

НЕЙРОВІДНОВЛЕННЯ. КОЛИ ДОКАЗИ, ОТРИМАНІ В ДОСЛІДЖЕННЯХ, ЗУСТРІЧАЮТЬСЯ З РЕЗУЛЬТАТАМИ, ОТРИМАНИМИ БІЛЯ ЛІЖКА ХВОРОГО

Вебінар EVER Pharma (18 жовтня 2022 року)

ВСТУП

Протягом багатьох років сотні фармакологічних сполук із нейропротекторними властивостями та сполук, які покращують нейровідновлення, демонстрували багатообіцяючі результати на доклінічній стадії, але переконливих клінічних доказів щодо їх ефективності отримати не вдалося. Однак було надано докази клінічної ефективності однієї такої фармакологічної сполуки, а саме Церебралізіну, який сьогодні відомий як лікарський засіб, ефективність якого підтверджено в численних клінічних дослідженнях, та який включено в різні настанови.

На п'ятому вебінарі EVER Pharma у 2022 році під назвою «Коли докази, отримані в дослідженнях, зустрічаються з результатами, отриманими біля ліжка хворого» двоє відомих клініцистів — професор Helmut Trimmel (Wiener Neustadt, Austria) та професор Andrei Alexandrov (Memphis, USA) представили до уваги слухачів переконливі доповіді щодо Церебралізіну.

Helmut Trimmel

Head of Anaesthesia, Emergency and General Intensive Care Medicine
Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, Austria

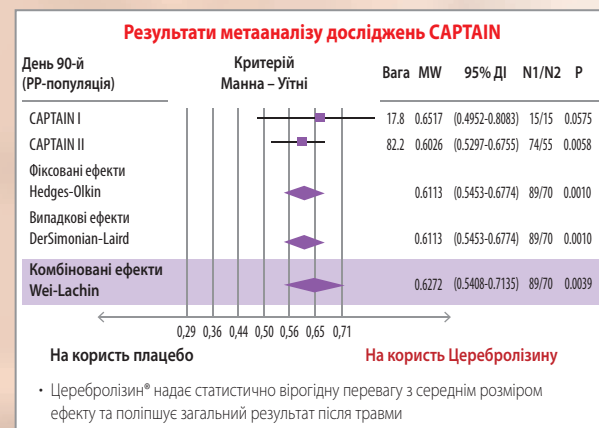
НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

Helmut Trimmel ознайомив присутніх із найважливішими епідеміологічними даними щодо нейротравми, яку також називають «тихою епідемією». Нейротравма реєструється у понад 7,7 мільйона людей у Європі, при цьому 57 тисяч випадків мають летальний кінець, більшість з яких — це нейротравми у молодих чоловіків.

Нейротравма є достатньо тяжкою медичною проблемою, що ускладнює клінічні дослідження та стандартне лікування. Завдання клініцистів — зменшити вплив вторинного ушкодження, що можна досягти за умов використання мультимодальних нейрорегенеративних препаратів, таких як Церебралізин®.

Helmut Trimmel зробив короткий огляд деяких сполук, які були досліджені в минулому, таких як прогестерон, кортикостероїди, еритропоетин та інші. Усі ці сполуки продемонстрували свою ефективність в доклінічних дослідженнях, але результати їх клінічних випробувань були невдалими. Те ж саме стосується цитиколіну, однак він показав принаймні мінімальні ефекти.

Helmut Trimmel навів останні клінічні докази застосування Церебралізіну при ЧМТ, включаючи вірогідну багатовимірну перевагу лікування, як показано в дослідженні CAPTAIN, і вражаючий вплив на результат за шкалою Глазго, як показано в нещодавно опублікованому метааналізі.



Завершуючи доповідь, Helmut Trimmel наголосив на важливості подання нейропротекторного лікування зі стандартною інтенсивною терапією для поліпшення нейрокогнітивного результату та якості життя, особливо коли нейропротекторне лікування має сприятливий профіль безпеки.

Andrei Alexandrov

Chair of the Department of Neurology and Semmes-Murphey Professor at the University of Tennessee, USA

РОЛЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ У ВІДНОВЛЕННІ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ

Andrei Alexandrov (Memphis, USA) почав свою доповідь зі згадки про свій перший клінічний досвід лікування пацієнтів Церебралізіном ще в 1989 році та розповів, що всі ці роки він продовжував стежити за дослідженнями цього препарату та прогресом, досягнутим в отриманні дока-

зів щодо його ефективності при ішемічному інсульті. Він назвав свою доповідь «Роль Церебралізіну в нейровідновленні» та представив нещодавню публікацію, в якій наголошується, що нейропротекцію як галузь досліджень було замінено терміном «церебропротекція», який включає додаткові аспекти захисту мозку, такі як захист судин.

Andrei Alexandrov зробив презентацію нового дослідження CERENETIS, яке зараз публікується. Первинною кінцевою точкою цього дослідження є вірогідне зменшення геморагічної трансформації, а також в ньому продемонстровано тенденцію до кращого клінічного результату. Крім того, Andrei Alexandrov коротко зупинився на даних добре відомого дослідження CARS в контексті нещодавнього включення до настанов цих результатів. Зокрема, він згадав про включення Церебралізіну до EAN-Guidelines, а також до AHA-Guideline, де рекомендація має рівень доказовості 2a. Також доповідач навів програму реканалізації та реперфузії із використанням Церебралізіну (CERECAP), серію ініційованих дослідниками пілотних досліджень, які поєднують реканалізацію і призначення Церебралізіну.

Ефективність Церебралізіну підтверджена міжнародними рекомендаціями!

Церебралізин® рекомендований ДО ЗАСТОСУВАННЯ

- Перші рекомендації EAN/EFNS з моторної нейрореабілітації після інсульту
- Високий рівень достовірності доказів
- Найкращі результати в усіх доменах
- Доведена безпека

Австрія	Канада	Німеччина
<p>Церебралізин® – лікарський засіб з найкращою оцінкою</p> <p>• Перші Австрійські рекомендації з реабілітації після інсульту, що ґрунтуються на доказовій базі</p> <p>• Церебралізин® – єдиний офіційно згаданий препарат</p>	<p>Церебралізин® – єдиний препарат, рекомендований на 100 %*</p> <p>• Єдиний позитивний 1A рівень стосовно відновлення рухової функції</p> <p>• Найвищий ступінь рекомендацій щодо покращення активності в повсякденному житті</p>	<p>Церебралізин® отримав найвищу оцінку серед лікарських засобів</p> <p>• Концепція лікування під час дослідження CARS підтвердилася!</p> <p>• Відновлення функцій верхніх кінцівок має вагомий вплив на якість життя та активність у повсякденному житті</p>

* Без негативних коментарів у «Довіднику клініциста»

Під час обговорення було підкреслено особливі переваги нейропротекції та судинного захисту за допомогою Церебралізіну, оскільки Andrei Alexandrov чітко зазначив, що існує все більше доказів того, що Церебралізин поліпшує цілісність гематоенцефалічного бар'єра, і це може бути особливо корисним для пацієнтів із діабетом та інсультотом, які мають підвищений ризик геморагічної трансформації.

РЕЗЮМЕ

Andrei Alexandrov навів переконливі фундаментальні наукові дані щодо церебропротекції, яка являє «гарячою темою» в контексті сучасної медицини інсульту, і зробив акцент на тому, що Церебралізин відіграє важливу роль у створенні неспростованих доказів у цій галузі.

Helmut Trimmel детально пояснив механізм дії Церебралізіну, висвітливши останні дослідження щодо призначення Церебралізіну пацієнтам із черепно-мозковою травмою. На основі клінічних даних він продемонстрував, що Церебралізин® на сьогодні є єдиним препаратом з вірогідно позитивними результатами рандомізованих досліджень.

Загалом було повністю досягнуто мети цього вебінару, яка полягала в тому, щоб продемонструвати, що Церебралізин® є єдиною сполукою, доклінічні дослідження якої успішно підтвердилися подальшими клінічними доказами.

Докладніше читайте на с. 4

EVER PHARMA

ІНСУЛЬТ
ДЕМЕНЦІЯ
ЧМТ

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

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

Церебралізин® 20 мл
Церебралізин® 10 мл
Церебралізин® 5 мл

Розчин для ін'єкцій
Для внутрішнього/зовнього та внутрішньовенного введення
5 ампул по 5 мл

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁵
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁶
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁷
- Покращує когнітивні функції⁸ та зменшує депресію⁷
- Високий рівень безпеки⁹

Церебралізин®
Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

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

*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебралізин® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показання: органічні, метаболічні порушення та нейрорегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера, ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). Протипоказання: підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. Побічні реакції. Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізин® відзначаються рідко (> 1/10000 – < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі мажоритальні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. Фармакологічна властивість. Церебралізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, віку, маси та його віку. Частіше рекомендується тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я. Р.п. МОЗ України: № ІА/9989/01/01, дійсність від 18.03.2014. www.cerebralysin.com.ua



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 18, № 8, 2022

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у листопаді 2004 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік**

Том 18, № 8, 2022

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI





МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 18, № 8, 2022

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Передплатний індекс: 91338

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

*Specialized reviewed
practical scientific journal*



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

Завідуюча редакцією Куприненко Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передлати:

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

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

v_iliyna@ukr.net

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

Українською та англійською мовами

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

*Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 6,05.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2022-ijn-134.*

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Ukraine, 04107, Kyiv, PO Box 74

Tel. +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.

zaslavsky@i.ua

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)

Волошина Н.П. (Харків, Україна)

Головченко Ю.І. (Київ, Україна)

Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк 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 В.М. (Харків, Україна)

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)

Тріщинська М. А. (Київ, Україна) —

заступник головного редактора

Фартушна О.Є. (Київ, Україна)

Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)

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, 2022

© Донецький національний медичний університет, 2022

© Заславський О.Ю., 2022

Зміст

Матеріали конференції

Нейровідновлення. Коли докази, отримані в дослідженнях, зустрічаються з результатами, отриманими біля ліжка хворого. Вебінар EVER Pharma (18 жовтня 2022 року)	4
--	---

Helmut Trimmel

Нейропротекція при тяжкій черепно-мозковій травмі	4
---	---

Andrei Alexandrov

Роль Церебрוליшину у відновленні після інсульту	6
---	---

Оригінальні дослідження

<i>Фломін Ю.В.</i> Частота когнітивних порушень у пацієнтів інтегрованого інсультного блоку у різних періодах інсульту	8
---	---

<i>Dipak Chaulagain, В. Смоланка, А. Смоланка, Т. Гаврилів, Abdalrahman Nassar, Mujahed Ayasi</i> Моноцентрове ретроспективне дослідження результатів хірургічного лікування пілоцитарної астроцитоми в дорослих. Невелика серія випадків і огляд літератури	15
---	----

<i>Малиш Т.Ю., Трищинська М.А.</i> Вплив втоми на когнітивний статус та якість життя пацієнтів із Лайм-бореліозом	19
--	----

<i>Марштупа В.В.</i> Клініко-неврологічні та нейропсихологічні характеристики цереброваскулярної патології у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, порівняно з групою контролю	25
--	----

Практикуючому неврологу

<i>Московко С.П.</i> Едаравон: доведена ефективність і безпека, міжнародне визнання в лікуванні гострого ішемічного інсульту	33
---	----

Огляд

<i>Dipak Chaulagain, Смоланка В., Смоланка А., Гаврилів Т.</i> Гліобластома: огляд літератури	38
--	----

<i>Трищинська М.А., Інгула Н.І., Кононов О.Є.</i> Актуальні питання діагностики та лікування деменції різного генезу	44
---	----

Contents

Proceedings of the Conference

Neurorecovery. When evidence from the bench meets results at the bedside. Webinar EVER Pharma (October 18, 2022)	4
--	---

Helmut Trimmel

Neuroprotection in severe traumatic brain injury	4
--	---

Andrei Alexandrov

Role of Cerebrolysin in post-stroke recovery	6
--	---

Original Researches

<i>Yu.V. Flomin</i> Rate of cognitive impairment in comprehensive stroke unit patients at different phases of stroke	8
---	---

<i>Dipak Chaulagain, Volodymyr Smolanka, Andriy Smolanka, Taras Havryliv, Abdalrahman Nassar, Mujahed Ayasi</i> A monocenter retrospective study of the surgical outcomes of adult pilocytic astrocytoma. A small case series and review of the literature	15
---	----

<i>T.Yu. Malysh, M.A. Trishchynska</i> The effect of fatigue on the cognitive status and quality of life of patients with Lyme borreliosis	19
---	----

<i>V.V. Marshtupa</i> Clinical, neurological and neuropsychological characteristics of cerebrovascular pathology in patients infected with SARS-CoV-2 compared to the control group	25
--	----

To Practicing Neurologist

<i>S.P. Moskovko</i> Edaravone: proven efficacy and safety, international recognition in the treatment of acute ischemic stroke	33
--	----

Review

<i>Dipak Chaulagain, V. Smolanka, A. Smolanka, T. Havryliv</i> Glioblastoma: a literature review	38
---	----

<i>M.A. Trishchynska, N. Inhula, O.Ye. Kononov</i> Actual issues of diagnosis and treatment for dementia of various genesis	44
--	----

Нейровідновлення. Коли докази, отримані в дослідженнях, зустрічаються з результатами, отриманими біля ліжка хворого

Вебінар EVER Pharma (18 жовтня 2022 року)

Резюме. *Andrei Alexandrov навів переконливі фундаментальні наукові дані щодо церебропротекції, яка явно є «гарячою темою» в контексті сучасної медицини інсульту, і зробив акцент на тому, що Церебролізін відіграє важливу роль в отриманні неспростованих доказів у цій галузі. Helmut Trimmel детально пояснив механізм дії Церебролізіну, висвітливши останні дослідження, що вивчали призначення Церебролізіну пацієнтам із черепно-мозковою травмою. На підставі клінічних даних він продемонстрував, що Церебролізін на даний момент є єдиним препаратом з вірогідно позитивними результатами рандомізованих досліджень. Загалом було повністю досягнуто мети цього вебінару, яка полягала в тому, щоб продемонструвати, що Церебролізін є єдиною сполукою, доклінічні дослідження якої успішно підтвердилися подальшими клінічними доказами.*

Helmut Trimmel

Head of Anaesthesia, Emergency and General Intensive Care Medicine Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, Austria

Нейропротекція при тяжкій черепно-мозковій травмі

Helmut Trimmel ознайомив присутніх з найважливішими епідеміологічними даними щодо нейротравми, яку також називають «тихою епідемією». Нейротравма реєструється в понад 7,7 мільйона людей у Європі, при цьому 57 тисяч випадків мають летальний кінець, більшість з яких — це нейротравми в молодих чоловіків.

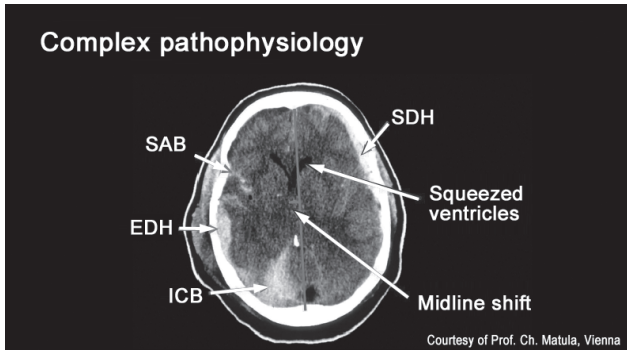
Нейротравма є достатньо тяжкою медичною проблемою, що ускладнює клінічні дослідження й стандартне лікування. Завдання клініцистів — зменшити вплив вторинного ушкодження, чого можна досягти за умови використання мультимодальних нейрорегенеративних препаратів, таких як Церебролізін.

Helmut Trimmel зробив короткий огляд деяких сполук, які були досліджені в минулому, таких як прогестерон, кортикостероїди, еритропоедин та інші. Усі ці сполуки продемонстрували свою ефективність

у доклінічних дослідженнях, але результати їх клінічних випробувань були невдалими. Те саме стосується цитиколіну, однак він показав принаймні мінімальні ефекти.

Helmut Trimmel навів останні клінічні докази щодо застосування Церебролізіну при черепно-мозковій травмі, що включали вірогідну багатовимірну перевагу лікування, як показано в дослідженні CAPTAIN, і вражаючий вплив на результат за шкалою коми Глазго, як показано в нещодавно опублікованому метааналізі.

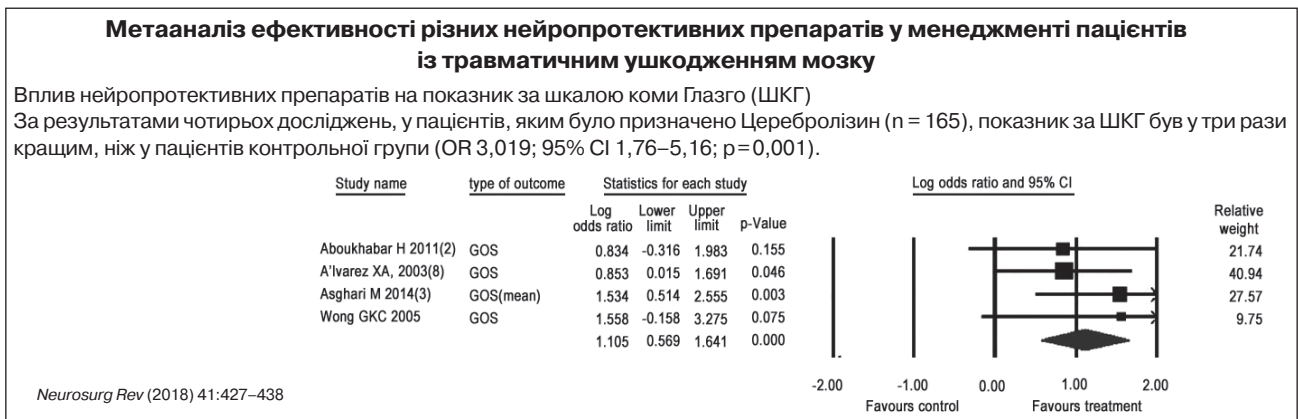
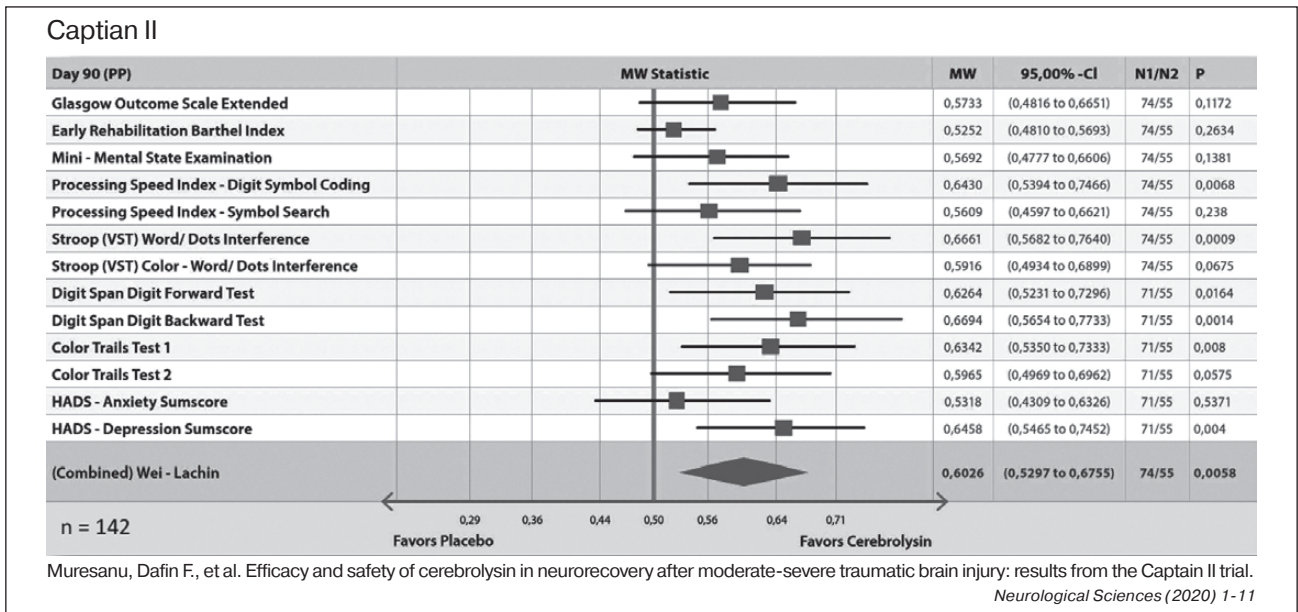
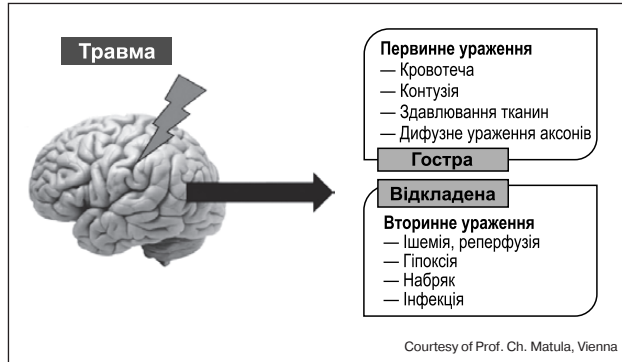
Завершуючи доповідь, Helmut Trimmel наголосив на важливості поєднання нейропротекторного лікування зі стандартною інтенсивною терапією для поліпшення нейрокогнітивного результату та якості життя, особливо коли нейропротекторне лікування має сприятливий профіль безпеки.



Neuroregeneration

- Нейрогенез
- Гліогенез
- Ангіогенез
- Синаптична пластичність
- Аксональний спраунг

Стимульовані ендогенними факторами, подібними до фактора росту



Andrei Alexandrov

Chair of the Department of Neurology and Semmes-Murphey Professor at the University of Tennessee, USA

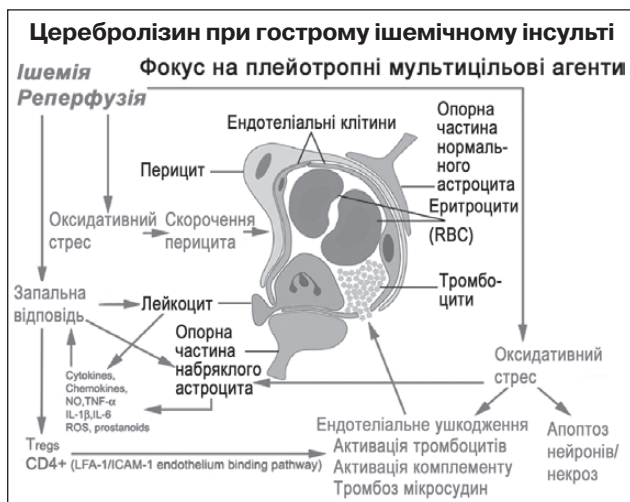
Роль Церебрוליцину у відновленні після інсульту

Andrei Alexandrov (Memphis, USA) почав свою доповідь зі згадки про свій перший клінічний досвід лікування пацієнтів Церебрוליцином ще в 1989 році та розповів, що всі ці роки він продовжував стежити за дослідженнями цього препарату й прогресом, досягнутим в отриманні доказів щодо його ефективності при ішемічному інсульті. Він назвав свою доповідь «Роль Церебрוליцину в нейровідновленні» і подав нещодавню публікацію, у якій наголошується, що нейропротекцію

як галузь досліджень було замінено терміном «церебропротекція», який включає додаткові аспекти захисту мозку, такі як захист судин.

Andrei Alexandrov зробив презентацію нового дослідження CERENETIS, що зараз публікується. Первинною кінцевою точкою цього дослідження є вірогідне зменшення геморагічної трансформації, а також у ньому продемонстровано тенденцію до кращого клінічного результату. Крім того, Andrei Alexandrov коротко зупинився на даних добре відомого дослідження CARS у контексті нещодавнього включення до настанов цих результатів. Зокрема, він згадав про включення Церебрولیцину до EAN-Guidelines, а також до AHA-Guideline, де рекомендація має рівень доказовості 2a. Також доповідач навіть програму реканалізації та реперфузії з використанням Церебрولیцину (CERECAP), серію ініційованих дослідників пілотних досліджень, які поєднують реканалізацію і призначення Церебрولیцину.

