників медичного форуму буде представлена провідними компаніями ринку охорони здоров'я України та зарубіжжя.

На **Міжнародній виставці охорони здоров'я MEDICAEXPO** буде представлений повний спектр медичного та лабораторного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній, а саме:

- медична техніка, лікувальне та діагностичне обладнання;
- обладнання, технології й витратні матеріали для радіології та ультразвукової діагностики;
- комплексне забезпечення медичних лабораторій;
- обладнання та технології для медичної і фізичної реабілітації;
- медичні меблі, інжинірингові та комплексні рішення, технології чистих приміщень для медичних закладів;
- клінінг, стерилізація й дезінфекція;
- спецодяг та засоби індивідуального захисту;
- витратні матеріали, медичні вироби одноразового використання;
- естетична медицина, пластична хірургія: професійне обладнання, матеріали та технології;
- інформаційні та телекомунікаційні технології для медичних закладів.

На **Міжнародній фармацевтичній виставці PHARMAEXPO** презентуватимуть лікарські препара-

ти, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби. Також відвідувачі отримають можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

У рамках науково-практичної програми медфоруму — **X ювілейного Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»** обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування, що найближчим часом посядуть гідне місце у вітчизняній медичній практиці. Основними напрямками конгресу є: організація й управління охороною здоров'я, приватна медицина, радіологія, сімейна медицина, терапія, кардіологія, неврологія, медицина невідкладних станів та медицина катастроф, хірургія, травматологія та ортопедія, фізична терапія та медична реабілітація, онкологія, акушерство і гінекологія, фармація та багато інших.

Традиційно під час форуму працюватимуть освітні школи й майстер-класи, які передбачають тестування обладнання й консультації з перших вуст.

Конгрес внесений до **«Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2021 році»**, затвердженого НАМН та МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів конгресу отримають **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Одночасно з Міжнародним медичним форумом відбуватимуться:

Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я» — професійна платформа для конструктивного діалогу й обміну досвідом представників органів влади, керівників обласних та місцевих департаментів

охорони здоров'я, керівників об'єднаних територіальних громад, власників і медичних директорів державних та приватних медичних закладів, керівників та представників бізнесу.

Захід проводиться з метою здобуття нових практичних знань для налагодження процесу управління та адаптації до нових реалій в умовах реформування галузі.

II Міжнародний конгрес з лабораторної медицини, де відвідувачі зможуть почути про новинки лабораторного обладнання, побачити їх на власні очі, протестувати та ознайомитися з особливостями їх практичного застосування, побудувати довгострокові ділові відносини між виробниками, постачальниками лабораторного обладнання.

У рамках конгресу три дні поспіль відбуватимуться науково-практичні заходи, де спеціалісти в галузі лабораторних досліджень почують актуальну інформацію від експертів, обміняються досвідом із колегами, підвищать свою кваліфікацію. Конгрес внесений до **«Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2021 році»**, і фахівці лабораторної справи отримають **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації.

X ювілейна Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo — виставка медичного туризму України, яка об'єднує лідерів галузі та дозволяє налагоджувати довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінюватися досвідом, підвищувати кваліфікацію фахівців за кордоном. У рамках виставки будуть представлені національні експозиції різних країн, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти. ■

Зареєструйтеся на сайті — отримайте безкоштовне запрошення на форум!
<http://medforum.in.ua/zakazat-priglasitelnyj/>

До зустрічі 20–22 квітня 2021 року за адресою:
 ВЦ «КиївЕкспоПлаза», Київська область, с. Березівка, вулиця Амстердамська, 1
 (організаторами передбачений регулярний трансфер у дні форуму від станції метро «Житомирська»).