Під час обговорення було підкреслено особливі переваги нейропротекції та судинного захисту за допомогою Церебрولیцину, оскільки Andrei Alexandrov чітко зазначив, що існує все більше доказів того, що Церебрولیцин поліпшує цілісність гематоенцефалічного бар'єра, і це може бути особливо корисним для пацієнтів з діабетом та інсультом, які мають підвищений ризик геморагічної трансформації.



Результати дослідження CERENETIS

- Церебрولیцин вірогідно зменшує частоту будь-якої геморагічної трансформації до 13,7 % порівняно з 22,9 % у контрольній групі з відповідним OR 0,417 (95% CI 0,200–0,871; p = 0,032)
- Лікування Церебрولیцином вірогідно зменшує симптоми геморагічної трансформації (2,6 % порівняно з 9,0 %) при OR 0,171 (95% CI 0,040–0,726; p = 0,022)
- NNT (перевага) зниження будь-якої і симптомної геморагічної трансформації в разі використання Церебрولیцину дорівнює 10,86 (95% CI 5,50–420,68) і 15,65 (95% CI 8,33–129,10) відповідно
- Показники за NIHSS і ASPECT визначалися як вірогідно непідтверджені щодо будь-якої геморагічної трансформації в мультиваріантній логістичній моделі, у той час як симптомна геморагічна трансформація була непідтвердженою за NIHSS

	Cerebrolysin, n = 117	Control, n = 201	p-Value
Primary Endpoints			
HT, n (%)			
Any	16 (13.7)	46 (22.9)	0.046
Asymptomatic	13 (11.1)	28 (13.9)	0.469
Symptomatic	3 (2.6)	18 (9)	0.027
Secondary Endpoints			
NIHSS (M, IQR)			
Day 1 (V1)	5 (3-9)	5 (3-10)	0.412
Day 14 (V3)	2 (1-6)	3 (1-6)	0.032
mRS, day 90 (V4) (M, IQR)	1 (0-2)	1 (0-3)	0.148
Favorable outcome, n (%)	95 (81.2)	150 (74.6)	0.179

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial

Dafin F. Muresanu, Wolf-Dieter Heiss, Volker Hoemberg, Ovidiu Bajenaru, Cristian Dinu Popescu, Johannes C. Vester, Volker W. Rahlfs, Edith Doppler, Dieter Meier, Herbert Moessler and Alla Guekht

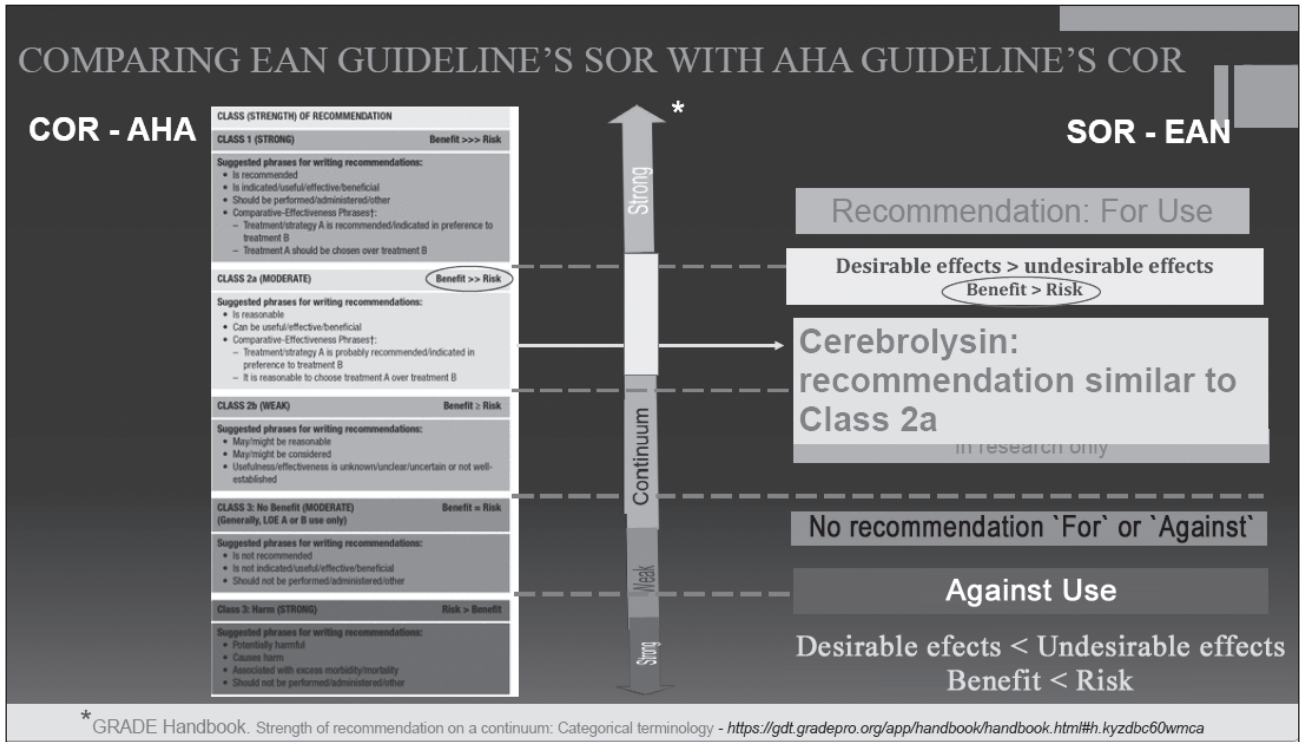
Stroke. 2016;47:151-159; originally published online November 12, 2015;

doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2015 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628



Neurorecovery. When evidence from the bench meets results at the bedside Webinar EVER Pharma (October 18, 2022)

Abstract. Andrei Alexandrov very convincingly introduced the basic science related to cerebroprotection, clearly a “hot topic” in the context of current stroke medicine and that Cerebrolysin seems to play a major role in establishing irrefutable evidence in this field. Helmut Trimmel explained Cerebrolysin’s mechanism of action even more deeply, highlighting latest studies why Cerebrolysin should be admi-

nistered to patients with brain trauma. He built a credible bridge to the clinical data and showed that Cerebrolysin is momentarily the only agent with significantly positive trials in randomized trials. Altogether the objective of this webinar was fully achieved — to demonstrate that Cerebrolysin is the only compound whose preclinical research has been successfully translated into clinical evidence.

УДК 616.831-005-036.1-06:616.89-008.45/.47

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.982>

Фломін Ю.В.

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

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

Частота когнітивних порушень у пацієнтів інтегрованого інсультного блоку у різних періодах інсульту

Резюме. Актуальність. У багатьох пацієнтів після мозкового інсульту (МІ) спостерігаються постінсультні когнітивні порушення (ПІКП), що асоціюються з функціональною неспроможністю та новими захворюваннями. **Мета дослідження:** за допомогою оціночних шкал виявити ПІКП на початку лікування та перед випискою з інтегрованого інсультного блоку (ІІБ) у різних періодах МІ з урахуванням його типу та підтипу. **Матеріали та методи.** Проаналізовані вік, стать, тип і підтип, оцінки за Mini-Mental State Examination (MMSE) та Montreal Cognitive Assessment (MoCA) пацієнтів з МІ, які у 2010–2018 рр. у різних періодах захворювання були госпіталізовані в ІІБ. Усі МІ були поділені на внутрішньомозковий крововилив (ВМК) та ішемічний МІ (ІМІ), а останні додатково розподілені на 4 етіологічні підтипи. У разі оцінки за MMSE = 0–24 бали або за MoCA = 0–25 балів ПІКП вважали наявними, а при MMSE = 25–30 балів або MoCA = 26–30 балів — відсутніми. Кількісні змінні були відображені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (МКІ). Статистичний аналіз проводився за допомогою пакета MedCalc®. **Результати.** У дослідження включені 399 пацієнтів: 60,7 % чоловіків, медіана віку 66,2 року (МКІ 58,5–76,3), у 331 (82,9 %) діагностовано ІМІ, у 68 (17,1 %) — ВМК. Більшість пацієнтів (64,2 %) були госпіталізовані протягом перших 30 днів. Початкова оцінка за MMSE варіювала від 0 до 30 балів (медіана 20 балів, МКІ 2–27), а ПІКП були наявні у 240 (60,2 %) осіб. Початкова оцінка за MoCA також була у межах від 0 до 30 балів (медіана 15 балів, МКІ 1–24), а ПІКП були виявлені у 356 (89,2 %) учасників дослідження. Перед випискою, згідно з оцінкою за MMSE, ПІКП були наявні у 192 (48,2 %) пацієнтів, а відповідно до MoCA — у 324 (81,2 %) пацієнтів. Тяжкість неврологічних, функціональних та когнітивних порушень була вищою у тих пацієнтів, які були госпіталізовані у найгострішому (0–24 години), гострому (1–7 днів) та ранньому підгострому (8–90 днів) періодах МІ; утім, перед випискою медіани оцінок як неврологічного дефіциту та функціональної спроможності, так і ПІКП значуще ($p < 0,05$) зменшились. В усіх періодах МІ оцінки як за MMSE, так і за MoCA були статистично значуще ($p < 0,0001$) нижчими при ВМК порівняно з ІМІ і при кардіоемболічному порівняно з лакунарним підтипом ІМІ. Згідно з оцінками як за MMSE, так і за MoCA, частота ПІКП після госпіталізації була статистично значуще ($p < 0,001$) вищою, ніж перед випискою з ІІБ. **Висновки.** Для пацієнтів ІІБ характерна висока частота ПІКП після госпіталізації у різних періодах захворювання. Значно нижча частота ПІКП перед випискою порівняно з початковою може вказувати на позитивний вплив лікування в ІІБ на відновлення когнітивних функцій після МІ.

Ключові слова: мозковий інсульт; постінсультні когнітивні порушення; Mini-Mental State Examination; Montreal Cognitive Assessment; період інсульту; інтегрований інсультний блок

Вступ

Мозковий інсульт (МІ) залишається однією з головних причин смертності та набутої інвалідності у всьому світі [1, 2]. Впровадження ефективних методів лікування привело до поступового зменшення летальності при гострих МІ [3, 4]. Водночас у більшості пацієнтів з МІ, які вижили, спостерігаються постінсультні когнітивні порушення (ПІКП), що асоціюються з несприятливими результатами лікування [5–7]. В 1 з 10 пацієнтів після першого МІ та приблизно у третини пацієнтів після повторних МІ когнітивні порушення досягають ступеня деменції [8]. Виражені ПІКП та деменція є провісниками функціональної неспроможності, ускладнень та нових захворювань, зокрема повторних МІ [9]. Зважаючи на значний негативний вплив ПІКП на пацієнтів, їх родини, громади і системи охорони здоров'я, існує нагальна потреба в поліпшенні методів діагностики та профілактики прогресування ПІКП [10, 11]. Відсутність консенсусу щодо того, як і коли слід діагностувати ПІКП у різних періодах МІ, створює проблеми як для наукових досліджень, так і для формування рекомендацій для клінічної практики [11, 12]. З огляду на частоту та різноманітність факторів, які беруть участь у формуванні когнітивної дисфункції у людей похилого віку, подальше вивчення механізмів, що лежать в основі ПІКП, є надзвичайно важливим для розробки точних моделей їх прогнозування та ефективних методів їх лікування [13].

ПІКП спостерігаються як після ішемічного мозкового інсульту (ІМІ), так і після внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) [14, 15]. Збільшується обсяг наукових свідчень про те, що тяжкість і еволюція ПІКП обумовлені взаємодією багатьох чинників, як-от: модифіковані та немодифіковані судинні фактори ризику, особливості МІ (тип, підтип, локалізація вогнища, тяжкість та профіль порушень), сукупна тяжкість ураження головного мозку, супутні захворювання й тактика лікувальних заходів [9, 11, 13]. Оптимальна діагностика ПІКП має ґрунтуватися на всебічній оцінці когнітивних функцій у пацієнтів після МІ, золотим стандартом якої залишається використання комплексного набору нейропсихологічних тестів. Водночас проведення нейропсихологічного тестування у кожного пацієнта після МІ потребує великих ресурсів і може виявитись неможливим, тому у клінічній практиці оцінювання нерідко обмежується клінічним оглядом та використанням оціночних шкал, як-от мінішкала для дослідження психічного стану (Mini-Mental State Examination — MMSE) та Монреальський когнітивний тест (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) [10, 16]. Результати досліджень свідчать, що при виявленні когнітивних порушень MoCA має вищу чутливість, але нижчу специфічність порівняно з MMSE [17]. Як MMSE, так і MoCA є надійними інструментами для виявлення ПІКП, проте їх не можна вважати взаємозамінними, а оптимальні терміни їх використання та точки відсікання при МІ потребують подальших досліджень [10, 18, 19].

Мета дослідження: за допомогою оціночних шкал виявити ПІКП на початку лікування та перед випискою з інтегрованого інсультного блоку (ІІБ) у різних періодах захворювання з урахуванням типу та підтипу МІ.

Матеріали та методи

Дизайн, умови та критерії відбору дослідження

Ретроспективне обсерваційне дослідження було проведено в інсультному центрі (ІЦ) — відділенні багатопрофільної університетської лікарні (Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»). Структура та процеси в ІЦ відповідають чинним галузевим стандартам в охороні здоров'я і принципом ІІБ: госпіталізація у різних періодах МІ, мультидисциплінарна команда фахівців, що включає лікарів, медичних сестер, фізичних терапевтів, ерготерапевтів та логопедів; обов'язкове комплексне первинне обстеження та, за потреби, розширене обстеження з метою верифікації діагнозу, визначення патофізіологічного типу МІ та імовірного етіологічного підтипу ІМІ; ранній початок комплексної вторинної профілактики та лікування супутніх захворювань; високий обсяг реабілітаційної допомоги впродовж усього періоду перебування. Лікуючі лікарі та фахівці з реабілітації оцінювали пацієнтів за допомогою основних інсультних шкал після госпіталізації та перед випискою з ІЦ.

Критеріями включення у дослідження були клінічний діагноз МІ, підтверджений результатами нейровізуалізації, стаціонарне лікування в ІЦ тривалістю не менше ніж 3 доби у період між лютим 2010 року та вереснем 2018 року, наявність результатів додаткових досліджень, висновку терапевта або пульмонолога та оцінок за основними інсультними шкалами. Пацієнти, які мали субарахноїдальний крововилив унаслідок розриву аневризми або вкрай тяжкі супутні захворювання, що істотно впливали на результати лікування (пізня стадія злоякісного новоутворення, термінальна ниркова недостатність, гематологічні захворювання, незрошені переломи кісток, кахексія, сепсис тощо), а також пацієнти після реваскуляризаційного лікування (системна тромболітична терапія та/або механічна тромбектомія при ішемічному МІ), хірургічних втручань (включно з видаленням внутрішньомозкової гематоми) та пацієнти, які потребували штучної вентиляції легень, були виключені з дослідження.

Показники, що були проаналізовані

Визначений набір даних про кожного з пацієнтів був внесений до спеціальної бази даних. Показники включали вік, стать, тип та підтип МІ, оцінки тяжкості неврологічного дефіциту за шкалою інсульту Національних інститутів здоров'я (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS), базової щоденної активності за індексом Бартел (ІБ) та тяжкості обмежень повсякденної життєдіяльності за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР) після госпіталізації в ІЦ. За патогенетичним типом МІ усі пацієнти були поділені на дві групи: ІМІ та ВМК. Пацієнти з ІМІ, згідно з впровадженням алго-

ритмом, були поділені на чотири основні етіологічні підтипи: атеросклеротичний (АТ), кардіоемболічний (КЕ), лакунарний (ЛА) та інший (ІН) [20]. У всіх пацієнтів після госпіталізації та перед випискою проводився скринінг щодо ПІКП з використанням офіційного перекладу MMSE та MoCA, версія 7.1, українською чи російською мовою (відповідно до побажань пацієнта). Загальну оцінку за MMSE, що становила 0–24 бали, вважали ознакою наявності ПІКП (18–24 бали вважались ознакою ПІКП помірної тяжкості, а 0–17 балів — тяжких ПІКП), тоді як загальну оцінку 25–30 балів — свідченням відсутності ПІКП. При використанні MoCA, якщо сума становила від 0 до 25 балів, ПІКП вважались наявними, а при сумі 26–30 балів — відсутніми. За тяжкістю МІ відповідно до загальної оцінки за NIHSS усі МІ були поділені на легкі (0–5 балів), помірної тяжкості (6–13 балів), тяжкі (14–20 балів) та дуже тяжкі (більше ніж 20 балів) [21]. Періоди МІ залежно від часу, що минув від розрахункового часу появи перших проявів МІ до госпіталізації в ІЦ, поділяли на найгостріший (0–24 години), гострий (1–7 діб), ранній підгострий (з 8-го по 90-й день), пізній підгострий (з 91-го по 180-й день) та віддалений (пізніше 180-го дня) [22]. Для можливості більш детального аналізу ранній підгострий період МІ був додатково поділений на частину А (з 8-ї до 30-ї доби) та Б (з 31-ї до 90-ї доби).

Статистичний аналіз

Якісні змінні були виражені через частоту та відсотки. Кількісні змінні були відображені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (МКІ). Для порівняння якісних ознак використовувався критерій хі-квадрат (chi-square). Поріг статистичної значущості був встановлений на рівні $p = 0,05$. Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакета MedCalc® Statistical Software version 19.6.4 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium, 2021).

Результати

У вибірку дослідження були включені 399 пацієнтів, 242 (60,7 %) чоловіки та 157 (39,3 %) жінок. Медіана віку — 66,2 року (МКІ 58,5–76,3 року). За типом МІ у 331 (82,9 %) учасника дослідження був діагностований ІМІ, у 68 (17,1 %) — ВМК. Серед пацієнтів з ІМІ за підтипом 137 (41,4 %) були віднесені до АТ, 152 (46,0 %) — до КЕ, 21 (6,3 %) — до ЛА та 21 (6,3 %) — до ІН. Серед 265 пацієнтів з ІМІ у каротидному басейні за стороною ураження 120 (45,3 %) мали вогнище у басейні лівої, а 145 (54,7 %) — у басейні правої внутрішньої сонної артерії. Решта 66 (19,9 %) пацієнтів з ІМІ мали вогнища у вертебробазиллярному басейні чи ураження кількох судинних басейнів. Загальна оцінка тяжкості МІ за NIHSS після госпіталізації в ІЦ варіювала від 1 до 39 балів (медіана 11 балів, МКІ 6–18 балів). Загальна оцінка за мШР після госпіталізації варіювала від 0–1 до 5 балів (медіана 4 бали, МКІ 3–5 балів), а за ІБ — від 0 до 100 балів (медіана 40 балів, МКІ 10–75 балів). У найгострішому періоді МІ були госпіталізовані 17 (18,3 %), у гострому — 87 (21,8 %), у ранньому підгострому — 154

(38,6 %), у пізньому підгострому — 26 (6,5 %) й у віддаленому — 59 (14,8 %) пацієнтів, отже, 256 (64,2 %) учасників дослідження були госпіталізовані в ІЦ протягом перших 30 днів від початку захворювання.

Оцінка за MMSE після госпіталізації у вибірці дослідження варіювала від 0 до 30 балів (медіана 20 балів, МКІ 2–27 балів). У 179 (44,9 %) пацієнтів, згідно з початковою оцінкою за MMSE = 0–17 балів, були виявлені тяжкі ПІКП, у 61 (15,3 %) пацієнта — ПІКП помірної тяжкості (MMSE = 18–24 бали), і лише у 159 (39,8 %) пацієнтів, відповідно до результатів вихідного оцінювання, ПІКП були відсутні (MMSE = 25–30 балів). Загальна оцінка за MoCA після госпіталізації в ІЦ також була у межах від 0 до 30 балів (медіана 15 балів, МКІ 1–24 бали). При цьому ПІКП були виявлені у 356 (89,2 %) учасників дослідження (MoCA = 0–25 балів), і лише у 43 (10,8 %) пацієнтів скринінг щодо ПІКП після госпіталізації виявився негативним (MoCA = 26–30 балів).

У свою чергу, результати оцінювання перед випискою продемонстрували, що, згідно з оцінкою за MMSE, тяжкі ПІКП були наявні у 125 (31,4 %) пацієнтів, ПІКП помірної тяжкості — у 67 (16,8 %) учасників дослідження, тоді як у 207 (51,8 %) осіб загальна оцінка була у нормальних межах. Результати відповідного оцінювання з використанням MoCA свідчили, що у 324 (81,2 %) пацієнтів були ПІКП, а в 75 (18,8 %) випадках ПІКП були відсутні. Згідно з оцінками як за MMSE, так і за MoCA, частота ПІКП після госпіталізації була статистично значущо вищою, ніж перед випискою з ІЦ ($p < 0,001$).

Показники тяжкості МІ, згідно із загальною оцінкою за NIHSS, порушень базової щоденної активності за ІБ та обмежень повсякденної життєдіяльності за мШР, а також оцінки тяжкості ПІКП за MMSE та MoCA залежно від періоду МІ наведені у табл. 1.

Медіани оцінок за основними інсультними шкалами, що наведені у табл. 1, свідчать про те, що початкова тяжкість неврологічного дефіциту, функціональних та когнітивних порушень була вищою у найгострішому, гострому та ранньому підгострому періодах МІ. Водночас перед випискою з ІЦ медіани оцінок тяжкості як неврологічного дефіциту та функціональної спроможності, так і ПІКП значущо зменшились ($p < 0,05$). Крім того, у пацієнтів з КЕ-підтипом ІМІ та пацієнтів з ВМК документовані більш тяжкі МІ, більш виражені порушення базової щоденної активності та повсякденної життєдіяльності, а також більш значні ПІКП після госпіталізації в ІЦ. В усіх періодах МІ оцінки як за MMSE, так і за MoCA при ВМК були статистично значущо ($p < 0,0001$) нижчими, ніж при ІМІ. Серед пацієнтів з ІМІ найнижчі оцінки за MMSE та MoCA після госпіталізації асоціювались з КЕ-, а найвищі — з ЛА-підтипом. Аналіз результатів скринінгу щодо ПІКП перед випискою з ІЦ продемонстрував, що збереглася тенденція до залежності від типу та підтипу МІ: з ВМК та КЕ-підтипом ІМІ асоціюва-

лись нижчі оцінки, тоді як з ЛА-підтипом ІМІ — вищі оцінки за обома шкалами. Водночас динаміка оцінок за обома шкалами при ВМК була значно ($p < 0,001$) більшою, ніж при ІМІ.

Обговорення

Отже, у цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні когорти пацієнтів з МІ, які перебували на стаціонарному лікуванні у різних періодах захво-

рювання (від найгострішого до віддаленого), результати оцінювання когнітивних функцій за допомогою двох перевірених шкал свідчили про високу частоту ПІКП як після госпіталізації, так і перед випискою: частота ПІКП помірної тяжкості або тяжких ПІКП, згідно із загальною оцінкою за MMSE, становила 60,2 та 48,1 % відповідно, а згідно із загальною оцінкою за MoCA — 89,2 та 81,2 % відповідно. Лише в 1 з 10 пацієнтів з МІ, які перебували на лікуванні в ІЦ,

Таблиця 1. Тяжкість МІ, порушень базової щоденної активності, обмежень життєдіяльності та ПІКП залежно від підтипу та періоду МІ

Показник	Період МІ	Після госпіталізації (N = 399)					Перед випискою (N = 399)				
		АТ (N = 137)	КЕ (N = 152)	ЛА (N = 21)	ІН (N = 21)	ВМК (N = 68)	АТ (N = 137)	КЕ (N = 152)	ЛА (N = 21)	ІН (N = 21)	ВМК (N = 68)
NIHSS	Найгостріший	10 (6–18)	11 (6–20)	9 (7–11)	9 (3–18)	13 (9–21)	5 (1–9)	4 (2–10)	4 (3–6)	6 (2–18)	8 (3–14)
	Гострий	11 (7–15)	13 (6–20)	7 (1–11)	4 (2–12)	18 (9–21)	5 (3–9)	8 (2–13)	3 (1–6)	2 (2–5)	6 (4–9)
	Ранній підгострий А	10 (5–18)	15 (11–22)	6 (4–8)	8 (7–17)	17 (10–20)	4 (3–12)	10 (6–14)	4 (1–4)	3 (3–7)	9 (5–11)
	Ранній підгострий В	10 (8–13)	13 (8–22)	–	8 (4–11)	18 (10–22)	7 (6–8)	8 (4–17)	–	6 (3–9)	8 (4–18)
	Пізній підгострий	7 (5–17)	8 (7–12)	–	–	10 (7–31)	6 (5–11)	6 (6–7)	–	–	5 (5–19)
	Віддалений	9 (6–12)	10 (5–13)	5 (3–6)	12 (9–15)	9 (6–12)	8 (6–10)	10 (5–11)	4 (3–5)	11 (9–13)	7 (5–9)
ІВ	Найгостріший	40 (15–75)	40 (0–77)	60 (25–65)	65 (30–85)	15 (0–27)	70 (50–95)	75 (45–100)	90 (72–92)	90 (45–95)	60 (15–90)
	Гострий	50 (20–75)	25 (0–75)	75 (30–90)	90 (10–100)	5 (0–45)	85 (65–100)	75 (40–100)	95 (75–100)	100 (80–100)	75 (35–90)
	Ранній підгострий А	30 (5–55)	10 (0–60)	75 (40–95)	50 (25–70)	10 (0–20)	65 (40–90)	65 (25–90)	95 (85–100)	95 (80–100)	70 (30–80)
	Ранній підгострий В	55 (30–80)	20 (0–55)	–	70 (35–85)	10 (0–50)	80 (65–95)	75 (2–90)	–	95 (90–95)	35 (20–85)
	Пізній підгострий	70 (20–90)	65 (30–85)	–	–	10 (0–25)	80 (45–95)	75 (60–85)	–	–	55 (15–60)
	Віддалений	70 (30–80)	60 (20–80)	100 (80–100)	85 (85–85)	50 (5–70)	75 (35–95)	65 (50–95)	100 (85–100)	85 (80–85)	60 (30–85)
mRS	Найгостріший	5 (4–5)	4 (3–5)	4 (4–5)	3 (2–4)	5 (4–5)	3 (1–4)	3 (1–4)	2 (2–3)	2 (1–4)	2 (2–5)
	Гострий	4 (3–5)	5 (3–5)	4 (1–5)	2 (1–5)	5 (4–5)	2 (2–3)	3 (1–4)	2 (1–4)	1 (0–2)	3 (2–3)
	Ранній підгострий А	4 (4–5)	5 (4–5)	4 (1–4)	4 (4–4)	5 (5–5)	3 (3–4)	4 (2–4)	1 (0–2)	2 (2–3)	4 (3–4)
	Ранній підгострий В	4 (3–5)	4 (3–5)	–	3 (2–3)	5 (4–5)	3 (2–3)	3 (2–5)	–	2 (1–2)	4 (2–5)
	Пізній підгострий	4 (2–5)	3 (3–4)	–	–	5 (5–5)	3 (2–4)	3 (3–4)	–	–	4 (4–5)
	Віддалений	4 (2–5)	4 (2–4)	2 (1–3)	3 (3–3)	4 (4–5)	3 (2–4)	3 (2–4)	1 (1–3)	3 (3–3)	4 (3–4)
MMSE	Найгостріший	18 (0–27)	21 (9–28)	27 (17–29)	12 (0–26)	3 (0–24)	27 (14–28)	25 (17–28)	29 (23–30)	12 (0–27)	22 (3–27)
	Гострий	24 (11–28)	19 (0–28)	29 (25–30)	27 (19–28)	15 (0–29)	27 (21–30)	24 (4–28)	29 (26–30)	28 (26–29)	29 (23–30)
	Ранній підгострий А	24 (1–28)	9 (0–25)	28 (27–29)	26 (18–28)	6 (2–11)	27 (4–30)	19 (1–28)	29 (29–30)	29 (26–30)	15 (2–27)
	Ранній підгострий В	24 (11–29)	14 (1–22)	–	14 (4–25)	4 (1–27)	27 (22–29)	19 (1–26)	–	18 (12–25)	5 (3–29)
	Пізній підгострий	26 (15–28)	20 (9–27)	–	–	5 (0–18)	26 (22–28)	26 (18–29)	–	–	21 (3–24)
	Віддалений	21 (16–27)	22 (11–27)	27 (25–28)	20 (15–26)	14 (2–26)	22 (18–28)	26 (11–29)	28 (24–30)	20 (15–26)	17 (5–29)
MoCA	Найгостріший	12 (0–24)	18 (3–25)	24 (12–27)	13 (2–26)	1 (0–22)	22 (6–26)	20 (10–25)	27 (19–28)	13 (0–27)	14 (1–24)
	Гострий	18 (9–23)	15 (0–25)	23 (21–26)	22 (12–27)	9 (0–27)	21 (13–26)	18 (2–26)	25 (22–28)	23 (23–27)	23 (17–29)
	Ранній підгострий А	17 (0–21)	3 (0–18)	26 (21–29)	20 (14–23)	5 (0–10)	21 (5–25)	13 (0–25)	27 (22–30)	27 (23–30)	14 (4–26)
	Ранній підгострий В	19 (5–24)	7 (0–19)	–	11 (2–23)	2 (0–18)	22 (16–25)	15 (0–20)	–	15 (8–23)	5 (0–25)
	Пізній підгострий	19 (10–24)	17 (5–26)	–	–	4 (0–11)	22 (15–25)	21 (13–27)	–	–	21 (1–23)
	Віддалений	15 (10–23)	18 (9–24)	24 (20–26)	16 (13–19)	8 (0–22)	16 (9–25)	20 (9–25)	27 (20–28)	16 (13–19)	11 (3–22)

Примітка: усі оцінки наведені у форматі «медіана (МКІ)».

скринінг з метою виявлення ПІКП з використанням як MMSE, так і MoCA був негативним. Ці дані відповідають знахідкам в інших дослідженнях [6, 7]. Так, згідно з висновками систематичного огляду J.P. Saa та співавт., сукупна поширеність ПІКП становить 60–80 % [23]. Водночас у різних дослідженнях частота ПІКП варіювала від 20 до 75 %, що пов'язано з відмінностями у характеристиках учасників, умовах проведення досліджень, термінах та способах оцінки когнітивних функцій [11, 14]. Крім того, слід зважати на те, що чутливість і специфічність оцінок як за MMSE, так і за MoCA є значно нижчими за 100 %, що вказує на ймовірність, з одного боку, недостатньої діагностики ПІКП, а з іншого боку, отримання позитивного результату скринінгу щодо ПІКП у тих пацієнтів, у кого результати комплексного нейропсихологічного тестування виявилися нормальними [18, 24]. При інтерпретації оцінок когнітивних функцій за допомогою таких шкал, як MMSE і MoCA, необхідно брати до уваги клінічний контекст, зокрема самопочуття пацієнта, його рідну мову, рівень освіти та неврологічний дефіцит, без чого позитивні результати скринінгу можуть виявитись хибними [10, 16].

Наші дані свідчать про те, що результати оцінювання ПІКП були кращими у пацієнтів з ЛА-підтипом ІМІ порівняно з пацієнтами з ВМК та KE-підтипом ІМІ. Це, ймовірно, обумовлено менш тяжким ураженням мозку (меншим розміром інфаркту мозку) при ЛА- порівняно з KE-підтипом ІМІ. Крім того, для пацієнтів з фібриляцією передсердь (найчастіша причина KE-підтипу ІМІ) та/або церебральною мікроангіопатією на тлі погано контрольованої артеріальної гіпертензії (головна причина ВМК) властиві багатоголишеві та/або дифузні ураження білої речовини головного мозку, які асоціюються з когнітивною дисфункцією [10, 11]. Подібних міркувань дотримуються й інші дослідники. Згідно з висновками недавнього систематичного огляду, тяжкі ПІКП та деменція вражають до 44 % пацієнтів після ВМК [14]. У свою чергу, KE-підтип ІМІ на тлі фібриляції передсердь також асоціюється з високим ризиком тяжких ПІКА [25].

В учасників нашого дослідження більша тяжкість неврологічних, функціональних та когнітивних порушень спостерігалась у найгострішому, гострому та ранньому підгострому періодах МІ. Це, ймовірно, обумовлено мозковою дисфункцією на тлі гострого або підгострого судинного ураження мозку, яка супроводжується неврологічними, функціональними та когнітивними розладами. Водночас перед випискою з ІЦ медіани оцінок тяжкості як неврологічного дефіциту та функціональної спроможності, так і ПІКП значуще ($p < 0,001$) зменшились, що вказує на позитивний вплив впровадженої в ІЦ тактики лікувальних заходів на неврологічне, функціональне та когнітивне відновлення пацієнтів з МІ. Найбільша позитивна динаміка показників спостерігалась у пацієнтів з ВМК, які були госпіталізовані у найгострі-

шому та гострому періодах МІ. Це обнадійливі знахідки, оскільки у багатьох людей ПІКП зберігаються або прогресують [13]. У подальших дослідженнях варто сконцентрувати увагу на еволюції ПІКП та впливі різних медикаментозних і реабілітаційних втручань на когнітивне відновлення у різних періодах МІ, оскільки ці важливі аспекти поки вивчені недостатньо [26].

Висновки

1. Для пацієнтів ІЦ характерна висока частота ПІКП після госпіталізації у різних періодах захворювання (70,2 % згідно з оцінкою за MMSE та 89,2 % відповідно до оцінки за MoCA), що необхідно брати до уваги при виборі тактики лікувальних заходів, визначенні потреби у догляді та стратегіях комунікації.

2. Результати оцінювання ПІКП у пацієнтів з KE-підтипом ІМІ та ВМК є гіршими, ніж у пацієнтів з ЛА-підтипом ІМІ, що може бути свідченням більш тяжкого ураження паренхіми головного мозку внаслідок впливу судинних факторів ризику та/або патологічних процесів, спричинених МІ.

3. Більша тяжкість неврологічних, функціональних та когнітивних порушень, що документована у пацієнтів, які були госпіталізовані в ІЦ у найгострішому, гострому та ранньому підгострому періодах МІ, обумовлена мозковою дисфункцією після гострого судинного ураження мозку, яка супроводжується неврологічними, функціональними та когнітивними розладами.

4. Повторне оцінювання перед випискою свідчить про статистично значуще ($p < 0,001$) зниження частоти ПІКП (48,2 % згідно з оцінками за MMSE та 81,2 % відповідно до оцінок за MoCA), що може бути пов'язано з позитивним впливом лікування в ІЦ на відновлення когнітивних функцій після МІ.

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

Джерела фінансування. Автор не отримував фінансування на це дослідження.

Подяки. Автор дякує канд. фіз.-мат. наук, доценту В.Г. Гур'янову за допомогу в обробці даних.

Список літератури

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021. 20. 795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
2. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int. J. Stroke.* 2022 Jan. 17(1). 18–29. doi: 10.1177/17474930211065917.
3. Skajaa N., Adelborg K., Horváth-Puhó E., et al. Nationwide Trends in Incidence and Mortality of Stroke Among Younger and Older Adults in Denmark. *Neurology.* 2021 Mar 30. 96(13). e1711–e1723. doi: 10.1212/WNL.0000000000011636.

4. Toyoda K., Yoshimura S., Nakai M., et al.; Japan Stroke Data Bank Investigators. Twenty-Year Change in Severity and Outcome of Ischemic and Hemorrhagic Strokes. *JAMA Neurol.* 2022 Jan 1. 79(1): 61-69. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4346.
5. Sexton E., McLoughlin A., Williams D.J., et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur. Stroke J.* 2019 Jun. 4(2): 160-171. doi: 10.1177/2396987318825484.
6. Lo J.W., Crawford J.D., Desmond D.W., et al.; Stroke and Cognition (STROKOG) Collaboration. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups. *Neurology.* 2019 Dec 10. 93(24): e2257-e2271. doi: 10.1212/WNL.0000000000008612.
7. Koton S., Pike J.R., Johansen M., et al. Association of Ischemic Stroke Incidence, Severity, and Recurrence with Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2022 Mar 1. 79(3): 271-280. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.5080.
8. Pendlebury S.T., Rothwell P.M.; Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol.* 2019 Mar. 18(3): 248-258. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3.
9. D'Souza C.E., Greenway M.R.F., Graff-Radford J., Meschia J.F. Cognitive Impairment in Patients with Stroke. *Semin Neurol.* 2021 Feb. 41(1): 75-84. doi: 10.1055/s-0040-1722217.
10. Verdelho A., Wardlaw J., Pavlovic A., et al. Cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease: A white paper from the links between stroke ESO Dementia Committee. *Eur. Stroke J.* 2021 Mar. 6(1): 5-17. doi: 10.1177/23969873211000258.
11. Quinn T.J., Richard E., Teuschl Y., et al. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment. *Eur. J. Neurol.* 2021 Dec. 28(12): 3883-3920. doi: 10.1111/ene.15068.
12. Aam S., Einstad M.S., Munthe-Kaas R., et al. Post-stroke Cognitive Impairment-Impact of Follow-Up Time and Stroke Subtype on Severity and Cognitive Profile: The Nor-COAST Study. *Front. Neurol.* 2020 Jul 17. 11: 699. doi: 10.3389/fneur.2020.00699.
13. Rost N.S., Brodtmann A., Pase M.P., et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia. *Circ. Res.* 2022. 130: 1252-1271. doi: 10.1161/circresaha.122.319951.
14. Donnellan C., Werring D. Cognitive impairment before and after intracerebral haemorrhage: a systematic review. *Neurol. Sci.* 2020 Mar. 41(3): 509-527. doi: 10.1007/s10072-019-04150-5.
15. Scopelliti G., Casolla B., Boulouis G., et al. Long-term neuropsychiatric symptoms in spontaneous intracerebral haemorrhage survivors. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2022 Mar. 93(3): 232-237. doi: 10.1136/jnnp-2021-327557.
16. Lanctôt K.L., Lindsay M.P., Smith E.E., et al.; Management of Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke Best Practice Writing Group, the Heart & Stroke Canadian Stroke Best Practices and Quality Advisory Committee; in collaboration with the Canadian Stroke Consortium. *Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue following Stroke*, 6th edition, update 2019. *Int. J. Stroke.* 2020 Aug. 15(6): 668-688. doi: 10.1177/1747493019847334.
17. Ghafar M.Z.A.A., Miptah H.N., O'Caomh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2019 Aug. 34(8): 1114-1127. doi: 10.1002/gps.5136.
18. Rodrigues J.C., Becker N., Beckenkamp C.L., Miná C.S., de Salles J.F., Bandeira D.R. Psychometric properties of cognitive screening for patients with cerebrovascular diseases. A systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2019 Jan-Mar. 13(1): 31-43. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-010004.
19. Kosgallana A., Cordato D., Chan D.K.Y., Yong J. Use of cognitive screening tools to detect cognitive impairment after an ischaemic stroke: a systematic review. *SN Compr. Clin. Med.* 2019. 1(4): 255-262. DOI: 10.1007/s42399-018-0035-2.
20. Flomin Yu.V., Hetman T.V., Guliaieva M.V., Havryliv I.R., Tsurkalenko O.S. Determining the etiology of cerebral stroke: from the most prevalent to rare causes. *Ukrainian Interventional Neuroradiology and Surgery.* 2022. 40(2): 14-40. doi: 10.26683/2786-4855-2022-2(40)-14-40 (In Ukrainian).
21. Zhuo Y., Qu Y., Wu J., et al. Estimation of stroke severity with National Institutes of Health Stroke Scale grading and retinal features: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2021 Aug 6. 100(31): e26846. doi: 10.1097/MD.00000000000026846.
22. Bernhardt J., Hayward K.S., Kwakkel G., et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int. J. Stroke.* 2017 Jul. 12(5): 444-450. doi: 10.1177/1747493017711816.
23. Saa J.P., Tse T., Baum C., Cumming T., Josman N., Rose M., Carey L. Longitudinal evaluation of cognition after stroke — A systematic scoping review. *PLoS One.* 2019 Aug 29. 14(8): e0221735. doi: 10.1371/journal.pone.0221735.
24. Godefroy O., Yaïche H., Taillia H., et al.; GRECOVASC Study Group. Who should undergo a comprehensive cognitive assessment after a stroke? A cognitive risk score. *Neurology.* 2018 Nov 20. 91(21): e1979-e1987. doi: 10.1212/WNL.0000000000006544.
25. Banerjee G., Chan E., Ambler G., et al.; CROMIS-2 Collaborators; CROMIS-2 Collaborators. Cognitive Impairment Before Atrial Fibrillation-Related Ischemic Events: Neuroimaging and Prognostic Associations. *J. Am. Heart Assoc.* 2020 Jan 7. 9(1): e014537. doi: 10.1161/JAHA.119.014537.
26. Saa J.P., Tse T., Baum C.M., et al. Cognitive Recovery After Stroke: A Meta-analysis and Metaregression of Intervention and Cohort Studies. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2021 Jul. 35(7): 585-600. doi: 10.1177/15459683211017501.

Отримано/Received 15.11.2022

Рецензовано/Revised 01.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 10.12.2022 ■

Information about author

Yuriy Flomin, MD, PhD, Associate Professor, Head, Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine; Assistant Professor, Department of Physical rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua; https://orcid.org/0000-0002-7123-3659

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

Funding. The author received no funding for this research.

Yu.V. Flomin

Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Rate of cognitive impairment in comprehensive stroke unit patients at different phases of stroke

Abstract. Background. Many patients after cerebral stroke (CS) experience post-stroke cognitive impairment (PSCI) associated with disability and morbidity. The purpose of the study was to detect PSCI using rating scales in different stroke phases upon admission and at discharge from the comprehensive stroke unit (CSU) taking into account its type and subtype. **Materials and methods.** The age, sex, type and subtype, Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores of patients with CS who were admitted to the CSU in 2010–2018 at various disease phases were analyzed. All CS were classified as intracerebral hemorrhage (ICH) or ischemic CS (ICS), and the latter were divided into 4 etiologic subtypes. If a patient's MMSE total score was 0–24 or MoCA was 0–25 points, PSCI were considered as present, and with MMSE score of 25–30 or MoCA of 26–30 as absent. Quantitative variables were shown as median and interquartile range (IQR). Statistical analysis was done with the MedCalc® software. **Results.** The study enrolled 399 patients: 60.7 % were men, median age was 66.2 years (IQR 58.5–76.3), 331 (82.9 %) had ICS, and 68 (17.1 %) had ICH. Most of them (64.2 %) were admitted within 30 days from stroke onset. The initial MMSE score varied from 0 to 30 points (median of 20, IQR 2–27), and PSCI were present in 240 (60.2 %) participants.

The baseline MoCA score also ranged from 0 to 30 (median of 15, IQR 1–24), and PSCI were detected in 356 (89.2 %) of patients. At discharge, 192 (48.2 %) patients had PSCI according to the MMSE score, and 324 (81.2 %) subjects had PSCI according to the MoCA. The severity of neurologic, functional, and cognitive impairment was higher in patients who were admitted in the hyperacute (0–24 hours), acute (1–7 days), and early subacute (8–90 days) stroke phase; however, at discharge the median scores of neurological deficit, functional state, and PSCI significantly ($p < 0.05$) decreased. In all CS phases, both MMSE and MoCA scores were significantly ($p < 0.0001$) lower in ICH compared with ICS and in cardioembolic compared with lacunar ICS subtype. Both MMSE and the MoCA assessments showed that the PSCI rate upon admission was significantly ($p < 0.001$) higher than at discharge from the CSU. **Conclusions.** CSU patients are characterized by a high rate of PSCI upon admission at all stroke phases. A significantly lower rate of PSCI at discharge compared with baseline may indicate a positive effect of CSU treatment on cognitive recovery after CS.

Keywords: cerebral stroke; post-stroke cognitive impairment; Mini-Mental State Examination; Montreal Cognitive Assessment; stroke phase; comprehensive stroke unit

UDC 616-006.484.03

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.983>

Dipak Chaulagain, Volodymyr Smolanka, Andriy Smolanka, Taras Havryliv, Abdalrahman Nassar, Mujahed Ayasi

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

A monocenter retrospective study of the surgical outcomes of adult pilocytic astrocytoma. A small case series and review of the literature

Abstract. Background. The peak age for the development of pilocytic astrocytomas (PA), a type of benign cerebellar tumor, is between the ages of 10 and 20. The tumor known as adult pilocytic astrocytoma is extremely rare. Consequently, very little is understood about the characteristics of these tumors. **Materials and methods.** We retrospectively reviewed the records of patients older than 18 years with pathologically proven pilocytic astrocytoma who had surgery to remove the tumor between January 2010 and January 2020 and were followed until January 2022. **Results.** Although 32 cases were initially recognized as PA, we only ended up including 4 patients (2 male and 2 female) with adult pilocytic astrocytoma, their mean age was 26.75 years. The mean age of male patients at diagnosis was 28 years, and there were no mortality or recurrences. The mean age of female patients at diagnosis was 25.5 years. One female was still living after the follow-up period ended. The cause of death of another female patient was unrelated to tumor. Women had a median follow-up of 36 months, and their mean overall survival was 42 months. **Conclusions.** Pilocytic astrocytoma in adults acts differently than in children. The extent of surgical resection and the location of the tumor were shown to influence the prognosis. When possible, total resection should be the primary treatment. Good survival rates and little recurrence are seen.

Keywords: astrocytoma; pilocytic astrocytoma; glioma; extent of resection

Introduction

According to the World Health Organization, pilocytic astrocytoma (PA) is a grade I tumor with a peak in the first two decades of life and no gender differences. The cerebellum is the typical site of PA development [1]. Adults, however, are extremely elusive [2]. Compact regions of bipolar astrocytes linked with Rosenthal fibers are found in PA, as well as protoplasmic astrocytes, microcysts, and eosinophilic granular masses [1].

The benign and slow-growing nature of PA means that patients have a relatively good prognosis. Surgery is the treatment of choice since it is curative in cases of a large complete resection. There is a wide range of reported survival rates

after surgery, from 86 to 100 % after five years; gross complete resection leads to better survival. The result may not be as optimistic as the prediction suggests due to a number of factors. Worse outcomes have been linked to incomplete resection and tumors in surgically inaccessible areas [3–5].

Even worse outcomes were seen in a recent study of PA in adulthood [2]. Few studies have focused on adult PA patients; therefore, it is unclear how age affects prognosis [2, 6, 7]. There have been examples in adults, although their clinical features remain unknown. According to the available data, this adult version is uncommon. During the last decade, we have recorded 4 cases of PA in adults.

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj neuroloģičeskij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Dipak Chaulagain, неврологічне відділення, Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, 88018, Україна; e-mail: neurodipak@gmail.com, контактний тел.: +38 (050)561 90 18

For correspondence: Dipak Chaulagain, Department of Neurosurgery, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Kapushanska st, 24, Uzhhorod, 88018, Ukraine; e-mail: neurodipak@gmail.com, phone +38 (050)561 90 18

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

The goal of this study was to examine the surgical outcomes of PA in adults and to identify potential influencing factors.