З питань участі у виставках:

Тел.: +38 063 867-59-49, +38 066 800-83-64

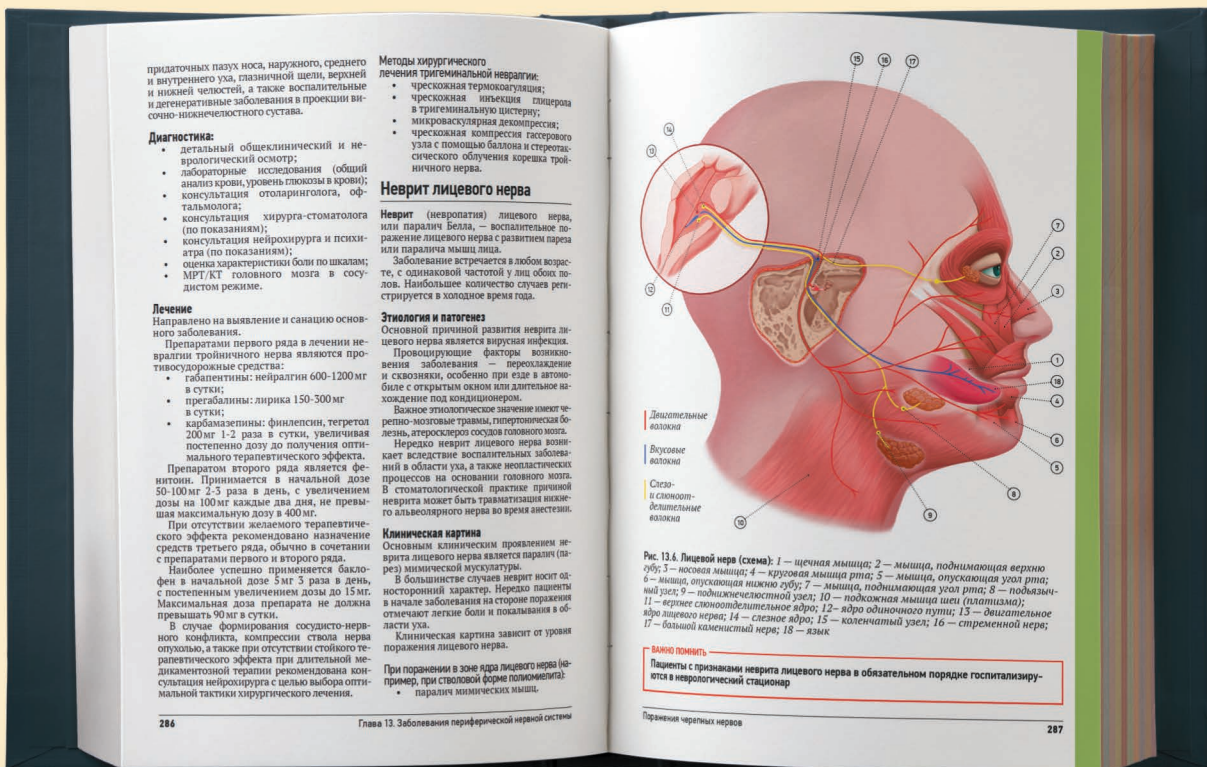
E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

Тел.: +38 063 867-59-49, +38 066 800-83-64

E-mail: marketing@medforum.in.ua, info@lmt.kiev.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA ■



придаточных пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, глазничной щели, верхней и нижней челюстей, а также воспалительные и дегенеративные заболевания в проекции височно-нижнечелюстного сустава.

Диагностика:

- детальный общеклинический и неврологический осмотр;
- лабораторные исследования (общий анализ крови, уровень глюкозы в крови);
- консультация отоларинголога, офтальмолога;
- консультация хирурга-стоматолога (по показаниям);
- консультация нейрохирурга и психиатра (по показаниям);
- оценка характеристик боли по шкалам;
- МРТ/КТ головного мозга в сосудистом режиме.

Лечение

Направлено на выявление и санацию основного заболевания.