Materials and methods

Center of Neurosurgery and Neurology cared for 32 patients with PA between 2010 and 2020. We did not include 28 patients in our study because they were either under 18 years of age or had missing records. Four patients' medical histories were examined retrospectively. Two males and two females with mean age of 28 and 25.5 years, respectively, were included in our study. Data of these patients were taken for the final analysis because they met our inclusion criteria. We performed surgery in adults diagnosed with pilocytic astrocytoma (astrocytoma grade I as determined histopathologically). Until January 2022, their progress could be followed. Patient demographics, clinical history, radiographic findings, surgical peculiarities, tumor features, and pathology information were registered. There was a general consensus that all cases were related to neurological complaints. Preoperative magnetic resonance imaging (MRI) with and without gadolinium was performed in all patients meeting inclusion criteria. MRI scan was also performed within 72 hours after surgery in all cases. Based on preoperative (X) and postoperative volume (Y), the extent of resection (EOR) was calculated: $EOR = X - Y/X \times 100 \%$. After obtaining EOR again, we classified our data into: 1) more than 99 % as gross total resection; 2) 91–99 % as near total resection; 3) 70–90 % as subtotal resection; 4) less than 70 % as partial resection; 5) biopsy. Patients were followed for a median of 36 months after discharge, with a range of 2 to 144 months. As part of the follow-up for each patient, a series of MRI scans were taken.

Results

Four patients' records (2 male and 2 female) were finally included into our paper. The mean age of men at diagnosis was 28 years. By the end of follow-up, there was no male mortality or recurrence. The mean age of women at diagnosis was 25.5 years. By the end of follow-up period, one woman was alive. Mean overall survival in females was 42 months, one woman had no recurrence. According to Burkhard et al., while there is a minor preference for the supratentorial space in adults (55 %), the cerebellum is the most common site for tumors in children (67 %) [3]. The distribution of PA was as follows: cerebellum — 1 case, brainstem — 3 cases. Only data from resectable PA in adult patients were analyzed, based on preoperative imaging. Due to tumor location, a gross total resection was possible in one patient, and near total resection was achieved in one case. Partial resection was performed in 2 patients.

Outcomes and survival analysis

The duration of the follow-up was 2–144 months, with a median of 36 months. From a total of 4 adults diagnosed with PA, three were doing well after 42 months

on average and one died. One patient experienced a recurrence. We anticipate that the survival rate will reflect the positive prognosis of this tumor type, as demonstrated by previous follow-up studies.

Discussion

Pilocytic astrocytomas are slow-growing, benign tumors with well-defined borders, and they are most frequent in children and young adults. This is the primary cause of glioma in young people [1, 8]. The low-grade glioma known as pediatric astrocytoma affects children and young adults and is characterized by slow growth and well-defined borders. To date, it has been determined to be the most frequent glioma in children, making up as much as 25 % of all brain tumors removed in neurosurgical practice. However, pediatric astrocytoma is incredibly uncommon in adults, accounting for only 2.3 % of all brain tumors [2]. Unfortunately, very little is known about the features of PA in adults because of the paucity of research in this population. This ten-year retrospective study discusses the demographics and treatment outcomes of a cohort of adult patients with PA treated at the Clinical Center of Neurosurgery and Neurology.

For the first time, cases older than 30 years are being recognized. A tumor was detected by Rossi et al. [9] in the hypophysis of a man aged 40, and Kehler reported four cases in people aged 40 and up, albeit the details of these cases were not specified [10]. Of the 37 patients discussed by Lee et al. [11], only one was older than 20 years. Burkhard et al. recent series included 55 participants; 11 of them were 30 or older [3]. In our case, only 4 of our 32 patients with PA were 18 or older.

While PA can manifest anywhere along the neuraxis, it is most often found in midline structures such as cerebellum, optic chiasm, and brainstem. The cerebellum is the most prevalent origin of PA, as shown by one case discovered in our retrospective study of adult pilocytic astrocytoma, while 3 tumors were located in the brainstem. Patients presenting with PA have varying clinical manifestations depending on the size and site of the lesion. Our study found that most people with posterior fossa PA also had difficulties walking due to symptoms of increased intracranial pressure (such as headaches, vomiting, and impaired vision).

Multiple studies have shown that the location and extent to which a tumor was excised after surgery significantly impact one's prognosis. Univariate Cox proportional hazards regression analysis of 865 adult patients with PA from the USA National Cancer Institute (NCI) Surveillance, Epidemiology, and End Results Program database showed that gross total resection reduced the risk of death by a factor of 0.2 compared to subtotal resection or biopsy [12]. In a similar vein, Stüer et al. [2] found that individuals whose tumors were only partially removed had a fourfold higher recurrence rate than those whose tumors were removed completely. Total tumor removal is not only related with improved outcomes, but also curative, as shown

by our findings. For the patients in our study who underwent a total tumor removal, there were no recorded cases of recurrence or death. Optic chiasm and brainstem PA are associated with worse outcomes due to the increased difficulty of access and complete excision. Therefore, tumors in these areas tend to have poorer outcomes. One patient with brainstem PA had a recurrence of tumor, while another patient with brainstem PA passed away during follow-up.

Adult PA are so rare that very little is known about their behavior. Depending on whatever study you read, the prognosis for PA in adults can range from excellent to poor [2, 3, 8, 12]. This is due to conflicting data showing either greater survival rates or worse prognoses and a higher likelihood of tumor recurrence following surgical excision. The mortality rates of PA patients in the NCI database were significantly higher as they got older. Survival rates decreased dramatically with age, from 96.5 % at 5–19 years to 52.9 % at over 60 years of age [12].

Among 44 adult patients in a retrospective study, 5-year survival was 87 % and progression-free survival was 72 % [2]. On the other hand, Brown et al. found progression-free survival and overall survival rates of 95 % after 5 years in a prospective study comprising 20 patients [7].

Based on the data gathered, we can conclude that PA in adults is not completely benign; in fact, we found that 1/4 of our study population experienced a tumor recurrence and 1/4 died throughout the study period, with an overall survival rate of 42 months. The discrepancy between this study's findings and those of other investigations may be attributable, in part, to the small sample size of adult patients examined.

Conclusions

Adult pilocytic astrocytoma is an uncommon tumor with a clinical presentation similar to that of childhood/adolescence. The standard of care appears to be surgical resection. The outlook is good if total resection can be performed. To confirm these preliminary findings, more research is needed. Extent of resection and tumor site

were shown to be significant determinants of prognosis. Currently, we urge careful monitoring and follow-up for adult PA patients.

References

1. Burger P.C., Scheithauer B.W., Paulus W. et al. *Pilocytic Astrocytoma*. In: Kleihues P., Cavenee W.K., eds. *Pathology and genetics of tumours of the central nervous system*. Lyon: IARC Press, 2000. 45-51.
2. Stüer C., Vilz B., Majores M. et al. *Frequent recurrence and progression in pilocytic astrocytoma in adults*. *Cancer*. 2007. 110. 2799-808.
3. Burkhard C., Di Patre P.L., Schüler D. et al. *A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma*. *J. Neurosurg*. 2003. 98. 1170-4.
4. Forsyth P.A., Shaw E.G., Scheithauer B.W. et al. *Supratentorial pilocytic astrocytomas: a clinicopathologic, prognostic, and flow cytometric study of 51 patients*. *Cancer*. 1993. 72. 1335-42.
5. Kayama T., Tominaga T., Yoshimoto T. *Management of pilocytic astrocytoma*. *Neurosurg. Rev*. 1996. 19. 217-20.
6. Bell D., Chitnavis B.P., Al-Sarraj S. et al. *Pilocytic astrocytoma of the adult — clinical features, radiological features and management*. *Br. J. Neurosurg*. 2004. 18. 613-6.
7. Brown P.D., Buckner J.C., O'Fallon J.R. et al. *Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas: a prospective multicenter clinical trial*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2004. 58. 1153-60.
8. Pagni C.A., Giordana M.T., Cavanero S. *Benign recurrence of a pilocytic cerebellar astrocytoma 36 years after radical removal: case report*. *Neurosurgery*. 1991. 28. 606-9.
9. Rossie M.I., Bevan J.S., Esiri M.M. et al. *Pituicytoma (pilocytic astrocytoma)*. *Case report*. *J. Neurosurg*. 1987. 67. 768-72.
10. Kehler U., Arnold H., Müller H. *Long-term follow-up of infratentorial pilocytic astrocytomas*. *Neurosurg. Rev*. 1990. 13. 315-20.
11. Lee Y.Y., Van Tassel P., Bruner J.M., Moser R.P., Share J.C. *Juvenile pilocytic astrocytomas: CT and MR characteristics*. *AJR*. 1989. 152. 1263-70.
12. Johnson D.R., Brown P.D., Galanis E. et al. *Pilocytic astrocytoma survival in adults: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute*. *J. Neurooncol*. 2012. 108. 187-93.

Received 15.12.2022

Revised 22.12.2022

Accepted 26.12.2022 ■

Information about authors.

Dipak Chaulagain, MD, PhD, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: neurodipak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6428-8371>

Volodymyr Smolanka, MD, PhD, Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: vsmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7296-8297>

Andriy Smolanka, MD, PhD, Associate Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: asmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6582-9472>

Taras Havryliv, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: thavryliv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0271-8983>
Abdallahman Nassar, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: dr.abed.r.nassar@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6242-7745>

Mujahed Ayasi, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: 90ayasi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1839-8486>

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

Ethics approval and consent to participate. This study was approved by the Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Neurosurgery Department, Uzhhorod National University.

Information about funding. No funding was received for this research.

Authors' contributions. Dipak Chaulagain — concept and design, statistical analysis, first draft of the manuscript; V. Smolanka — study supervision; A. Smolanka — study supervision, critical revision of the first draft; T. Havryliv, Abdallahman Nassar, Mujahed Ayasi — critical revision of the first draft. All authors have revised and approved the submitted version.

Dipak Chaulagain, B. Смоланка, А. Смоланка, Т. Гаврилів, Abdalrahman Nassar, Mujahed Ayasi

Ужгородський обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології Ужгородського національного університету,
м. Ужгород, Україна

Моноцентрове ретроспективне дослідження результатів хірургічного лікування пілоцитарної астроцитомы в дорослих. Невелика серія випадків і огляд літератури

Резюме. *Актуальність.* Піковий вік розвитку пілоцитарної астроцитомы (ПА), різновиду доброякісної пухлини мозочка, припадає на вік від 10 до 20 років. Пухлина, відома як пілоцитарна астроцитома в дорослих, зустрічається надзвичайно рідко. Отже, дуже мало відомо про характеристики цих пухлин.

Матеріали та методи. Ми ретроспективно проаналізували дані пацієнтів віком від 18 років із патологічно підтвердженою пілоцитарною астроцитомою, які перенесли операцію з видалення пухлини між січнем 2010 року й січнем 2020 року та перебували під наглядом до січня 2022 року. *Результати.* Хоча спочатку 32 випадки були позначені як ПА, у дослідження включили лише 4 пацієнтів (2 чоловіки і 2 жінки) з пілоцитарною астроцитомою, яким у середньому було 26,75 року. Середній вік чоловіків на момент встановлення діагнозу дорівнював

28 рокам, смертності чи рецидивів у цій групі не зафіксовано. Середній вік пацієнок на момент встановлення діагнозу був 25 років. Після закінчення періоду спостереження одна жінка була живою. Причина смерті другої пацієнтки не пов'язана з пухлиною. Середній термін спостереження за жінками становив 36 місяців, а середня загальна виживаність — 42 місяці.

Висновки. Пілоцитарна астроцитома в дорослих розвивається інакше, ніж у дітей. Показано, що обсяг хірургічної резекції та розташування пухлини впливають на прогноз. Якщо можливо, тотальна резекція має бути основним типом лікування. Спостерігаються хороші показники виживаності та нечасті рецидиви.

Ключові слова: астроцитома; пілоцитарна астроцитома; гліома; обсяг резекції

УДК 616.8-02:616.995.42-071

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.984>

Малиш Т.Ю., Тріщинська М.А.

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

Вплив втоми на когнітивний статус та якість життя пацієнтів із Лайм-бореліозом

Резюме. *Актуальність* вивчення проблеми астеничних порушень визначається їхньою значною поширеністю серед пацієнтів із різноманітними хронічними патологіями та ймовірним впливом на перебіг захворювання, ефективність лікування та якість життя. **Метою** дослідження було проаналізувати залежність когнітивних розладів та якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом від рівня втоми. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 48 пацієнтів із Лайм-бореліозом, яким було проведено дослідження якості життя за короткою версією опитувальника здоров'я — 36 (SF-36), когнітивного статусу — за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) та Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA), втоми — за шкалою оцінки вираженості втоми (FSS). **Результати.** Згідно з результатами оцінки ступеня тяжкості астенії/вираженості втоми (FSS), поширеність астеничних порушень у пацієнтів із Лайм-бореліозом становить 45,8 %. Когнітивні порушення з оцінкою за MMSE < 28 балів були виявлені у 64,6 % пацієнтів, а за MoCA < 26 балів — у 56,2 %. Серед пацієнтів із проявами втоми помірного або тяжкого ступеня вираженості відмічалася більша частота осіб жіночої статі (СШ 5,43; 95% ДІ [1,29–22,94]), нейробореліозу (СШ 13,64; 95% ДІ [2,62–70,9]), пізньої стадії захворювання (СШ 9,23; 95% ДІ [2,46–34,58]), більш низька оцінка когнітивної функції за MMSE ($26,14 \pm 2,53$ проти $27,54 \pm 2,25$ бала, $p = 0,048$) та MoCA ($23,59 \pm 2,77$ проти $25,46 \pm 2,42$ бала, $p = 0,016$). Втома вірогідно знижує якість життя пацієнтів із Лайм-бореліозом, зокрема: фізичні функції ($p = 0,002$), рольове фізичне та емоційне функціонування ($p < 0,001$), оцінку болю ($p = 0,037$), життєздатність ($p < 0,001$), соціальне функціонування ($p = 0,048$). **Висновки.** Встановлено, що наявність астенії залежить від статі (жіноча), наявності клінічних проявів ураження нервової системи (нейробореліозу) та когнітивних розладів, а також пізньої стадії захворювання. Наявність втоми вірогідно знижує якість життя пацієнтів із Лайм-бореліозом.

Ключові слова: Лайм-бореліоз; якість життя; когнітивні порушення; втома

Вступ

Лайм-бореліоз (кліщовий бореліоз, хвороба Лайма) — інфекційне трансмісивне природно-вогнищеве захворювання, збудниками якого є патогенні для людини борелії (*B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. japonica*, *B. andersonii*, *B. lusitaniae*, *B. bissettii*, *B. spielmanii*, *B. californiensis*, *B. mayonii*, *B. miyamotoi*, *B. valaisiana* та ін.). Зараження людини найчастіше відбувається під час укусу іксодового кліща (*Ixodes scapularis* або *I. pacificus*), інфікованого бореліями. Лайм-бореліоз характеризується широким спектром клінічних проявів через ураження

різних органів і систем: шкіри, кістково-м'язової, нервової системи, рідше — міокарда та очей [1, 2].

Середній рівень захворюваності на хворобу Лайма у Західній Європі був оцінений як 56,3 на 100 000 населення (від 0,001 в Італії до 464 у Швеції) [3]. Офіційна реєстрація бореліозу в Україні ведеться з 2000 року [4]. Так, згідно з даними Центру громадського здоров'я України, протягом 2019 року було зареєстровано 4482 випадки Лайм-бореліозу серед українців. Існує думка, що неофіційно фактичні цифри захворюваності можуть бути набагато більшими, оскільки не всі заражені зна-

ють про укуси кліща, вчасно не звертаються до лікарів, хворобу не діагностують на ранніх стадіях, що призводить до накопичення в популяції пізніх хронічних форм захворювання [5].

На сьогодні одним із важливих симптомів більшості хронічних захворювань є астеничний синдром, який характеризується вираженою фізичною та психічною стомлюваністю, дратівливістю, лабільністю настрою, головним та м'язовим болем, сповільненістю мислення, порушенням сну. Астеничні порушення часто недооцінюються лікарями, хоча втома істотно знижує якість життя пацієнтів із будь-якою патологією. Існують дані, що Лайм-бореліоз пов'язаний із наявністю втоми вже на ранніх стадіях хвороби, особливо у нелікованих пацієнтів [6]. Однак повідомлення суперечливі щодо тривалості втоми [6, 7], її зв'язку з іншими проявами та симптомами Лайм-бореліозу та впливу на якість життя пацієнтів цієї категорії [8, 9].

Мета дослідження — проаналізувати залежність когнітивних розладів та якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом від рівня втоми.

Матеріали та методи

На базі Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» протягом 2014–2022 рр. було проведено проспективне когортне дослідження, у якому взяли участь 48 (33 жінки, 15 чоловіків) пацієнтів із верифікованим діагнозом Лайм-бореліозу. Усі учасники дослідження підписали добровільну інформовану згоду на участь у цьому дослідженні. Критеріями невключення в дослідження були: вік до 18 років; декомпенсована супутня соматична, онкологічна, психічна, неврологічна патологія; деменція різного генезу; неналежне заповнення анкети; відмова від участі в дослідженні.

Клінічне обстеження включених у дослідження пацієнтів та здорових респондентів містило стандартний неврологічний огляд із оцінкою когнітивного статусу за допомогою короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE) [10] та Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [11], а також втоми — за шкалою оцінки вираженості втоми (Fatigue Severity Scale, FSS) [12]. Крім цього, учасники дослідження самостійно заповнювали коротку версію опитувальника здоров'я — 36 (The 36-Item Short Form Health Survey, SF-36) [13].

Усім хворим на Лайм-бореліоз також була здійснена магнітно-резонансна томографія головного та спинного мозку. Лайм-бореліоз був верифікований двоетапним методом з дослідженням сироватки крові на антитіла IgM та IgG до борелій методами ІФА та імуноблотингу, а також ліквору на специфічні антитіла до борелій. Випадки хибнопозитивних результатів та мікст-інфекції були виключені. Усім пацієнтам із Лайм-бореліозом проводилася специфічна антибіотикотерапія згідно із сучасними клінічними настановами [14].

Статистична обробка отриманих даних виконувалася у статистичному пакеті SPSS 23 (SPSS Inc.) версії 21.0.0 для Windows. Кількісні параметри подані у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення) або Me [Q25–Q75] (медіана, інтерквартильний розмах (25-й та 75-й проценти)) залежно від виду розподілу, якісні дані — у вигляді частоти — n (%). Параметричні дані порівнювали за допомогою двобічного t -критерію Стьюдента для 2 незалежних вибірок, непараметричні — критерію Манна — Уїтні для 2 груп незалежних сукупностей. Для знаходження відмінностей частот розраховано співвідношення шансів (СШ) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Наявність кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками оцінювали параметричним методом за величиною коефіцієнта лінійної кореляції (r).

Результати

У дослідження були включені 48 (33 жінки, 15 чоловіків) хворих на Лайм-бореліоз віком від 23 до 77 років (у середньому $49,40 \pm 16,02$ року; медіана 48,0 року, міжквартильний інтервал 36,5–65,0 року). Тривалість захворювання становила від 1,5 місяця до 20 років (у середньому $3,02 \pm 3,72$ року; медіана 1,75 року, міжквартильний інтервал 1,0–4,75 року). Згідно з клініко-патогенетичною класифікацією Ю.В. Лобзіна (1996), 50 % включених у дослідження пацієнтів мали ранню стадію Лайм-бореліозу, 50 % — пізню. У досліджуваних пацієнтів із Лайм-бореліозом когнітивні порушення згідно з оцінкою за MMSE < 28 балів спостерігалися у 64,6 % пацієнтів, за MoCA < 26 балів — у 56,2 %.

Основні клініко-демографічні характеристики обстежених хворих на Лайм-бореліоз наведені в табл. 1.

З метою вивчення впливу втоми на когнітивний статус та якість життя хворих на Лайм-бореліоз ми провели порівняння двох груп пацієнтів, розділених за принципом наявності та відсутності помірного та важкого ступеня вираженості проявів втоми. Як видно з табл. 1, втому помірного або важкого ступеня вираженості з оцінкою за FSS 4,1 бала та більше мали 22 учасники дослідження, що становило 45,8 %. У цих пацієнтів середня оцінка за FSS становила $5,71 \pm 0,85$ проти $2,91 \pm 0,63$ бала ($p < 0,001$).

У групі пацієнтів із проявами втоми помірного або важкого ступеня вираженості відмічалася більша частота осіб жіночої статі (86,4 проти 53,8 %; СШ 5,43; 95% ДІ [1,29–22,94], $p = 0,015$), нейробореліозу (90,9 проти 42,3 %; СШ 13,64; 95% ДІ [2,62–70,9], $p < 0,001$), пізньої стадії захворювання (77,3 проти 26,9 %; СШ 9,23; 95% ДІ [2,46–34,58], $p = 0,001$), більш низька оцінка когнітивної функції за MMSE ($26,14 \pm 2,53$ проти $27,54 \pm 2,25$ бала, $p = 0,048$) та MoCA ($23,59 \pm 2,77$ проти $25,46 \pm 2,42$ бала, $p = 0,016$) (табл. 2).

Щодо показників якості життя нами були виявлені статистично значущі відмінності між аналізованими групами майже за всіма субшкалами опитувальника SF-36, а саме: PF ($40,45 \pm 22,67$ % у пацієнтів із проявами втоми помірного або важкого ступеня проти $60,38 \pm 20,1$ % в осіб без проявів або з легкими проявами втоми,

Таблиця 1. Деякі клініко-демографічні характеристики пацієнтів із Лайм-бореліозом

Показник	Хворі на Лайм-бореліоз (n = 48)	
	n (%)	Me [Q25–Q75]
Вік, роки	–	48,0 [36,5–65,0]
Жіноча стать	33 (68,8)	–
Тривалість захворювання, роки	–	1,75 [1,0–4,75]
Клінічні прояви захворювання:		
– нейробореліоз	20 (41,7)	–
– ураження серцево-судинної системи	7 (14,6)	–
– ураження очей	1 (2,1)	–
– Лайм-артрит	9 (18,7)	–
– нейробореліоз та ураження декількох систем	11 (22,9)	–
Стадія захворювання:		
– рання дисемінована (органна)	24 (50)	–
– пізня	24 (50)	–
MMSE, бали:		
– 29–30	17 (35,4)	26,89 ± 2,46
– < 28	31 (64,6)	
MoCA, бали:		
– 26 і більше	21 (43,8)	24,60 ± 2,73
– < 26	27 (56,2)	
FSS, бали:		
– 0–4	26 (54,2)	4,57 ± 1,54
– 4,1–4,9	3 (6,2)	
– 5 та більше	19 (39,6)	

Примітка: дані наведені як медіана (Me) та міжквартильний діапазон (Q25–Q75).

Таблиця 2. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів із Лайм-бореліозом залежно від вираженості проявів втоми

Показник	Пацієнти без проявів або з легкими проявами втоми (n = 26)		Пацієнти з проявами втоми помірного або тяжкого ступеня (n = 22)	
	M ± σ	n (%)	M ± σ	n (%)
Вік, роки	48,12 ± 16,21	–	50,91 ± 16,05	–
Стать:				
– чоловіча	–	12 (46,2)	–	3 (13,6)
– жіноча	–	14 (53,8)	–	19 (86,4)*
Тривалість захворювання, роки	2,27 ± 2,69	–	3,91 ± 4,56	–
Клінічні прояви захворювання:				
– нейробореліоз	–	11 (42,3)	–	20 (90,9)
– інші прояви	–	15 (57,7)	–	2 (9,1)*
Стадія захворювання:				
– рання	–	19 (73,1)	–	5 (22,7) 17
– пізня	–	7 (26,9)	–	(77,3)*
MMSE, бали	27,54 ± 2,25	–	26,14 ± 2,53*	–
MoCA, бали	25,46 ± 2,42	–	23,59 ± 2,77*	–
FSS, бали	2,91 ± 0,63	–	5,71 ± 0,85	–

Примітки: дані наведені як середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою пацієнтів без проявів або з легкими проявами втоми, p < 0,05.

Таблиця 3. Показники якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом залежно від вираженості проявів втоми

Показники якості життя	Пацієнти без проявів або з легкими проявами втоми (n = 26)	Пацієнти з проявами втоми помірного або тяжкого ступеня (n = 22)
	M ± σ	M ± σ
Фізичні функції (PF)	60,38 ± 20,10	40,45 ± 22,67*
Рольове фізичне функціонування (RP)	67,31 ± 26,24	32,95 ± 24,86*
Оцінка болю (BP)	52,08 ± 15,21	43,32 ± 12,67*
Загальне благополуччя (GH)	25,58 ± 9,42	21,14 ± 6,89
Життєздатність (VT)	39,04 ± 9,70	25,45 ± 13,08*
Соціальне функціонування (SF)	28,85 ± 13,12	21,02 ± 15,62*
Рольове емоційне функціонування (RE)	41,80 ± 27,88	12,12 ± 19,37*
Психічне здоров'я (MH)	32,92 ± 10,33	27,09 ± 14,18

Примітки: дані наведені як середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою пацієнтів без проявів або з легкими проявами втоми, $p < 0,05$.

$p = 0,002$), RP ($32,95 \pm 24,86$ % проти $67,31 \pm 26,24$ %, $p < 0,001$), BP ($43,32 \pm 12,67$ % проти $52,08 \pm 15,21$ %, $p = 0,037$), VT ($25,45 \pm 13,08$ % проти $39,04 \pm 9,7$ %, $p < 0,001$), SF ($21,02 \pm 15,62$ % проти $28,85 \pm 13,12$ %, $p = 0,048$), RE ($12,12 \pm 19,37$ % проти $41,8 \pm 27,88$ %, $p < 0,001$) (табл. 3).

Обговорення

За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, астеничні розлади за частотою посідають друге місце, поступаючи лише серцево-судинним захворюванням. Поширеність астенії в загальній популяції коливається від 7 до 45 % залежно від методів оцінювання [15] та є одним із симптомів більшості хронічних захворювань. Існують дані, що Лайм-бореліоз пов'язаний із наявністю втоми вже на ранніх стадіях хвороби, особливо у нелікованих пацієнтів [6].

Згідно з результатами нашого дослідження поширеність астеничних порушень у пацієнтів із Лайм-бореліозом становить 45,8 %. Це співвідноситься з даними інших дослідників, згідно з якими від 10 до 50 % пацієнтів із Лайм-бореліозом повідомляють про тривалу наявність втоми [16–18]. Кілька досліджень показали наявність постійних скарг та симптомів у таких пацієнтів, особливо за наявності нейробореліозу, навіть через роки після завершення лікування, при цьому пацієнти також демонструють наявність когнітивних розладів [17]. Нами встановлено, що наявність втоми помірного та тяжкого ступеня вираженості асоціюється з наявністю клінічних проявів нейробореліозу (СШ 13,64; 95% ДІ [2,62–70,9]) та більш низькими оцінками когнітивної функції ($p < 0,05$), хоча, згідно з даними літератури, достеменно

невідомо, чому астеничні та інші розлади зберігаються після завершення лікування [19]. Водночас існують дані, що затримка початку лікування пов'язана із залишковими клінічними проявами та скаргами, що зберігаються після лікування у пацієнтів із нейробореліозом [19]. За даними А.Н. Sigurdardottir та співавт. (2021), триваліша затримка лікування була пов'язана з більш високим рівнем втоми [16]. Отже, можна думати, що існує певний відсоток пацієнтів, у яких лікування було розпочато через місяці після зараження. Зокрема, існують дані про те, що в 16,7 % випадків збудник Лайм-бореліозу є причиною виникнення етіологічно не діагностованих неврологічних та 20,7 % — псевдоревматологічних захворювань [1]. Усе це певною мірою пояснює виявлену нами асоціацію втоми з пізніми стадіями захворювання (СШ 9,23; 95% ДІ [2,46–34,58]).

Хронічна втома може обмежувати виконання як соціальних, так і професійних обов'язків. Ось чому виявлений нами вплив втоми на якість життя пацієнтів із Лайм-бореліозом, а саме: зниження показника фізичного функціонування ($p = 0,002$), рольового фізичного та емоційного функціонування ($p < 0,001$), оцінки болю ($p = 0,037$), життєздатності ($p < 0,001$), соціального функціонування ($p = 0,048$), має акцентувати увагу лікарів на необхідності включати в огляд пацієнта оцінку астеничних порушень.

Висновки

1. Згідно з результатами оцінки ступеня тяжкості астенії/вираженості втоми (FSS), поширеність астеничних порушень у пацієнтів із Лайм-бореліозом становить 45,8 %. При цьому наявність астенії асоці-

юється зі статтю (жіноча), наявністю клінічних проявів ураження нервової системи (нейробореліозу) та когнітивних розладів, а також пізньою стадією захворювання.

2. Наявність втоми вірогідно знижує більшість складових якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом. Огляд цих хворих повинен включати оцінку астеничних порушень з метою їх ранньої діагностики та адекватної корекції для поліпшення якості життя цієї категорії пацієнтів.

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

Інформація про фінансування. Проведене дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на тему «Розробка методів профілактики та терапії станів, що зумовлені гіпоксією», номер держреєстрації 0121U100445.

Інформація про внесок кожного автора. Малиш Т.Ю. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Трищинська М.А. — концепція і дизайн дослідження.

Список літератури

1. Ключ В.Ю. Поліорганні ураження при хворобі Лайма. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2017. № 49(1). С. 86-93.
2. Шостакович-Корецька Л.Р., Будаєва І.В., Чергінєць А.В., Маврутенков В.В., Марченко Н.Е. Лайм-бореліоз: питання діагностики і терапії. *Актуальна інфектологія*. 2014. № 2(3). С. 34-38.
3. Sykes R.A., Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *J. Public Health Oxf. Engl.* 2017. 39(1). 74-81. doi: 10.1093/pubmed/fdw017.
4. Фурик О.О., Рябоконт О.В., Задирака Д.А. та ін. Клінічні особливості Лайм-бореліозу у Запорізькій області за період 2015–2019 рр. *Актуальна інфектологія*. 2021. № 9(1). С. 89.
5. Ілляш Т.І. Діагностичні проблеми нейробореліозу. *Український неврологічний журнал*. 2018. № 2. С. 5-10.
6. Wormser G.P., Sudhinda P., Lopez E., et al. Fatigue in patients with erythema migrans. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2016. 86(3). 322-326. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.026.
7. Thortveit E.T., Lorentzen Å.R., Ljøstad U., Mygland Å. Somatic symptoms and fatigue in a Norwegian population with high exposure to ticks. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2019. 10(1). 156-161. doi: 10.1016/j.tbbdis.2018.09.012.
8. Estévez-López F., Mudie K., Wang-Steverding X., et al. Systematic Review of the Epidemiological Burden of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Across Europe: Current Evidence and EUROMENE Research Recommendations for Epidemiology. *J. Clin. Med.* 2020. 9(5). 1557. doi: 10.3390/jcm9051557.
9. Pheby D.F.H., Araja D., Berkis U., et al. The Development of a Consistent Europe-Wide Approach to Investigating the Economic Impact of Myalgic Encephalomyelitis (ME/CFS): A Report from the European Network on ME/CFS (EUROMENE). *Healthc Basel Switz.* 2020. 8(2). 88. doi: 10.3390/healthcare8020088.
10. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975. 12(3). 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
11. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. 53(4). 695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
12. Jason L.A., Evans M., Brown M., et al. Fatigue Scales and Chronic Fatigue Syndrome: Issues of Sensitivity and Specificity. *Disabil. Stud. Q.* 2011. 31(1). 1375.
13. Ware J. The MOS 36-item short-form healthy survey (SF-36). *Medical Care.* 1992. 30(6). 473-483.
14. Lantos P.M., Rumbaugh J., Bockenstedt L.K., Falck-Ytter Y.T., Zemel L.S. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2021. 73(1). 1-9. doi: 10.1002/acr.24495.
15. Путилина М.В. Астенические расстройства в общемедицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни*. 2013. № 4. С. 26-33.
16. Sigurdardottir A.H., Knudtzen F.C., Nymark A., Bang M. Fatigue and cognitive impairment in neuroborreliosis patients posttreatment—A neuropsychological retrospective cohort study. *Brain Behav.* 2022. 12(9). 2719. doi: 10.1002/brb3.2719.
17. Eikeland R., Ljøstad U., Mygland Å., Herlofson K., Løhau-gen G. European neuroborreliosis: Neuropsychological findings 30 months post-treatment. *European Journal of Neurology*. 2012. 19(3). 480-487. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03563.x.
18. Straub R.K., Powers C.M. Chronic Fatigue Syndrome: A Case Report Highlighting Diagnosing and Treatment Challenges and the Possibility of Jarisch-Herxheimer Reactions If High Infectious Loads Are Present. *Healthcare (Basel)*. 2021. 19(11). 1537. doi: 10.3390/healthcare9111537.
19. Knudtzen F.C., Andersen N.S., Jensen T.G., Skarphédinsson S. Characteristics and clinical outcome of Lyme neuroborreliosis in a high endemic area, 1995–2014: A retrospective cohort study in Denmark. *Clinical Infectious Diseases*. 2017. 65(9). 1489-1495. doi: 10.1093/cid/cix568.

Отримано/Received 05.12.2022

Рецензовано/Revised 19.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 23.12.2022 ■

Information about the authors

Tetiana Yu. Malysh, post-graduate student of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.tatiana.malish@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6930-6521>

Marina A. Trishchynska, MD, Dr Sci, professor of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

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

Information about funding. The conducted study is a fragment of the planned research project of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Shupyk National Healthcare University of Ukraine on the topic "Development of methods for the prevention and therapy of conditions caused by hypoxia", state registration number 0121U100445.

Authors' contribution. T.Yu. Malysh — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text; M.A. Trishchynska — research concept and design.

T.Yu. Malysh, M.A. Trishchynska

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The effect of fatigue on the cognitive status and quality of life of patients with Lyme borreliosis

Abstract. Background. The relevance of the issue of asthenic disorders is determined by their high prevalence among patients with various chronic pathologies and probable impact on the disease course, treatment effectiveness and quality of life. The purpose of the study was to analyze the dependence of cognitive impairment and quality of life of patients with Lyme borreliosis on the level of fatigue. **Materials and methods.** The study involved 48 patients with Lyme borreliosis. The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36) was used to study the quality of life of patients. Cognitive function was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and the impact of fatigue was evaluated using the Fatigue Severity Scale (FSS). **Results.** According to the results of assessing asthenia/fatigue severity (FSS), the prevalence of asthenic disorders in patients with Lyme borreliosis was 45.8 %. Cognitive impairment with the MMSE score of < 28 was found in 64.6 % of patients, and with the MoCA score of < 26 points in 56.2 % of cases. Manifestations

of moderate or severe fatigue were more common among women (odds ratio (OR) 5.43; 95% confidence interval (CI) [1.29–22.94]), patients with neuroborreliosis (OR 13.64; 95% CI [2.62–70.9]), late stage of the disease (OR 9.23; 95% CI [2.46–34.58]), and those with a lower MMSE (26.14 ± 2.53 vs. 27.54 ± 2.25 points, $p = 0.048$) and MoCA score (23.59 ± 2.77 vs. 25.46 ± 2.42 points, $p = 0.016$). Fatigue significantly reduces the quality of life of patients with Lyme borreliosis, in particular: physical functioning ($p = 0.002$), role physical and emotional functioning ($p < 0.001$), bodily pain ($p = 0.037$), vitality ($p < 0.001$), social functioning ($p = 0.048$).

Conclusions. It was found that occurrence of asthenia depends on the gender (female), the presence of clinical manifestations of a damage to the nervous system (neuroborreliosis) and cognitive impairment, as well as the late stage of the disease. Fatigue significantly reduces the quality of life of patients with Lyme borreliosis.

Keywords: Lyme borreliosis; quality of life; cognitive disorders; fatigue

УДК 616.831-005.1/.4-036.8-02-06:616.98:578.834

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.985>

Маршутпа В.В.

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

Клініко-неврологічні та нейропсихологічні характеристики цереброваскулярної патології у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, порівняно з групою контролю

Резюме. Актуальність. Наприкінці 2019 року новий коронавірус був ідентифікований як причина серії випадків пневмонії у місті Ухань, провінція Хубей, Китай. COVID-19 часто починається з симптомів ураження органів дихання, проте в подальшому у пацієнтів можуть з'явитися інші тяжкі ускладнення. Було встановлено, що майже у 40 % хворих на COVID-19 спостерігаються ураження центральної та периферичної нервової системи. Вважають, що системи охорони здоров'я в усьому світі вже найближчими роками можуть зазнати впливу осіб із депресією, посттравматичними стресовими розладами, тривогою, інсомнією, психозами, когнітивними порушеннями. Саме тому вкрай необхідне проведення клінічних досліджень, що фіксуватимуть гострий початок неврологічних симптомів, результати детальних неврологічних обстежень, темпи прогресування та довгострокові наслідки розладів з боку нервової системи у хворих на COVID-19. **Мета дослідження:** удосконалення діагностики цереброваскулярної патології (ЦВП) у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, шляхом вивчення клініко-неврологічних та нейропсихологічних показників. **Завдання:** дослідити клініко-неврологічні характеристики та їх кореляційні зв'язки, що визначають перебіг ЦВП у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. **Матеріали та методи.** Проаналізовано ЦВП у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Предметом дослідження були клінічні, нейропсихологічні показники пацієнтів із ЦВП, інфікованих SARS-CoV-2. Застосовані такі методи: збір скарг та анамнезу; фізикальне обстеження; психометричні — шкала тривоги Бека (BAI), шкала депресії Гамільтона (HDRS), шкала оцінки рівня втоми (FAS); нейропсихологічні — коротка шкала оцінки психічного стану (MMSE), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCa), шкала «Батарей лобної дисфункції» (FAB); клінічні — неврологічний статус; ПЛР-тест на виявлення РНК вірусу COVID-19; статистичні. **Результати.** Визначили, що у пацієнтів після перенесеної SARS-CoV-2 виявляється зниження когнітивних функцій за шкалами MMSE і MoCa порівняно із групою контролю, проте за шкалою FAB показники варіюють у межах норми в обох групах; рівень тривоги у пацієнтів обох груп значно перевищував гранично допустимі межі з деяким переважанням показників у групі контролю; показники шкали депресії Гамільтона продемонстрували наявність депресивного розладу у пацієнтів обох груп; кореляційний аналіз в основній групі свідчить про прямі та зворотні кореляційні зв'язки між показниками тестів для оцінки когнітивних доменів і показниками психометричних методів, сильний зворотний кореляційний зв'язок існує між показниками зорово-конструктивних виконавчих навичок і показниками рівня втоми та тривоги.

Ключові слова: SARS-CoV-2; цереброваскулярна патологія; BAI; HDRS; FAS; MMSE; MoCa; FAB; зорово-конструктивні/виконавчі функції

Вступ

Наприкінці 2019 року новий коронавірус був ідентифікований як причина серії випадків пневмонії у місті Ухань, провінція Хубей, Китай. Через швидке зростання захворюваності у лютому 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила офіційну назву — коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19). 11 березня 2020 року ВООЗ визнала COVID-19 пандемією [1]. Вірус, який викликає COVID-19, називається коронавірусом-2, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2) [2].

COVID-19 часто починається з симптомів ураження органів дихання, проте в подальшому у пацієнтів можуть з'явитися інші тяжкі ускладнення. Невід'ємною складовою і гострого, і пізнього періодів розвитку COVID-19 є неврологічні розлади. Вперше вони були описані 2020 року китайськими фахівцями — Л. Мао та співавторами. Було встановлено, що майже у 40 % хворих на COVID-19 спостерігаються ураження центральної та периферичної нервової системи [3].

З'ясовано, що вірус SARS-CoV-2 досягає центральних мозкових структур через нюхову цибулину й далі поширюється трансневральним або гемато-генним шляхом [4]. Основними складовими механізми ураження нервової системи (а також інших органів і систем організму) при COVID-19 є: «цитокіновий шторм», гіпоксемія, підвищене згортання крові та порушення функції ендотелію, нейротропність та нейровірулентність, накопичення внутрішньоклітинного феритину, приєднання бактеріальної інфекції, сепсис, а також одночасний вплив всіх зазначених факторів [5].

Нейрони у великій кількості містять ангіотензинперетворювальний фермент 2 (АПФ2), тому SARS-CoV-2 здатен проникати в них і порушувати внутрішньоклітинні процеси, зокрема вироблення енергії в мітохондріях та конформацію білків [6]. SARS-CoV-2 може залишатися всередині деяких нейронів, не завдаючи їм значної шкоди [7]. Теоретично можна вважати, що конформації й агрегації білків у нейронах, що вижили й відновилися після хвороби, можуть призвести до дегенерації мозку впродовж наступних десятиліть.

Неврологічні ускладнення при COVID-19 часто зустрічаються у госпіталізованих пацієнтів [8]. Понад 80 % з них можуть мати неврологічні симптоми на певному етапі перебігу захворювання [9]. Когнітивні симптоми були визнані типовими під час пандемії, набираючи більшого значення у 2021 році, коли розпочалися численні скарги пацієнтів. Рано чи пізно ці зміни впливають на функціональну самостійність, працездатність та якість життя, тому діагностика таких симптомів є надзвичайно важливою.

Вважають, що системи охорони здоров'я в усьому світі вже найближчими роками можуть зазнати напливу осіб із депресією, посттравматичними стресовими розладами, тривогою, інсомнією, психозами, когнітивними порушеннями [10].

Як і під час епідемій SARS-CoV-1 та MERS, не всім пацієнтам з інфекцією SARS-CoV-2 після виписки з лікарні вдасться відновити повноцінне нейрокогнітивне та емоційне функціонування — на тому рівні, що був до хвороби. Саме тому вкрай необхідне проведення клінічних досліджень, що фіксуватимуть гострий початок неврологічних симптомів, результати детальних неврологічних обстежень, темпи прогресування та довгострокові наслідки розладів з боку нервової системи у хворих на COVID-19. Оскільки деякі пацієнти з COVID-19 можуть звертатися по допомогу лише з неврологічними симптомами, не маючи типових симптомів гострої інфекції дихальних шляхів, слід враховувати небезпеку інфікування оточуючих та медперсоналу внаслідок нерозпізаного випадку COVID-19.

Вважаємо, що COVID-19 вже сьогодні слід додати до алгоритму диференційної діагностики у неврологічній практиці.

Мета цієї роботи — дослідити особливості когнітивної та нейропсихологічної функцій у пацієнтів, які піддалися впливу вірусу SARS-CoV-2, і порівняти отримані результати з даними пацієнтів, що не хворіли на SARS-CoV-2.

Матеріали та методи

Проведено клініко-неврологічне обстеження за фрагментом наукового дослідження «Клініко-лабораторні, морфологічні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2». Обстежено 101 особу віком від 52 до 66 років, з яких 71 пацієнт, інфікований SARS-CoV-2, становив основну групу, а контрольну групу здорових добровольців — 30 осіб. Цереброваскулярні патології (ЦВП) (транзиторна ішемічна атака (ТІА), гіпертонічна хвороба (ГХ) з частими кризами, ішемічний інсульт з мінімальним неврологічним дефіцитом (парез у кінцівках до 4 балів)) основної групи підтверджено ретроспективним аналізом медичної картки амбулаторного хворого, SARS-CoV-2 встановлений при госпіталізації на основі ПЛР-тесту на виявлення РНК вірусу COVID-19.

Для оцінки когнітивних функцій пацієнтів використовували коротку шкалу оцінки психічного стану, Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій, шкалу «Батарея лобної дисфункції». За даними MMSE оцінка була такою: 30–28 балів — відсутність порушення когнітивних функцій, 27–24 бали — легкий когнітивний розлад, 23–20 — деменція легкого ступеня вираженості, 19–11 — деменція помірного ступеня вираженості, нижче ніж 10 — тяжка деменція. За даними MoCA 26 балів і вище вважалося нормою. Результати FAB оцінювалися за принципом: вище ніж 12 балів — норма.

Для оцінки нейропсихологічного стану використовувалися психометричні методи: шкала тривоги Бека, шкала депресії Гамільтона, шкала оцінки рівня втоми. За даними BAI 0–5 балів вважалося нормою, 6–8 балів — легким рівнем тривоги, 9–18 балів — середнім

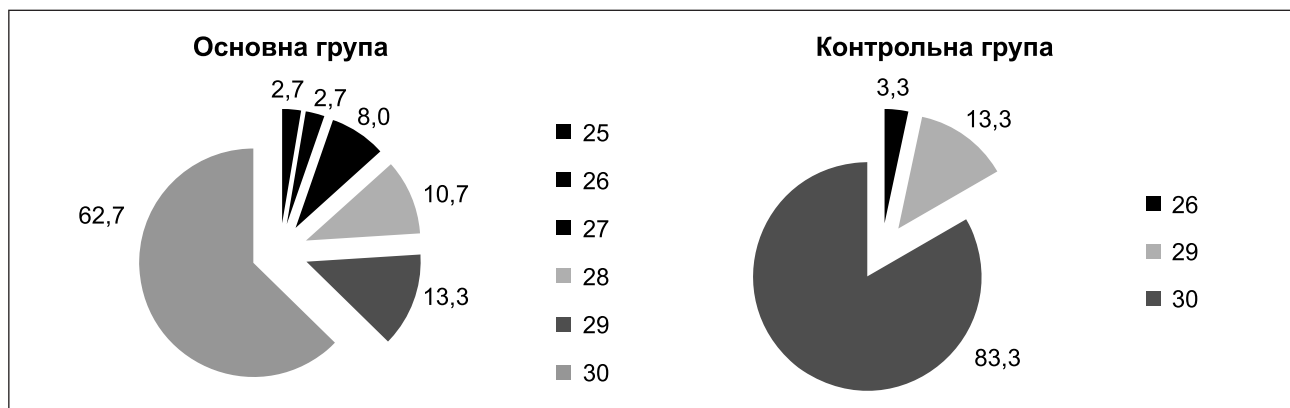


Рисунок 1. Характеристика розподілу балів у пацієнтів основної та контрольної груп при аналізі MMSE (чорним марковано відсоткові показники пацієнтів, які підлягали критерію «нижче від норми»)

рівним тривоги, більше ніж 19 балів — високим рівнем тривоги. За HDRS: рівень 0–7 балів відповідав нормі, 8–13 балів — легкому депресивному розладу, 14–18 балів — депресивному розладу середнього ступеня тяжкості, 19–22 бали — депресивному розладу важкого ступеня, більше 23 балів — депресивному розладу вкрай високого ступеня тяжкості. Загальний показник FAS < 22 свідчив про відсутність втоми, показник ≥ 22 — про її наявність, ≥ 35 — про виражену стомлюваність.

Статистична обробка результатів виконана за допомогою програми Excel із визначенням мінімального, максимального значень показників, моди, медіани, середнього відхилення, критерію Манна — Уїтні, хі-квадрата Пірсона, із застосуванням непараметричної кореляції.

Результати та обговорення

Після проведення нейропсихологічного тесту за шкалою MMSE у 13,3 % пацієнтів основної групи був виявлений легкий когнітивний розлад, 8 % пацієнтів показали результат 27 балів, і по 2,7 % — 26 і 25 балів, Me 30,00 [Q₁ 29,00; Q₃ 30,00], тоді як у контрольній групі такий показник становив 3,3 % з показником 26 балів, Me 30,00 [Q₁ 30,00; Q₃ 30,00] (рис. 1).

За результатами MoCa в основній групі 17,4 % пацієнтів підпали під критерій нижче від норми, набравши відповідну кількість балів: 25 балів — 4,0 %, 24 бали — 6,0 %, 23 бали — 4,7 %, 22 бали — 2,0 %, 21 бал — 0,7 %, Me 27,00 [Q₁ 26,00; Q₃ 28,00]; у контрольній групі тільки 6,7 % пацієнтів набрали 25 балів, що було нижче від норми, Me 28,00 [Q₁ 27,00; Q₃ 30,00] (рис. 2).

При аналізі окремих блоків тесту MoCa нами було виявлено, що показники «Зорово-конструктивні/виконавчі функції» та «Відкладене повторення» становлять клінічну і діагностичну значимість, саме тому їх ми вирішили винести в окремий аналіз та провести кореляцію з іншими тестами.