Препаратами первого ряда в лечении невралгии тройничного нерва являются противосудорожные средства:

- габапентин: нейронтин 600-1200 мг в сутки;
- прегабалин: лирика 150-300 мг в сутки;
- карбамазепин: финлепсин, тегретол 200 мг 1-2 раза в сутки, увеличивая постепенно дозу до получения оптимального терапевтического эффекта.

Препаратом второго ряда является фенитоин. Принимается в начальной дозе 50-100 мг 2-3 раза в день, с увеличением дозы на 100 мг каждые два дня, не превышая максимальную дозу в 400 мг.

При отсутствии желаемого терапевтического эффекта рекомендовано назначение средств третьего ряда, обычно в сочетании с препаратами первого и второго ряда.

Наиболее успешно применяется баклофен в начальной дозе 5 мг 3 раза в день, с постепенным увеличением дозы до 15 мг. Максимальная доза препарата не должна превышать 90 мг в сутки.

В случае формирования сосудисто-нервного конфликта, компрессию ствола нерва спонгиозом, а также при отсутствии стойкого терапевтического эффекта при длительной медикаментозной терапии рекомендована консультация нейрохирурга с целью выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Методы хирургического лечения тригеминальной невралгии:

- чрескожная термokoагуляция;
- чрескожная инъекция глицерола в тригеминальную цистерну;
- микроваскулярная декомпрессия;
- чрескожная компрессия ганглиона узла с помощью баллона и стереотаксического облучения корешка тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

Неврит (невропатия) лицевого нерва, или паралич Белла, — воспалительное поражение лицевого нерва с развитием пареза или паралича мышц лица.

Заболевание встречается в любом возрасте, с одинаковой частотой у лиц обоих полов. Наибольшее количество случаев регистрируется в холодное время года.

Этиология и патогенез

Основной причиной развития неврита лицевого нерва является вирусная инфекция. Провоцирующие факторы возникновения заболевания — переохлаждение и сквозняки, особенно при езде в автомобиле с открытым окном или длительное нахождение под кондиционером.

Высокое этиологическое значение имеют черепно-мозговые травмы, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга.

Нередко неврит лицевого нерва возникает вследствие воспалительных заболеваний в области уха, а также неопластических процессов на основании головного мозга. В стоматологической практике причиной неврита может быть травматизация нижнего альвеолярного нерва во время анестезии.

Клиническая картина

Основным клиническим проявлением неврита лицевого нерва является паралич (парез) мимической мускулатуры.

В большинстве случаев неврит носит односторонний характер. Нередко пациенты в начале заболевания на стороне поражения отмечают легкую боль и покалывания в области уха.

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При поражении в зоне узла лицевого нерва (например, при спонгиозной форме полиомиелита):

- паралич мимических мышц.

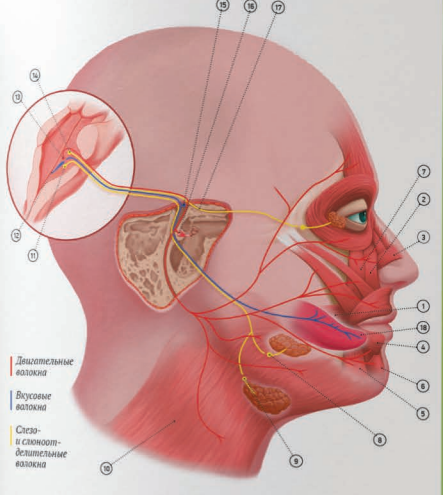


Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема): 1 — зygomatic muscle; 2 — muscle elevating the upper lip; 3 — orbicularis oris muscle; 4 — muscle lowering the lower lip; 5 — muscle lowering the lower lip; 6 — muscle lowering the lower lip; 7 — muscle elevating the lower lip; 8 — mentalis muscle; 9 — mentalis muscle; 10 — mentalis muscle; 11 — mentalis muscle; 12 — mentalis muscle; 13 — mentalis muscle; 14 — mentalis muscle; 15 — mentalis muscle; 16 — mentalis muscle; 17 — mentalis muscle.