При аналізі блока «Зорово-конструктивні/виконавчі функції» були отримані такі результати: 5 балів — 53,3 %, 4 бали — 32,7 %, 3 бали — 14,0 % пацієнтів основної групи, Me 5,00 [Q₁ 4,00; Q₃ 5,00]; у контрольній групі відповідне дослідження дало такі результати: 5 балів — 15,5 %, 4 бали — 36,7 %, 3 бали — 13,3 % пацієнтів, Me 4,50 [Q₁ 4,00; Q₃ 5,00] (рис. 3).

При аналізі даних блока «Відкладене повторення» у пацієнтів основної групи були отримані такі результати: 5 слів змогли відтворити 32,7 %, 4 слова — 42,7 %, 3 слова — 16,7 %, 2 слова — 7,3 %, 1 слово — 0,7 %, Me 4,00 [Q₁ 3,75; Q₃ 5,00]; у контрольній групі: 5 слів — 76,7 %,

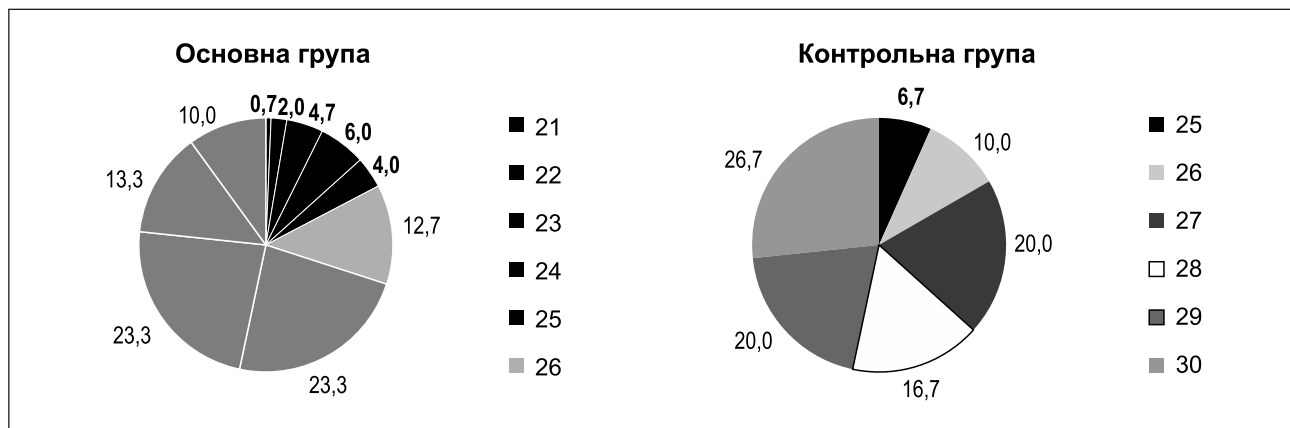


Рисунок 2. Характеристика розподілу балів у пацієнтів основної та контрольної груп при аналізі MoCa (чорним марковано відсоткові показники пацієнтів, які підлягали критерію «нижче від норми»)

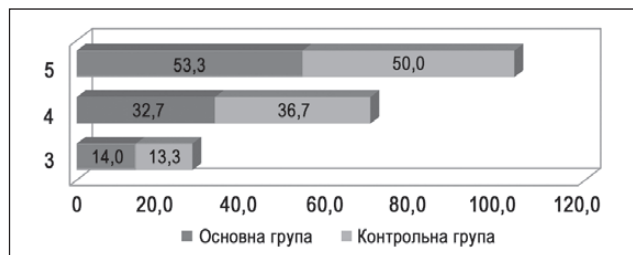


Рисунок 3. Порівняльна характеристика розподілу набраних балів у пацієнтів основної та контрольної груп при аналізі блока «Зорово-конструктивні/виконавчі функції» тесту МоСа

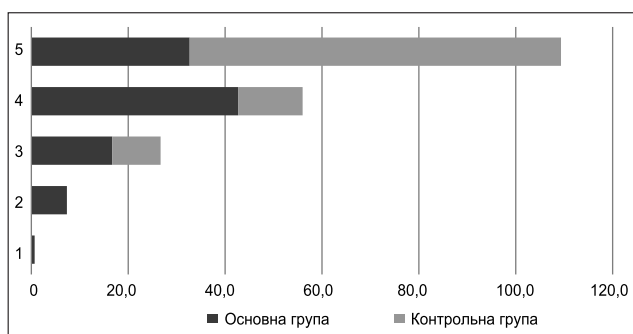


Рисунок 4. Порівняльна характеристика розподілу набраних балів у пацієнтів основної та контрольної груп при аналізі блока «Відкладене повторення» тесту МоСа



Рисунок 5. Характеристика розподілу балів у пацієнтів основної та контрольної груп при аналізі FAS. Показник вище ніж 22 бали вказує на втому різного ступеня

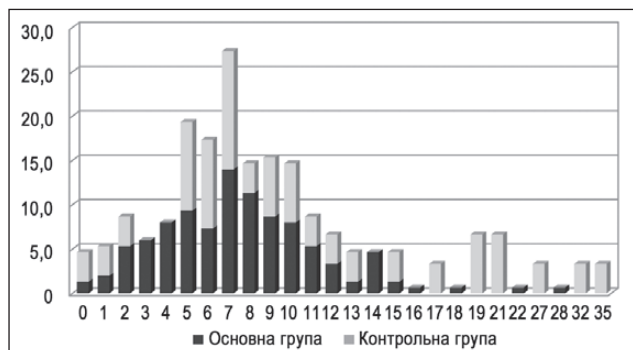


Рисунок 6. Характеристика розподілу балів у пацієнтів основної і контрольної груп при аналізі шкали тривоги Бека. 6 і більше балів вказують на тривогу різного ступеня

4 слова — 13,3 %, 3 слова — 10 % пацієнтів, Ме 5,00 [Q₁ 4,75; Q₃ 5,00] (рис. 4).

За отриманими результатами шкали «Батарея лобної дисфункції» у пацієнтів основної групи було виявлено показник більше ніж 12 балів у всіх випадках. Результати FAB контрольної групи також у повному обсязі відповідали нормі.

Окремого аналізу потребують результати нейропсихологічних тестів. Показники шкали рівня втоми у пацієнтів основної групи підпали під критерій «нижче від норми» у 19,3 %, 36,6 % — у контрольній групі. В основній групі 8,0 % пацієнтів набрали 22 бали, 3,3 % — 23 бали, 1,3 % — 24 бали, 2,7 % — 25 балів, 0,7 % — 26 балів, по 1,3 % — 27 і 26 балів, 0,7 % — 30 балів, що було максимальним показником у цій групі, Ме 18,00 [Q₁ 15,00; Q₃ 21,00]. У контрольній групі по 6,7 % набрали 22, 26, 29 балів, по 3,3 % набрали 23, 24, 25, 28, 32 бали, Ме 20,00 [Q₁ 15,75; Q₃ 24,25] (рис. 5).

Особливу увагу привертають результати шкали тривоги Бека. При аналізі основної групи було встановлено, що у 31,9 % показник відповідав нормі, у 32,6 % — легкий рівень тривоги, у 34 % — середній рівень тривоги, у 1,4 % — високий рівень тривоги, Ме 7,00 [Q₁ 5,00; Q₃ 10,00]. У контрольній групі лише у 19,9 % пацієнтів показник відповідав нормі, у 26,6 % — легкий рівень тривоги, у 29,9 % — середній рівень тривоги, у 23,3 % — високий рівень тривоги, Ме 9,00 [Q₁ 6,00; Q₃ 17,50] (рис. 6).

За даними шкали депресії Гамільтона у 74 % пацієнтів основної групи показник відповідав нормі, у 23,9 % пацієнтів — легкий депресивний розлад, в 1,4 % — депресивний розлад середнього ступеня тяжкості, у 0,7 % — депресивний розлад важкого ступеня, Ме 5,00 [Q₁ 3,00; Q₃ 8,00]. Максимальний показник становив 21 бал. У контрольній групі 66,8 % пацієнтів вклалися у норму, 26,7 % — легкий депресивний розлад, 6,6 % — депресивний розлад середнього ступеня тяжкості, Ме 5,50 [Q₁ 3,00; Q₃ 10,25] (рис. 7).

Нами проведено кореляційний аналіз між показниками когнітивних і нейропсихологічних функцій у пацієнтів обох груп (табл. 1, 2).

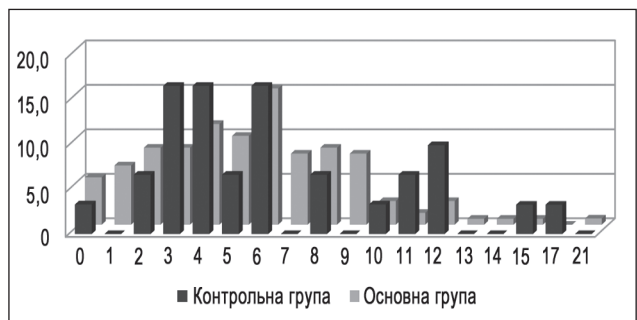


Рисунок 7. Характеристика розподілу балів у пацієнтів основної та контрольної груп при аналізі шкали депресії Гамільтона. Показник 8 і більше балів вказує на наявність депресивного розладу

Таблиця 1. Кореляційний аналіз між показниками когнітивних і нейропсихологічних функцій у пацієнтів основної групи (коефіцієнти кореляції)

	MoCa	MMSE	FAB	FAS	Тривога	Депресія	Відкл. повторення	З-к/в
MoCa	1,000	0,648**	0,648**	-0,458**	-0,354**	-0,439**	0,713**	0,643**
MMSE	0,648**	1,000	0,501**	-0,352**	-0,323**	-0,439**	0,534**	0,502**
FAB	0,648**	0,501**	1,000	-0,355**	-0,270**	-0,403**	0,487**	0,361**
FAS	-0,458**	-0,352**	-0,355**	1,000	0,401**	0,510**	-0,387**	-0,192*
Тривога	-0,354**	-0,323**	-0,270**	0,401**	1,000	0,682**	-0,289**	-0,183*
Депресія	-0,439**	-0,439**	-0,403**	0,510**	0,682**	1,000	-0,305**	-0,241**
Відкл. повторення	0,713**	0,534**	0,487**	-0,387**	-0,289**	-0,305**	1,000	0,292**
З-к/в	0,643**	0,502**	0,361**	-0,192*	-0,183*	-0,241**	0,292**	1,000

Примітки: * — кореляція значима на рівні 0,01 (двостороння), ** — кореляція значима на рівні 0,05 (двостороння).

Таблиця 2. Кореляційний аналіз між показниками когнітивних і нейропсихологічних функцій у пацієнтів контрольної групи (коефіцієнти кореляції)

	MoCa	MMSE	FAB	FAS	Тривога	Депресія	Відкл. повторення	З-к/в
MoCa	1,000	0,660**	0,809**	-0,099	-0,208	-0,386*	0,674**	0,621**
MMSE	0,660**	1,000	0,417*	0,015	-0,159	-0,206	0,847**	0,266
FAB	0,809**	0,417*	1,000	-0,001	-0,429*	-0,333	0,544**	0,316
FAS	-0,099	0,015	-0,001	1,000	0,367*	0,601**	0,208	-0,300
Тривога	-0,208	-0,159	-0,429*	0,367*	1,000	0,524**	-0,159	-0,021
Депресія	-0,386*	-0,206	-0,333	0,601**	0,524**	1,000	-0,030	-0,269
Відкл. повторення	0,674**	0,847**	0,544**	0,208	-0,159	-0,030	1,000	0,204
З-к/в	0,621**	0,266	0,316	-0,300	-0,021	-0,269	0,204	1,000

Примітки: * — кореляція значима на рівні 0,01 (двостороння), ** — кореляція значима на рівні 0,05 (двостороння).

ВИСНОВКИ

1. При дослідженні результатів проведених тестів в обох групах ми визначили, що у пацієнтів після перенесеної SARS-CoV-2 виявляється зниження когнітивних функцій за шкалами MMSE і MoCa порівняно із групою контролю, проте за шкалою FAB показники варіюють у межах норми в обох групах.

2. Аналізуючи результати проведених нейропсихологічних тестів в обох групах, можна стверджувати наступне:

— середні показники рівня втоми у пацієнтів обох груп не перевищували 35 % з деяким переважанням вираженості у пацієнтів контрольної групи порівняно з основною;

— рівень тривоги у пацієнтів обох груп значно перевищував гранично допустимі межі та підпадав під усі критерії легкого, середнього та високого ступенів з деяким переважанням показників у групі контролю;

— показники шкали депресії Гамільтона продемонстрували наявність депресивного розладу у менш ніж 35 % пацієнтів обох груп з незначним переважанням у

групі контролю, з варіацією від легкого до важкого депресивного розладу.

3. Проведений кореляційний аналіз в основній групі пацієнтів свідчить про прямі та зворотні кореляційні зв'язки між показниками тестів для оцінки когнітивних доменів і показниками психометричних методів. Сильний зворотний кореляційний зв'язок існує між показниками зорово-конструктивних/виконавчих навичок і показниками рівня втоми та тривоги.

4. У пацієнтів контрольної групи простежується чіткий прямий кореляційний зв'язок між показниками короткої шкали оцінки психічного стану та шкали «Батарея лобної дисфункції», між показниками шкали тривоги та втоми, а також зворотний кореляційний зв'язок між показниками шкали «Батарея лобної дисфункції» та шкали тривоги Бека, Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій і шкали депресії Гамільтона.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Wahba L., Jain N., Fire A.Z. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
4. Liu J.M., Tan B.H., Wu S. et al. Evidence of central nervous system infection and neuroinvasive routes, as well as neurological involvement, in the lethality of SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol*. 2021. DOI: 10.1002/jmv.26570.
5. Bratosiewicz-Wąsik J., Wąsik T.J. Does virus-receptor interplay influence human coronavirus infection outcome? *Med. Sci. Monit*. 2020. DOI: 10.12659/MSM.928572.
6. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
7. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. DOI: 10.1126/science.abd2985.
8. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.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.
9. Wnuk M., Sawczyńska K., Kęsek T. et al. Neurological symptoms in hospitalised patients with COVID-19 and the irassociation with in-hospital mortality. *Neurol. Neurochir. Pol*. 2021. DOI: 10.5603/PJNNS.a2021.0039.
10. Callard F., Perego E. How and why patients made LongCovid. *Soc. Sci. Med*. 2021. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.

Отримано/Received 04. 12. 2022

Рецензовано/Revised 19. 12. 2022

Прийнято до друку/Accepted 23. 12. 2022 ■

Information about author

V.V. Marштупа, PhD student, Department of neurology 1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docvita2016@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4713-0841>**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.V. Marштупа

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Clinical, neurological and neuropsychological characteristics of cerebrovascular pathology in patients infected with SARS-CoV-2 compared to the control group

Abstract. Background. In late 2019, a novel coronavirus was identified as the cause of a series of pneumonia cases in Wuhan, Hubei Province, China. Coronavirus disease (COVID-19) often begins with respiratory symptoms, but patients may develop other serious complications later. It was found that almost 40 % of patients with COVID-19 have damage to the central and peripheral nervous system. It is believed that health care systems around the world may be overloaded with an influx of people with depression, post-traumatic stress disorders, anxiety, insomnia, psychoses, and cognitive disorders in the coming years. That is why conducting clinical studies that will record the acute onset of neurological symptoms, the results of detailed neurological examinations, the rates of progression and the long-term consequences of nervous system disorders in patients with COVID-19 is urgently needed. The purpose was to improve the diagnosis of cerebrovascular diseases (CVD) in patients infected with severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by studying clinical, neurological and neuropsychological indicators, to investigate the clinical and neurological characteristics and their correlations that determine the course of CVD in these people. **Materials and methods.** We studied CVD in patients infected with SARS-CoV-2. Subject of study: clinical, neuropsychological indicators of patients with CVD infected with SARS-CoV-2. Research methods: collection of complaints and

medical history; physical examination; psychometric — Beck Anxiety Inventory, Hamilton Depression Rating Scale, Fatigue Assessment Scale; neuropsychological — Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, Frontal Assessment Battery; clinical — the neurological status; RNA PCR test for SARS-CoV-2; statistical ones. **Results.** It was found that patients after SARS-CoV-2 had a cognitive decline according to the Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment compared to the control group, but according to the Frontal Assessment Battery, the indicators vary within the normal range in both groups; the level of anxiety both groups significantly exceeded the maximum permissible limits with some predominance of indicators in the control group; scores on the Hamilton Depression Rating Scale demonstrated the presence of a depressive disorder both groups; correlation analysis in the main group shows direct and inverse correlations between the indicators of tests for the assessment of cognitive domains and data of psychometric methods, there is a strong inverse correlation between visual spatial/executive functions and indicators of the level of fatigue and anxiety.

Keywords: SARS-CoV-2; cerebrovascular disease; Beck Anxiety Inventory; Hamilton Depression Rating Scale; Fatigue Assessment Scale; Mini-Mental State Examination; Montreal Cognitive Assessment; Frontal Assessment Battery; visual spatial/executive skills functions



«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.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Мама
заговорить?

Бабуся
підє
на качелі?



Дізнайтесь більше
про ефективне
лікування

КСАВРОН

едаравон 30 мг



**ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ
ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА**

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



УДК 616.12-005.4-06:616.89-008.45

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.986>

Московко С.П.

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

Едаравон: доведена ефективність і безпека, міжнародне визнання в лікуванні гострого ішемічного інсульту

Резюме. Гостре порушення мозкового кровообігу продовжує залишатися однією з актуальних проблем неврології, що обумовлено його значною поширеністю, смертністю й інвалідизацією населення внаслідок цієї патології. Відомо, що патогенез гострого ішемічного інсульту складається з ішемічного каскаду реакцій у мозку, який призводить до збільшення продукції вільних радикалів, що чинять пряму пошкоджуючу дію на клітинні мембрани й органели (мітохондрії, комплекс Гольджі, ядро тощо), а також формує вторинні ефекти за рахунок ураження ендотелію капілярів — збільшення проникності судинної стінки, зростання тканинного набряку й поглиблення ішемії. Едаравон — блокатор ішемічного каскаду, який завдяки пасивній дифузії проникає через клітинні мембрани й активно видаляє пероксильні радикали за допомогою механізму донорства електронів, сприяє зниженню інтенсивності перекисного окиснення ліпідів і пригнічує пошкодження клітин ендотелію судин. Ефективність і безпека едаравону в лікуванні гострого ішемічного інсульту доведена в багатьох клінічних дослідженнях і кокранівському огляді. На сьогодні едаравон — це стандарт лікування гострого порушення мозкового кровообігу в Японії. У жовтні 2022 року в «Міжнародному журналі інсульту», офіційному виданні Всесвітньої організації боротьби з інсультом (World Stroke Organization), були опубліковані оновлені японські настанови з лікування гострого ішемічного інсульту з рекомендацією щодо призначення едаравону (рівень доказовості В).

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу; вільні радикали; едаравон

Гостре порушення мозкового кровообігу є другою за поширеністю причиною смерті після ішемічної хвороби серця і основною причиною інвалідності у світі. Згідно з офіційною статистикою, в Україні щороку стається близько 100 тисяч інсультів, більше третини з них виникає в людей працездатного віку, 30–40 % хворих на інсульти помирають упродовж перших 30 днів і до 50 % — упродовж одного року від початку захворювання, 20–40 % хворих, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги, і лише близько 10 % повертаються до повноцінного життя [1, 2].

В умовах воєнного часу ця невтішна статистика продовжує погіршуватися. Незважаючи на значну міграцію населення (до 25 %), неможливість підрахунку кількості інсультів на окупованій території, відмічається зростан-

ня гострих ішемічних інсультів, у тому числі в осіб молодого віку. У зв'язку з цим розробка нових ефективних препаратів для лікування цієї патології є надзвичайно важливим медичним завданням [3–5].

Поява нового препарату, молекули в такій чутливій сфері, як лікування гострого ішемічного інсульту, зустрічається загалом спеціалістів з певною часткою недовіри й настороженістю. Концепція ревазуляризації (тромболізис і механічна тромбекстракція) за останні майже 20 років набула такого широкого визнання завдяки очевидності механізму дії та зростаючій доказовій базі — не тільки у клінічних випробуваннях, але й у реальній практиці, що всі поточні зусилля з реорганізації системи допомоги при інсульті спрямовані на боротьбу з часом: пришвидшити, наскільки це можливо, момент

початку надання допомоги й максимально використати шанс пацієнта на збереження речовини мозку, хоча б її частки, у цих критичних умовах.

Цьому сприяє динамічний розвиток технологій нейровізуалізації, зростання оснащення лікарняних закладів сучасним обладнанням для ендovasкулярного втручання, підвищення досвідченості персоналу на всіх етапах надання допомоги тощо. Але при цьому трохи відсувається на другий план і реальна статистика, і більш ранні світоглядні досягнення, які, власне, і привели до розвитку концепції реваасуляризації.

У кращих клініках розвинених країн світу частота застосування тромболітичної терапії сягнула 30 % у пацієнтів з ішемічним інсультом (в Україні ми в цілому подолали 5% межу, а в окремих центрах активність стабільно сягає 15 %). Мета, сформульована Європейською ініціативою з інсульту (План дій до 2030 року в Європі), — досягти 15 % тромболітичної терапії та 5 % тромбекстракцій серед усіх пацієнтів з ішемічним інсультом. Вражаючі цифри глобально для Європи, але вони, на жаль, не означають, що всі, кому застосовані ці революційні заходи, отримують очевидну користь у вигляді радикального зменшення симптомів захворювання, збереження життя й працездатності чи хоча б здатності до самообслуговування й незалежності.

Тільки 30 % пацієнтів отримують повну реканалізацію внаслідок процедури тромболізу (17), а близько 30 % пацієнтів з оклюзією великих судин не досягають успішної реперфузії після процедури ендovasкулярної тромбектомії [18]. До того ж від 14 до 34 % популяції пацієнтів з первинним досягненням реканалізації при тромболізіс отримують реоклюзію судини [19]!

А інші пацієнти, які через різні обставини не потрапили в терапевтичне вікно для виконання тромболізу чи механічної тромбекстракції або в яких застосування цих заходів не дало бажаного результату — реваасуляризації? Сучасна стратегія, знову ж таки, на превеликий жаль, застигла на постулаті організації найкращого догляду і ранньої, активної та тривалої реабілітації. Безумовно, це статистично виправдовує себе зростанням на кілька відсотків (у межах 5–10 %) числа пацієнтів, які за оцінками функціонального наслідку інсульту на 90-й день попадають у діапазон 0–2 бали за модифікованою шкалою Ренкіна (стають незалежними від сторонньої допомоги) чи навіть 3 бали (потребують мінімальної допомоги в повсякденному існуванні). І це справедливо вважається досягненням у такій складній сфері, як мозкова судинна катастрофа. Як бачимо, успіх вимірюється досягненнями в декілька відсотків (5–10 %), і слід звернути увагу на інші можливості, що можуть додати частку позитивного результату в кінцеві сприятливі оцінки функціонального стану постраждалих осіб.

Як згадувалось, ері реваасуляризації відкрила дорогу концепція ішемічної пенумбри — тимчасового «переживання» мозковою тканиною кисневого ішемічного голодування. Її дослідження привело до розкриття каскаду процесів, які послідовно розгортаються навколо нейроваскулярної одиниці (структурно-функціональної одиниці нервової системи, яка включає нейрон,

переважно астроцитарну, і ділянку, що живить їх, — вони працюють у симбіозі). На жаль, пошкоджуючий каскад не обмежується тільки кількогодінним стресом власне ішемії — глутаматною ексайтотоксичністю, кальцієвим інфлюксом у клітину і лізисом її органел, а триває далі за сценарієм хоч і адаптивним, але в силу масштабу — пошкоджуючим: утворення активних кисневих радикалів, активація ферментів, пошкодження ендотелію судин, збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра, набряк і, зрештою, нейрогенне запалення (години чи тижні). Ці процеси добре вивчені, і запобіганню, їх перериванню присвячені дослідницькі зусилля останніх десятиліть, хоч і з мінімальним позитивним результатом.

Причини такої низької ефективності так званої цитопротекторної терапії (ідеться вже про захист усіх складових нейросудинної одиниці як структурного і функціонального цілого) полягають насамперед у низькій проникності ззовні препаратів з потенціальною захисною та репаративною властивістю в ішемізовану зону: там різко знижений кровотік і швидко розвиваються набрякові процеси, що утруднює доступ до елементів одиниці й дифузію крізь мембрани.

На сьогодні тільки одна молекула продемонструвала здатність працювати у вказаних умовах. Вона достатньо мала й доволі легко проникає вглиб мозкової тканини у вогнищі ураження, пасивно дифундує, не потребує додаткових енерговитрат на процес. Розроблена наприкінці 90-х років у Японії, молекула пройшла всі стадії клінічного випробування як МСІ-186 і у 2001 році під назвою «едаравон» увійшла в клінічну практику лікування ішемічного інсульту в Японії [6]. Двадцять років тривають спостереження й клінічні дослідження препарату, і у 2009 році методика лікування ним увійшла в національні стандарти терапії ішемічного інсульту в Японії (а згодом — у такі ж керівництва в Китаї, Південній Кореї, Тайвані та інших країнах південно-східного регіону) [рівень доказовості V], сягаючи 87–92 % випадків використання в загалу хворих.

Цікаво, що в останньому перегляді національного клінічного керівництва з менеджменту ішемічного інсульту Японії едаравон зберіг свою позицію [B] і згадується поряд з актилізе [A] (щоправда, доза останнього рекомендується 0,6 мг/кг замість стандартної у світі 0,9 мг/кг — особливість, що базується на відповідних національних доказових дослідженнях). Лише два фармацевтичних середники згадуються в керівництві! Але важливим є те, що вперше в провідному міжнародному інсультному журналі — International Journal of Stroke — у жовтні 2022 року був опублікований скорочений варіант японських настанов. Дотепер світ досить прохолодно ставився до практики східних країн, їх поглядів і використовуваної методології. Ця публікація демонструє визнання досягнень японської медицини у лікуванні інсульту та рівень функціональної результативності [7].

Японія — розвинена країна із суворою регуляторною системою і з найнижчим показником смертності — 33,6 на 100 000 населення, вона посідає аж 157-ме місце в рейтингу смертності від інсульту [7]. Стандарти

лікування пацієнтів з ішемічним інсультом практично не відрізняються від найкращих практик у світі, і, можливо, саме широке застосування едаравону в гострому періоді робить суттєвий внесок у такі вражаючі результати.

Механізм дії едаравону, хоча і не до кінця з'ясований, полягає головним чином у зменшенні кількості активних перекисних (пероксильних) радикалів, що утворюються в зоні ішемії мозку, як всередині клітин, так і назовні від них, у міжклітинному просторі. Ця реакція, як і багато інших у ішемічному каскаді, має компенсаторний, фізіологічний характер — спроба забезпечити енергоутворення (АТФ) для функціонування мембранних насосів клітин в умовах кисневого голодування. Але її надмірний, лавиноподібний і неконтрольований характер перетворює процес у патологічний, руйнівний. Прибирання (скавенджинг) перекисних радикалів відбувається за рахунок донації їм едаравоном вільного електрону, завдяки чому нейтралізуються шкідливі речовини. Найбільш злоякісним продуктом, який різко збільшує концентрацію в ішемізованому мозку, є пероксинітрит (ONOO^-), що утворюється завдяки підвищеній активності NO-синтез (нейрональної (nNOS) та індукційної (iNOS)), у той час як корисна й необхідна ендотеліальна NO-синтезаза (eNOS), що забезпечує розширення капілярів і збільшує таким чином приплив крові до компонентів нероудинної одиниці, пригнічується [8, 9].

Едаравон пригнічує активність nNOS та iNOS, блокує активність пероксинітриту і водночас збільшує активність ендотеліальної NO-синтезази, підвищуючи вміст NO. Такий унікальний механізм дії, разом із пригніченням функції NMDA-рецепторних кальцієвих каналів (прямо чи опосередковано — ще не до кінця встановлено) і блокадою викиду прозапальних цитокінів, призводить до зменшення цитотоксичного інфлюксу кальцію до клітин (нейронів, глії), захисту ендотелію і зменшення проникності гематоенцефалічного бар'єра. А це, у свою чергу, клінічно проявляється зменшенням інтенсивності набряку в ураженій зоні та за її межами [8, 9].

Отже, діючи на ключові патогенетичні ланки ішемічного каскаду, донатор вільних електронів розриває ланцюг чи сповільнює його хід, надаючи іншим компенсаторним механізмам мозку можливість розгорнути свою дію. Важливо, що ішемічний каскад у широкому розумінні не обмежується кількома першими годинами після початку мозкової катастрофи. Послідовна дія його вторинних механізмів пошкодження, включно з нейрозапаленням, розтягується на декілька тижнів, принаймні активно — щонайменше на два. Едаравон (Ксаврон®) опосередковано блокує нейрозапалення і сприяє активності репаративних процесів, прискорюючи відновлення. Зрозуміло, чому методологія використання препарату в гострому періоді інсульту передбачає курс щонайменше 10–14 днів (двічі на добу). У даному випадку рекомендована тривалість введення дорівнює тривалості захисної дії на всі компоненти нейроваскулярної одиниці [8–10].

Теоретичні міркування, засновані на глибоких експериментальних доклінічних випробуваннях, знаходять підтвердження в результатах клінічних досліджень (реєстраційні дослідження 2–3-ї фази [11]) і величезному загалі свідчень щодо застосування препарату з позитивним ефектом у реальній клінічній практиці.

У згаданому [11] плацебо-контрольованому дослідженні 3-ї фази оцінка функціонального результату в пацієнтів з ішемічним інсультом проводилась на 90-й день за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS). Відзначили повну відсутність функціональних порушень у 27 з 125 хворих (21,6 %) у групі едаравону проти 12 з 125 (9,6 %) у хворих у групі плацебо. Ніякої статистично значущої відмінності в частоті виникнення несприятливих реакцій виявлено не було; при цьому кількість пацієнтів, у яких виникли несприятливі реакції, становила 9 з 125 і 14 з 125 у групах едаравону й плацебо відповідно.

У дослідженні PROTECT 4.5 було показано, що едаравон вірогідно знижує частоту внутрішньочеребральних крововиливів унаслідок тромболізу при його паралельному застосуванні з альтеплазою за умови призначення в перші 3 години у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом — з 4,80 до 1,77 % ($p < 0,0001$) [12].

У роботі M. Enomoto et al. [13] показано, що поєднання едаравону з ендovasкулярною реперфузійною терапією є перспективною стратегією щодо гострого ішемічного інсульту, оскільки забезпечує кращу функціональну незалежність на момент виписки зі стаціонару, а також зменшує внутрішньогоспітальну смертність і частоту внутрішньочерепних крововиливів. Це ретроспективне дослідження охопило понад 10 000 пацієнтів (Stroke, 2019) і показало вірогідно кращі наслідки поєднаної терапії порівняно з контролем (тільки ендovasкулярна реперфузія) з особливим акцентом на зменшенні симптоматичних крововиливів (1,4 % проти 2,7 %; $p = 0,025$) і госпітальної смертності (9,8 % проти 17,3 %; $p < 0,0001$).

Такий результат за масштабом корисного наслідку вже можна поставити в один ряд з надбаннями, що за останні десятиліття увійшли в інсультну допомогу взагалі: створенням інсультних блоків і центрів, упровадженням тромболітичної терапії, застосуванням ендovasкулярної реперфузії.

Терапевтичний ефект едаравону при ішемічному інфаркті тяжкого ступеня в каротидному басейні був продемонстрований у дослідженні K. Toyoda et al. [14]. Едаравон вводили протягом 14–30 днів пацієнтам з інсультом, який розвинувся внаслідок оклюзії внутрішньої сонної артерії, і базовими оцінками за NIHSS не менше за 15 балів.

Об'єм інфаркту, виміряний за допомогою комп'ютерної томографії, був нижче в групі, яка отримувала едаравон: 154 і 241 cm^3 на 2-й і 5–7-й день відповідно порівняно з 241 і 321 cm^3 у контрольній групі. Зміщення серединних структур головного мозку було меншою мірою виражено в групі, яка отримувала едаравон: 3,5 мм на 2-й і 8,2 мм на 5–7-й день порівняно з контрольною групою, у якій воно становило 7,7 і 11,5 мм відповідно. Число пацієнтів, які померли про-

тягом 14 днів після маніфестації захворювання, становило 6 (20 %) у групі, що отримувала едаравон, і 14 (45 %) у контрольній групі.

Автори дослідження дійшли висновку, що терапія едаравоном на ранньому етапі затримувала прогресування інфаркту і набряків у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом тяжкого ступеня в каротидному басейні і зменшувала смертність у гострій фазі захворювання.

У відкритому багатоцентровому національному дослідженні СТІКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном) взяли участь 570 пацієнтів, які в курсі лікування інсульту використовували генеричний препарат едаравону Ксаврон®, і 430 хворих, які отримували стандартну терапію [15]. Оцінка кінцевого результату й наслідків інсульту проводилась двічі — при виписці пацієнтів зі стаціонару і через 3 місяці від початку симптомів.

Дослідження показало, що у вірогідно меншій кількості пацієнтів, які отримували Ксаврон®, виникало погіршення стану свідомості й неврологічного дефіциту (на 3–5-й день захворювання), а тривалість такого погіршення була коротшою ($p < 0,001$). Хворі раніше стабілізувались у соматичному й неврологічному сенсі ($p < 0,001$), у них виникало менше соматичних ускладнень перебігу, а частота клінічно значущих геморагічних трансформацій була в понад два рази меншою (1,84 % проти 5,67 %; $p = 0,0012$).

Оцінка функціонального стану пацієнтів на 90-й день від початку захворювання за шкалою mRS також показала перевагу застосування додаткової терапії Ксавроном у діапазоні 0–1 бал (практичне одужання): 32,7 % у контролі і 42,4 % в основній групі ($p = 0,0018$). Більше того, такий самий результат досягнутий при аналізі діапазону 0–2 (одужання чи мінімальний дефіцит, що дозволяє повноцінно виконувати процедури самообслуговування, бути незалежним у повсякденному житті): 56,1 і 65,4 % відповідно ($p = 0,0029$).

Важливою особливістю цього дослідження, проведеного в умовах реальної клінічної практики, із залученням 50 центрів надання допомоги при інсульті та з незалежною статистичною оцінкою результатів було те, що отримані позитивні дані були приблизно в тих самих діапазонах, що у відповідних спостереженнях інших авторів. Це доводить не тільки об'єктивний, неупереджений характер проведеного вивчення клінічного впливу едаравону (Ксаврону®) на наслідки перенесеного інсульту, але й вимір цього впливу.

У кокранівський огляд були включені випробування, у яких оцінювалась ефективність і безпека призначення едаравону при гострому порушенні мозкового кровообігу порівняно зі стандартною терапією. Доза ін'єкцій едаравону становила 60 мг на добу, тривалість курсу лікування — 14 днів. У групі едаравону спостерігалось збільшення частки учасників зі значним неврологічним поліпшенням порівняно з контрольною групою, причому зі значною різницею — у 2 рази. Небажані явища не мали відмінностей між групою лікування й контрольною групою [16].

І наостанок. Кожен новий крок у розумінні процесів, що відбуваються під час гострого ураження

нервової системи, такого як інсульт, просуває нас до мети — адекватного надання допомоги, збільшення шансів пацієнта на збереження життя і функціональне відновлення. І якщо на цьому шляху з'являються нові можливості, як організаційні, так і фармакологічні, збільшення цього шансу, ми мусимо використовувати їх максимально. Відсоток підвищення шансів може здаватись не радикальним, не революційним, але нехтувати такою можливістю неможливо.

Історія входження едаравону в стратегію лікування гострого ішемічного інсульту і результати його використання демонструють можливість запобігати зловідомому перебігу процесу, ускладненням, збільшити частку пацієнтів із сприятливими наслідками й більш високим рівнем збереження функціонування.

Лікарні, які вводять у свої стандарти допомоги едаравон (Ксаврон®), уже відчули позитивний вплив нової стратегії (хоча препарат ще не включений до національного переліку засобів державних закупівель). Сподіваємось, що це питання часу і відповідального ставлення державних структур до оцінки кінцевих результатів лікування гострих станів, збереження функціональних спроможностей пацієнтів і життєвих горизонтів тих, хто доглядає за ними.

Навіть невелике просування до кращого результату заслуговує на увагу, тим більше що воно достатньо обґрунтоване з наукової точки зору й практичного досвіду.

Висновки

— Едаравон — блокатор ішемічного каскаду, який завдяки пасивній дифузії проникає через клітинні мембрани й активно видаляє пероксильні радикали за допомогою механізму донорства електронів, сприяє зниженню інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, збільшує продукцію ендотеліального NO, блокує активацію нейрональної та індукційної синтази оксиду азоту, опосередковано блокує продукцію медіаторів запалення і зменшує пошкодження клітин ендотелію.

— Висока клінічна ефективність і безпека едаравону при гострому ішемічному інсульті доведені в кокранівському огляді, а також у великій кількості рандомізованих мультицентрових досліджень, підтверджуються результатами повсякденної клінічної практики як у світі, так і в Україні.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Хобзей Н.К., Мищенко Т.С., Голик В.А., Ипатов А.В. *Эпидемиология инсульта, клинические и экспертные аспекты в Украине. Судинні захворювання головного мозку. 2010. № 4. С. 2-6.*
2. Галушко О.А. *Особенности возникновения та перебігу електrolітних порушень в гострий період інсульту у хворих на цукровий діабет. Медицина неотложных состояний. 2017. № 1(80). С. 87-92.*
3. Feuerstein G.Z., Chavez J. *Translational Medicine for Stroke Drug Discovery: The Pharmaceutical Industry Perspective. Stroke. 2009. 40. S121-S125.*

4. Ginsberg M.D. Current Status of Neuroprotection for Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2009. 40. S111-S114.
5. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008. 55(3). 363-389.
6. Японський досвід лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Гість редакції — професор Yukito Shinohara. https://www.uf.ua/wp-content/uploads/2020/01/Intervyu-z-SHinogaroу-MNJ_-8_110_2019.pdf.
7. Miyamoto S., Ogasawara K., Kuroda S., Itabashi R., Toyoda K. et al. Japan Stroke Society Guideline 2021 for the Treatment of Stroke. *International Journal of Stroke*. 2022. 17(9). 1039-1041.
8. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M., Yamamoto Y. Насколько эффективен эдаравон при лечении острого ишемического инсульта и бокового амиотрофического склероза? *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018. № 6(100). С. 46-58.
9. В Україні анонсовано появу нового препарату Ксаврон (edaravon) для лікування гострого ішемічного інсульту і бічного амиотрофічного склерозу. *Аптека*. 2018. № 31(1152). С. 2.
10. Pérez-González A., Galano A. OH radical scavenging activity of Edaravone: mechanism and kinetics. *J. Phys. Chem.* 2011. 115. 1306-1314.
11. The Edaravone Acute Brain Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction: randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc. Dis.* 2003. 15. 222-229.
12. Yamaguchi T., Awano H., Matsuda H., Tanahashi T. Edaravone with and without .6 Mg/Kg Alteplase within 4.5 Hours after Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study (PROTECT4.5). *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2017. 1-10.
13. Enomoto M., Endo A., Yatsushige H., Fushimi K., Otomo Y. Clinical Effects of Early Edaravone Use in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Endovascular Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2019. 50(3). 652-658.
14. Toyoda K., Fujii K., Kamouchi M. et al. Free radical scavenger, edaravone, in stroke with internal carotid artery occlusion. *J. Neurol. Sci.* 2004. 221. 11-17.
15. Остаточна оцінка результатів дослідження СТИКс (Супутня Терapia Інсульту Ксавроном). <https://xavron.com.ua/publications/ostatochna-ocinka-rezultativ-doslidzhennya-stiks-suputnya-terapiya-insultu-ksavronom>.
16. Feng S., Yang Q., Liu M., Li W., Yuan W., Zhang S., Wu B., Li J. Кохранівська база даних систематичних оглядів. Едаравон для лікування гострого ішемічного інсульту. <https://www.uf.ua/anesteziolog-ta-medycyna-nevidkladnyh-staniv/kohranivska-baza-danyh-sytematychnyh-oglyadiv-edaravon-dlya-likuvannya-gostrogo-ishemichnogo-insultu>.
17. Alexandrov A.V., Grotta J.C. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002. 59(6). 862-867. Doi: 10.1212/WNL.59.6.862.
18. Goyal M., Menton B.R., van Zwam W.H. et al. HERMES collaborators Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomized trials. *Lancet*. 2016. 387(10029). 1723-1731. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
19. Saqqar M., Molina C.A., Salam A. et al. CLOTBUST Investigators. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study. *Stroke*. 2007. 38(1). 69-74. Doi: 10.1161/01.STR.0000251800.01964.f6.

Отримано/Received 21.11.2022

Рецензовано/Revised 03.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 16.12.2022 ■

S.P. Moskovko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Edaravone: proven efficacy and safety, international recognition in the treatment of acute ischemic stroke

Abstract. Acute cerebrovascular accident continues to be one of the urgent problems of neurology due to the significant prevalence, mortality and disability of the population as a result of this pathology. It is known that the pathogenesis of an acute ischemic stroke consists of an ischemic cascade of brain reactions, which leads to an increase in the production of free radicals that have a direct damaging effect on cell membranes and organelles (mitochondria, Golgi apparatus, nucleus, etc.), and also causes secondary effects due to damage to the endothelium of capillaries — an increase in the vascular permeability, growth of tissue edema and deepening of ischemia. Edaravone is an ischemic cascade blocker, which, thanks to passive diffusion, penetrates through cell membranes and actively removes peroxyl

radicals using the mechanism of electron donation, helps to reduce the intensity of lipid peroxidation and inhibits damage to vascular endothelial cells. The effectiveness and safety of edaravone in the treatment of acute ischemic stroke has been proven in many clinical trials and a Cochrane review. Today, edaravone is the standard treatment for acute cerebrovascular accident in Japan. In October 2022, in the International Journal of Stroke, the official publication of the World Stroke Organization, updated Japanese guidelines for the treatment of acute ischemic stroke were published recommending edaravone administration (level of evidence grade B).

Keywords: acute cerebrovascular accident; free radicals; edaravone

UDC 616-006.484.04

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.987>

Dipak Chaulagain, V. Smolanka, A. Smolanka, T. Havryliv
Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University,
Uzhhorod, Ukraine

Glioblastoma: a literature review

Abstract. Glioblastoma is the most aggressive type of brain tumor classified as type 4 astrocytoma according to 5th edition of the World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. It is a cancer that begins in the glial cells, which are the supporting cells of the brain. Glioblastoma is a rare type of brain tumor and accounts for about 15 % of all brain tumors. It is most commonly found in adults over the age of 50, and men are more likely to develop it than women. The symptoms of glioblastoma can vary depending on the location of the tumor in the brain. Common symptoms include headaches, nausea, vomiting, and changes in vision. Other symptoms can include seizures, changes in behavior or personality, and difficulty with speech or movement. The standard treatment for glioblastoma is a combination of surgery, radiation therapy, and chemotherapy. Surgery is usually the first step in treatment, with the goal of removing as much of the tumor as possible. Radiation therapy and chemotherapy are typically used to kill any remaining cancer cells. However, despite these treatments, the prognosis for glioblastoma is generally poor, with most patients surviving for less than two years after diagnosis. Overall, glioblastoma is a highly aggressive brain tumor with poor prognosis. The standard treatment is a combination of surgery, radiation therapy and chemotherapy. Recent research has focused on developing new treatments, such as targeted therapies and immunotherapies, which have shown promising results in clinical trials.

Keywords: glioblastoma; glioma; astrocytoma

Introduction

Glioblastoma (GBM) is an aggressive and fast-growing brain tumor that is classified as a grade 4 astrocytoma. Affected brain tissue usually does not spread to distant organs, although nearby brain tissue can be invaded. A GBM can develop from a lower-grade astrocytoma or develop *de novo*. Among adults, GBM usually affects the cerebral hemispheres, primarily the temporal and frontal lobes. In the event of untreated GBM, the patient can expect to die within 6 months or less, so expert neuro-oncological and neurosurgical care is essential to ensure overall survival (OS). There is no known specific age at which glioblastomas occur; however, older adults tend to be more prone to developing them. Headaches, nausea, vomiting, and seizures may become more severe when the condition worsens. Glioblastoma is a most difficult form of cancer to treat and often cannot be cured. Symptoms and signs of the disease may be reduced with treatments.

Incidence/epidemiology/distribution of glioblastoma

In general, glioblastoma constitutes 47.7 % of the cases of brain and central nervous system tumors. The incidence of glioblastoma is 3.21 per 100,000 people. It is more common in men than in women, and the median age of diagnosis is 64 years. In the first year after diagnosis, the survival is low at 40 %, and then drops to 17 % in the second year. Prior cancer therapy, reduced susceptibility to allergies, and weakened immunity are all associated with glioblastoma risk. Glioblastoma is greatly influenced by a number of hereditary cancer syndromes, including Li-Fraumeni syndrome and Lynch syndrome. Glioblastoma has an incidence of 5 per 100,000 per year. GBM has an incidence of less than 10 people per 100,000 worldwide, but with a poor prognosis and a survival rate of only 14–15 months after diagnosis, it is a medical problem (Iacob and Dinca, 2009; Thakkar et al., 2014). While it can show up at any age, but

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj neuroloģičeskij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Dipak Chaulagain, неврологічне відділення, Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, 88018, Україна; e-mail: neurodipak@gmail.com, контактний тел.: +38 (050)561 90 18

For correspondence: Dipak Chaulagain, Department of Neurosurgery, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Kapushanska st, 24, Uzhhorod, 88018, Ukraine; e-mail: neurodipak@gmail.com, phone +38 (050)561 90 18

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

is most common in people aged 55 to 60 (Ohgaki and Kleihues, 2005). A total of 50 % of all gliomas are found in this age group (Rock et al., 2014). According to Saltman (1990), malignant gliomas cause 2.5 % of deaths due to cancers in persons 15 to 34 years of age (Salcman, 1990). According to Ohgaki and Kleihues (2005) and Thakkar et al. (2014), the incidence of GBM is significantly higher in men than in women. There is a higher incidence of gliomas in the Western world than in less developed countries (Thakkar et al., 2014). This may be due to underreporting of gliomas cases, a lack of access to health care and differences in diagnostic practices (Fisher et al., 2007; Ohgaki, 2009) [1, 2]. According to Mansouri, Karamchandani and Das (2017), it is estimated that 5 % of secondary GBMs are related to clinical or imaging criteria (vs. 6–13 % based on isocitrate dehydrogenase (IDH) status) [3].

Symptoms/characteristics of GBM

A person's ideas, emotions, and behaviors are all controlled by the brain. It interprets information from their senses as well. Different parts of the brain govern various functions. Some of GBM symptoms are related to the location of the tumor. If it develops in a region that regulates arm motions, for example, the arm may become weak. If it develops in a part of the brain that governs speech, the person may have difficulty producing words. As the tumor grows, it takes up more and more space. This raises the pressure inside the skull. The increased pressure in the brain causes some of the symptoms of GBM. Depending on tumor location, patients may complain of recurring headaches, double vision, vomiting, loss of appetite, changes in mood and attitude, in thinking and learning capabilities, and the onset of new seizures.

Histopathology and molecular features of glioblastoma

Among malignant gliomas, GBM makes up 60–70 %. Based on its histopathological characteristics, it has been classified as a grade IV tumor, and it is the most prevalent and malignant tumor of the central nervous system, mostly affecting males.