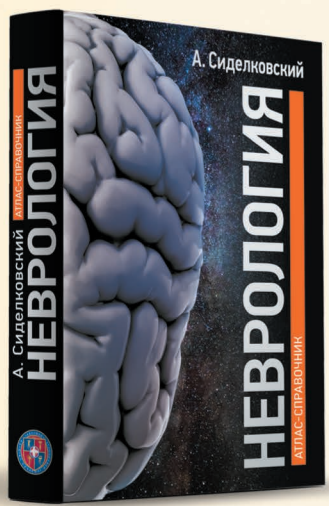
Важно помнить!

Пациенты с признаками неврита лицевого нерва в обязательном порядке госпитализируются в неврологический стационар

У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA

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.

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

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.



● Цераксон сприяє відновленню мембрани нейронів²

● Актовегін підвищує виживаність клітин в умовах ішемії¹

СИНЕРГІЯ У ЗАХИСТІ НЕЙРОНІВ

Зображення упаковок носить ілюстративний характер

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТОВЕГІН (ACTOVEGIN®)
Діюча речовина. Депротеїнозований гемодериват із крові телят у вигляді Актовегін концентрату.
Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16АХ.
Показання. Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції; лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка); лікування діабетичної полінейропатії. **Противпоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату. **Післячутливість** до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, опістя, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузії при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію. **Фармакологічні властивості** Актовегін; метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний ефекти. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідають за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. **Побічні реакції.** Нижче описані побічні реакції, які можуть виникати у пацієнтів у результаті застосування препарату Актовегін. Можливе виникнення анафілактичних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: з боку імунної системи та шкіри – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактичні та анафілатоктидні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряк шкіри та/або слизових оболонок, припливи жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль у епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, окротація, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стиснення у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задухи; з боку нервової

системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезія; з боку кістково-м'язової системи – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. МОЗ України: № UA/11232/01/01; № UA/16098/01/01. **Виробник.** Таблетки, вкриті оболонкою – ТОВ «КВСУМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника «Такеда ГмбХ», місце виробництва Оранієнбург, Німеччина), Розчин для ін'єкцій – ТОВ «КВСУМ ФАРМ», Україна (пакування із форми in-bulk фірми-виробника «Такеда Австрія ГмбХ», Австрія).

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦЕРАКСОН®
Діюча речовина: citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів, що сприяє покращенню функцій мембран, у тому числі функціонуванню іоносеймних насосів і нейрорецепторів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитиколін має протинабряжкові властивості, тому зменшує набряк мозку. У пацієнтів із черепно-мозковою травмою цитиколін прискорює відновлення і зменшує тривалість та інтенсивність посттравматичного синдрому. Цитиколін поліпшує рівень уваги та свідомості, когнітивні та неврологічні розлади, пов'язані з ішемією головного мозку, сприяє зменшенню проявів амнезії. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та 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. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або будь-яких інших компонентів препарату. Підвищений тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Дуже рідко Цераксон® може викликати побічні реакції: галюцинації, головний біль, запаморочення, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, диспнею, нудоту, блювання, діарею, алергічні реакції, озноб, набряки, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, екзантему, вертиго. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. МОЗ України: UA/4464/01/01, UA/4464/01/02, UA/4464/02/01, UA/4464/03/01. **Виробник:** «Феррер Інтернаціонал, С.А.», Іспанія. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

1. Buchmayer F. et al. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3-4), p. 80-88. 2. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD000269. DOI: 10.1002/14651858.CD000269.pub3. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Поділіться про небезпечне явище або про скаргу на якість препарату ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: +380 44 390 09 09. ТОВ «Такеда Україна», 03110, Київ, вул. Солом'янська, 11, БЛ Eleven, 2-й поверх, тел.: +380 44 390 09 09, факс: +380 44 390 29 29. www.takeda.ua