Several investigations have revealed that GBMs can be histologically undergraded due to sampling errors of small tissue samples. Researchers wanted to see how much histological features in GBMs are affected by the quantity of live tissue on routine slides from biopsied and resected tumors. They looked at the presence or degree of 24 histopathological and two immune-histochemical characteristics, as well as the volume of tissue on hematoxylin-eosin slides, in 106 newly diagnosed GBM patients. For each example, the amount of live tissue was classified as “sparse”, “medium”, or “significant”. Tissue quantity was also examined for correlations with magnetic resonance imaging (MRI) volumetrics and surgery type. There was a significant association between tissue amount and about half of the assessed histological and immune-histochemical features (46 %) throughout the study. A smaller amount of tissue resulted in fewer or lesser significant features. Significant features of the study included small necrosis, palisades, microvascular proliferation, atypia,

mitotic count, and Ki-67/MIB-1 proliferative index. Since the amount of viable tissue on hematoxylin-eosin slides was limited, a substantial proportion of the assessed histological features might be underrepresented. It is important to consider sampling errors in diffuse astrocytic tumor grading because most of the grading features are dependent on tissue amount. Aspects of tissue collection also illuminate the importance of high-quality diagnostics and histology research, according to the findings of the authors.

Classification of glioblastoma according to molecular profiles

GBMs are considered to be *de novo* gliomas, characterized by a high propensity to invade brain tissue. GBMs have also been classified based on their molecular profiles. Specific clinical strategies should be developed based on the gene expression profiles that identify different clinically relevant GBM subtypes (pro-neural, neural, classical, and mesenchymal). As a result of recent findings, GBMs are now categorized based on their inability to identify the IDH gene mutational status. IDH wild type corresponds most frequently with primary or *de novo* GBM, IDH mutant corresponds with secondary GBM, and neither of the above are classified as not otherwise specified. The use of genetic markers in predicting outcomes or guiding disease management decisions has proven to be marginal in GBM, despite numerous genetic alterations being described. The molecular characterization of GBM could provide a more comprehensive understanding of the genomic landscape of GBM and provide more efficient techniques to analyze tumor cells and tissues rapidly and at high throughput. GBM is characterized by both an anaplastic and a highly heterogeneous morphology, despite its common clinical presentation and histology. GBM diagnosis requires the existence of microvascular proliferation and/or necrosis. An extensive clinicopathological assessment has been used to diagnose GBM, which has been an extremely valuable approach. GBM is characterized by areas of necrosis with surrounding pseudopalisades, along with microvascular hyperplasia. These features are thought to be involved in its rapid growth (Zhang et al., 2012) [4].

Radiological features of glioblastoma

The anatomic anomaly associated with GBM has been visualized using computed tomography and MRI. On computed tomography scans, the lesions are often hypointense in comparison to the adjacent brain matter, and the presence of moderate to severe edema causes mass effect and frequently leads to midline displacement. Because of their greater soft tissue contrast, MR images clearly reveal the intricacy and variety of GBMs. On T1-weighted imaging, the lesions are often hypointense, hyperintense on proton density weighted images, and hyperintense on T2-weighted images. The relatively recent heavily T2-weighted fast fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence, which removes signal from cerebrospinal fluid and reveals the lesion with a relatively high intensity compared to normal white matter, may allow for improved characterization of tumor heterogeneity (Nelson et al., 2003) [5].

The usual approach for evaluating glioblastoma is gadolinium-enhanced MRI, which often shows a large, heterogeneous mass in the cerebral hemisphere with necrosis, bleeding, and enhancement. In adults, metastasis and abscess are also possibilities for a single, heterogeneously enhancing intraaxial tumor with necrosis. Although metastatic illness can take many forms, the vast size of the lesion and absence of multiplicity in this case imply that it is a primary tumor. A brain abscess may also show distinct imaging findings. An abscess, for example, will not normally have an increased choline-creatine ratio on MR spectroscopy (Altman et al., 2007) [6].

Surgical treatment of glioblastoma

This is frequently the first-line therapy for glioblastoma. If the tumor can be removed without endangering the nervous system, the doctor may remove a portion of the skull and as much of the tumor as possible. If the tumor is in a location where key brain functions are performed, the doctor may only remove a tiny portion of the tumor (biopsy). The surgery purpose is to remove as many tumor cells as possible while also providing tissue for pathologists to examine. The findings of such investigation will decide future therapies as well as the overall prognosis. Your symptoms may improve if the tumor is removed.

The study of Brown et al. (2016) found that gross total resection (GTR) had lower mortality at one year (risk ratio (RR) 0.62; 95% confidence interval (CI) 0.56–0.69; $P < 0.001$; number required to treat (NNT) 9) and two years (RR 0.84; 95% CI 0.79–0.89; $P < 0.001$; NNT 17). The one-year risk of death for subtotal resection was considerably lower than for biopsy (RR 0.85; 95% CI 0.80–0.91; $P < 0.001$). At one year (RR 0.77; 95% CI 0.71–0.84; $P = 0.001$; NNT 21) and two years (RR 0.94; 95% CI 0.89–1.00; $P = 0.04$; NNT 593), any resection was associated with a lower risk of death. At six months (RR 0.72; 95% CI 0.48–1.09; $P = 0.12$; NNT 14) and one year (RR 0.66; 95% CI 0.43–0.99; $P = 0.001$; NNT 26), GTR reduced the chance of disease progression compared to subtotal resection [7].

Role of intraoperative neuromonitoring in the surgical resection of glioblastoma

When tumors are in prominent places, the risk of persistent neurological damage limits the possibility of GTR, worsening patients' quality of life. Clinicians may now pinpoint eloquent cortical and subcortical fibers using mapping techniques, and intraoperative neurophysiological monitoring (IONM) allows them to monitor the function of at-risk neurological structures during surgery. The authors have developed a number of factors that may provide us with a reliable and efficient method of monitoring those structures. The sensitivity, specificity, and safety of such approaches have all increased. Tumor excision using fluorescence is more effective, although there is a danger of chronic neurological impairments. IONM reduces this risk without jeopardizing the likelihood of a successful resection. If the language parts of the brain are not implicated, careful monitoring may allow physicians to avoid doing

surgery while the patient is awake. In case of high-grade gliomas, GTR is the most important prognostic indicator for patient survival. IONM and monitoring approaches improve the efficacy of GTR and are linked to lower incidence of surgery-related impairments.

The use of intraoperative neuromonitoring reduces the chance of paralysis and other complications during these life-saving surgical operations. Traditional methods of monitoring blood pressure, pulse, respiration, and blood gas content to assess patient health during surgery have a large margin for error, which can be reduced with intraoperative neuromonitoring with real-time feedback involving the brain, spinal cord, and peripheral nervous system. This protects against paralysis, muscular weakness, sensory impairments, and other complications.

For intraoperative neuromonitoring to be effective, a well-trained neuromonitorist must gather baseline patient metrics prior to the surgical operations utilizing a range of electrophysiological tests. The neuromonitor must assess any changes to these measures during the procedure, which might indicate when difficulties occur. Somatosensory evoked potentials, motor evoked potentials, brainstem auditory evoked potentials, electroencephalograms, and electromyography are among the tests conducted. Monitoring clinicians, as members of the operating room team, give crucial information and assistance to the surgical team during critical points of the surgery.

Role of intraoperative MRI in the surgical resection of glioblastoma

Khan et al. (2017) studied the role of intraoperative MRI in improving resection and survival of patients with glioblastoma multiforme. The authors say that multiple surgical tools have been devised to increase the extent of resection (EOR) in patients with GBM while preventing additional neurological deficits. For over two decades, neurosurgical literature has questioned the efficacy and expense of intraoperative MRI (iMRI). According to the previous literatures, improved EOR in GBM patients who received iMRI-assisted surgical resections resulted in greater OS and progression-free survival (PFS). iMRI gives decent quality real-time intraoperative imaging. No research employing iMRI found a higher incidence of new postoperative deficits with increasing EOR. The degree of evidence for iMRI prognostic advantages is currently of poor quality.

Senft et al. (2010) published a prospective study of 103 GBM patients who had iMRI-assisted resection from 2004 to 2009. iMRI detected remaining tumor tissue in 49.5 % of patients, leading to additional resection in 30.1 % of cases. Those with full resection had better results than patients with residual tumor (50% OS at 57.8 weeks vs. 33.8 weeks, $p = 0.003$). No correlation was found between the degree of resection and the rate of neurological deficits [8].

Li F.Y. et al. (2013) published a prospective cohort analysis of 76 GBM patients who had iMRI- and multimodal navigation-assisted resection. iMRI confirmed 31.6 % of GTR misestimated by neurosurgeons and increased rates of GTR from 52.6 to 78.9 % ($\chi^2 = 11.692$, $P < 0.001$), with entire re-

section obtained in 26.3 % of cases. Total resection resulted in a longer PFS and OS compared to partial resection (PFS: 12 vs 9 months; $\chi^2 = 4.756$, $P = 0.029$; OS: 16 vs 12 months; $\chi^2 = 7.885$, $P = 0.005$). The total survival rate after two years was 19.7 % [9].

Role of 5-ALA fluorescence in the surgical resection of glioblastoma

In the study of Gandhi et al. (2019), a comprehensive analysis of all relevant studies evaluating the GTR rate and survival outcomes (OS and PFS) in high-grade glioma was done. A meta-analysis of relevant trials was conducted to determine the impact of 5-ALA-guided resection on GTR, OS, and PFS. GTR was defined as more than > 95% resection. The meta-analysis comprised 19 papers reporting GTR rates out of 23 eligible trials. The pooled cohort included 998 high-grade glioma patients, 796 of whom were newly diagnosed. The pooled GTR rate among patients undergoing 5-ALA-guided resection was 76.8 % (95% CI 69.1–82.9 %). A comparative subgroup analysis of 5-ALA-guided vs. conventional surgery (controlling for within-study variables) revealed that the 5-ALA subgroup had a 26 % higher GTR rate (odds ratio 3.8; $P < 0.001$). There were 11 trials suitable for survival outcome analysis, with four of them reporting PFS. The pooled mean difference in OS and PFS favoring 5-ALA vs. control was 3 and 1 months, respectively ($P < 0.001$) [10].

5-ALA is a naturally occurring metabolite in the human body that is formed by the haemoglobin metabolic pathway. In brain tumors [8–10], 5-ALA functions as a pro-agent and has extraordinary penetration of the blood-brain barrier and tumor interface. So far, no other recognized oral agent for FSG accumulation within malignant brain tumors and surrounding infiltrating cancer cells outside of the tumor mass is available. 5-ALA is converted by malignant glioma cells producing the fluorescent metabolite protoporphyrin IX (Stummer et al., 1998) [11]. Following stimulation with 405 nm blue light, increased protoporphyrin IX synthesis inside malignant brain tumor cells allows for violet-red fluorescence imaging of malignant tumor tissue.

Reduced levels of ferrochelatase (a heme synthesis enzyme that creates heme with the addition of iron) and selective absorption by an ATP-binding cassette transporter are thought to cause preferential accumulation of 5-ALA within malignant glioma cells (ABCB6). Cellular density, tumor cell proliferative activity, tumor neovascularity, and blood-brain barrier permeability are other characteristics that correlate with fluorescence generated by 5-ALA (Ennis et al., 2003) [12].

Radiotherapy

In the present era, radiation alone results in a one-year median survival, and the addition of the oral alkylating drug temozolomide (TMZ) extends survival to more than 14 to 16 months.

Radiation therapy (RT) approaches have progressed significantly over the decades since it was first used to treat GBM. The entire brain was initially treated, but radiation volumes have reduced, and inverse planning and dose regulation using intensity-modulated radiation treatment have allowed for more accurate targeting and sparing of key, nor-

mal brain structures. Image guiding during radiation administration has improved therapy, and further advancements are being investigated with particle treatments like as protons or carbon ion.

Aside from the mode of radiation administration, changes in dosage have been investigated. The initial research tried to determine the best dose that could be safely provided with the greatest effect. These concerns, which were investigated decades ago, have lately been revisited in the light of contemporary radiation delivery systems. Hypofractionation has been widely employed, particularly in older or low-performance groups.

Mann et al. (2018) made a study on the advances in RT for glioblastoma multiforme [13]. The authors say that external beam radiation has long been an integral part of the treatment for glioblastomas. Through improved image-guidance technology and advancements in RT treatment over the past several decades, definitive treatments and salvage treatments were optimized greatly. The review presented several of the latest developments and controversies related to radiotherapy, including: treatment of elderly patients who remain at risk of high mortality; potential salvage options for recurrent cancer, including chemotherapy; with the latest imaging techniques, it is possible to delineate treatment areas more accurately and precisely to maximize the therapeutic ratio of conformal RT; immunotherapy in conjunction with RT is being studied preclinically and clinically; and there are signs that cancer stem cells occupy a subventricular niche that may be an interesting target for local therapies. Lastly, continuing development has brought modest improvements while at the same time limiting the impact of toxicity on outcomes.

Chemotherapy

According to Minniti et al. (2009), chemoradiotherapy with temozolomide is the current standard treatment for GBM after surgical resection [14]. Various targeted medicines are now being tested in GBM after the identification of many molecular genetic and signal transduction pathways implicated in oncogenesis. Several medicines are studied, including EGFR-TKIs (gefitinib and erlotinib), antiangiogenic medications (bevacizumab, enzastaurin), mTOR inhibitors (temsirolimus, everolimus), and integrin inhibitors (cilengitide). Although bevacizumab was recently licensed as a single drug for individuals with GBM who had progressing illness, the majority of the molecular targeted treatment phase II clinical studies in GBM did not show substantial survival benefits. Better molecular characterization of GBM might help to prevent bad findings in big clinical trials including diverse patient cohorts, as well as possibly allowing the design of “individualized” medicines based on the genetic and molecular features of each tumor. To overcome tumor resistance, new chemotherapeutic techniques include the combination of multitargeted medicines with cytotoxic chemotherapy and radiation. Randomized clinical trials continue to be the gold standard for evaluating novel targeted agents. The majority of multicenter randomized European (EORTC) and American (RTOG, NABTG) clinical trials are comparing these novel drugs to conventional chemoradiotherapy alone (RT + concurrent and adjuvant

temozolomide). This is significant because all patients will receive proper care.

From June 2011 through August 2018, Huang, Yu, and Liang (2021) conducted a single-center retrospective analysis of GBM patients who underwent complete resection, concomitant chemoradiotherapy, and at least 6 rounds of adjuvant TMZ treatment [15]. Patients were separated into two groups depending on their adjuvant TMZ treatment plan: group A (n = 27) received conventional 6-cycle adjuvant TMZ therapy, and group B (n = 26) — adjuvant TMZ therapy for more than 6 cycles. PFS and OS were the primary goals. The authors conclude that long-term adjuvant TMZ treatment increased PFS and 2-year survival rates in GBM patients while also improving their quality of life. However, OS did not improve considerably.

Radiotherapy and chemotherapy combination

Wang et al. (2017) say that GBM, a main subtype of grade IV glioma, has a poor prognosis nowadays [16]. The effectiveness of chemotherapy as an adjuvant to RT in the treatment of GBM remains debatable. The goal of this research is to look at OS and PFS in patients with newly diagnosed GBM who had RT + chemotherapy or RT alone. The authors conclude that a combination of oral chemotherapy with radiotherapy contributes to a better survival in patients who were newly diagnosed with glioblastoma.

Zhang et al. (2013) discovered that adjuvant chemotherapy was effective in the treatment of anaplastic glioma [17]. Despite this, treatment with procarbazine, lomustine, and vincristine plus RT did not improve survival in patients with anaplastic oligodendroglioma and anaplastic oligoastrocytoma when compared to RT alone. As a result, we decided to assess the efficacy of adjuvant chemotherapy plus RT against RT in the treatment of GBM.

Overall survival

Baid et al. (2020) conducted a study on the overall survival prediction in GBM with radiomic features using machine learning [18]. In this study, the problem of predicting survival was separated into two parts. One of them aimed at categorizing patients into three survival groups using unsupervised two-step clustering. These groups are similar to the known survival groups in GBM. There were long (e.g., > 900 days), short (e.g., 300 days), and mid-survivors (e.g., between 300 and 900 days). It is useful to classify a patient into one of these survival categories for more accurate therapy planning. This will allow clinicians to determine how aggressively a patient should be treated.

In the study of Witthayanuwat et al. (2018), the median survival time for all GBM patients was 12 months (n = 77; 95% CI 9.9–14 months) [19]. The overall survival rates after two and five years was 21.3 and 13.8 %, respectively. Those who received surgery and postoperative radiotherapy alone had a median survival time of 11 months (95% CI 8.8–13.2 months), whereas patients treated with concurrent radiotherapy with or without adjuvant TMZ had a median survival time of 23 months (95% CI 13.7–32 months, p = 0.03). Pa-

tients who received surgery and postoperative radiotherapy alone had 2- and 5-year survival rates of 17.2 and 11.8 %, respectively, whereas patients treated with concurrent radiotherapy with or without adjuvant TMZ had rates of 38.2 and 19.1 %, respectively.

In the study of Yersal (2017), the overall survival in the entire research population was 13.7 months, 12.3 months in women and 15.1 months in males (p: 0.4) [20]. Patients with secondary tumors (progression from low-grade diffuse astrocytoma or anaplastic astrocytoma) lived longer than those with primary glioblastomas, although the difference was not statistically significant (13.3 vs 23.9 months; p: 0.25). Overall survival varied depending on tumor location. Patients with the longest mean overall survival had tumors in the frontotemporal area (20.3 months), followed by frontal location (17.4 months). Overall survival rates for malignancies on both sides were comparable (p: 0.19). Patients who had cyberknife following recurrence had a longer OS, according to univariate and multivariate analyses.

References

- Ohgaki H., Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *American Journal of Pathology*. 2007. 170(5). 1445–1453. doi: 10.2353/ajpath.2007.070011.
- Kleihues P., Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-Oncology*. 1999. 1(1). 44–51. doi: 10.1093/neuonc/1.1.44.
- Mansouri A., Karamchandani J., Das S. Molecular Genetics of Secondary Glioblastoma. 2017. doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch2.
- Zhang X., Zhang W., Cao W.D., Cheng G., Zhang Y.Q. Glioblastoma multiforme: molecular characterization and current treatment strategy (review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2012. 3(1). 9–14. doi: 10.3892/etm.2011.367.
- Nelson Sarah J., Cha Soonmee. Imaging Glioblastoma Multiforme. *Cancer Journal*. 2003. 9(2). 134–145. doi: 10.1097/00130404-200303000-00009.
- Altman David A., Atkinson Denis S., Brat Daniel J. Glioblastoma Multiforme. *Radiographics*. 2007. 27(3). 883–888. doi: 10.1148/rg.273065138.
- Brown T.J., Brennan M.C., Li M., Church E.W., Brandmeir N.J. et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2016. 2(11). 1460–1469. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373.
- Senft C., Franz K., Ulrich C.T., Bink A., Széllényi A., Gasser T. et al. Low field intraoperative MRI-guided surgery of gliomas: a single center experience. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010. 112. 237–43.
- Li F.Y., Chen X.L., Sai X.Y., Zhang J.S., Hu S., Li J.J. et al. Application of intraoperative magnetic resonance imaging and multimodal navigation in surgical resection of glioblastoma. *Chinese Journal of Surgery*. 2013. 51. 542–6 (in Chinese).
- Gandhi S., Tayebi Meybodi A., Belykh E., Cavallo C., Zhao X. et al. Survival Outcomes Among Patients With High-Grade Glioma Treated With 5-Aminolevulinic Acid-Guided Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol*. 2019. 9. 620. doi: 10.3389/fonc.2019.00620.
- Stummer W., Stocker S., Novotny A. et al. In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-ami-

nolevulinic acid. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 1998 Sep. 45(2–3). 160–169.

12. Ennis S.R., Novotny A., Xiang J. et al. Transport of 5-aminolevulinic acid between blood and brain. *Brain Research*. 2003 Jan 10. 959(2). 226–234.

13. Mann J., Ramakrishna R., Magge R., Wernicke A.G. Advances in Radiotherapy for Glioblastoma. *Frontiers in Neurology*. 2018. 8. 748. doi: 10.3389/fneur.2017.00748.

14. Minniti G., Muni R., Lanzetta G., Marchetti P., Maurizi Enri-ci R. Chemotherapy for Glioblastoma: Current Treatment and Future Perspectives for Cytotoxic and Targeted Agents. *Anticancer Research*. 2009. 29. 5171–5184.

15. Huang B., Yu Z., Liang R. Effect of long-term adjuvant temozolomide chemotherapy on primary glioblastoma patient survival. *BMC Neurol*. 2021. 21. 424. doi: 10.1186/s12883-021-02461-9.

16. Wang Zhuo, Yang Guozi, Zhang Yu-Yu, Yao Yan, Dong Li-Hua. A comparison between oral chemotherapy combined with radiotherapy and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma. *Medicine*. 2017 Nov. 96(44). e8444. doi: 10.1097/MD.0000000000008444.

17. Zhang L., Wu X., Xu T. et al. Chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with anaplastic glioma: a systematic review and meta-analysis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2013. 139. 719–26.

18. Baid Ujjwal, Rane Swapnil U., Talbar Sanjay, Gupta Sudeep, Thakur Meenakshi H. et al. Overall Survival Prediction in Glioblastoma With Radiomic Features Using Machine Learning. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2020. 14. 61. doi: 10.3389/fncom.2020.00061.

19. Witthayanuwat S., Pesee M., Supaadirek C., Supakalin N., Thamrongnantasakul K., Krusun S. Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. *APJCP*. 2018. 19(9). 2613–2617. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2613.

20. Yersal Özlem. Clinical outcome of patients with glioblastoma multiforme: single center experience. *Journal of Oncological Sciences*. 2017. 3(3). 123–126. doi: 10.1016/j.jons.2017.10.005.

Received 02.12.2022

Revised 15.12.2022

Accepted 20.12.2022 ■

Information about authors

Dipak Chaulagain, MD, PhD, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: neurodipak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6428-8371>

Volodymyr Smolanka, MD, PhD, Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: vsmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7296-8297>

Andriy Smolanka, MD, PhD, Associate Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: asmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6582-9472>

Taras Havryliv, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: thavryliv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0271-8983>

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

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

Ужгородський обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології Ужгородського національного університету,

м. Ужгород, Україна

Гліобластома: огляд літератури

Резюме. Гліобластома є найбільш агресивним типом пухлини головного мозку, визначена як астроцитома 4-го типу відповідно до 5-го видання класифікації пухлин центральної нервової системи Всесвітньої організації охорони здоров'я. Це рак, що починається в гліальних клітинах, які є підтримуючими клітинами мозку. Гліобластома є рідкісним типом пухлини головного мозку і становить близько 15 % усіх цих пухлин. Найчастіше вона зустрічається в дорослих віком понад 50 років, причому в чоловіків розвивається частіше, ніж у жінок. Симптоми гліобластоми можуть відрізнятися залежно від локалізації пухлини в головному мозку. Загальні симптоми включають головний біль, нудоту, блювання та зміни зору. Іншими симптомами можуть бути судоми, зміни в поведінці або особистості, а також труднощі з мовою або рухами. Стандартом лікування гліобластоми є поєднання

хірургічного втручання, променевої та хіміотерапії. Хірургічне втручання є першим кроком у лікуванні, метою якого є видалення якомога більшої частини пухлини. Променева та хіміотерапія зазвичай використовуються для знищення будь-яких залишкових ракових клітин. Однак, незважаючи на ці методи лікування, прогноз при гліобластомі, як правило, поганий, більшість пацієнтів живуть менше двох років після встановлення діагнозу. Загалом гліобластома є дуже агресивною пухлиною головного мозку з поганим прогнозом. Стандардне лікування передбачає поєднання хірургічного втручання, променевої та хіміотерапії. Останні дослідження були зосереджені на розробці нових методів лікування, таких як цільова терапія та імунотерапія, що показали обнадійливі результати в клінічних випробуваннях.

Ключові слова: гліобластома; гліома; астроцитома

УДК 616.89-008.46/.47-02:616.831.2]-07-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.988>Тріщинська М.А.¹, Інгула Н.І.², Кононов О.Є.¹¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Комунальне некомерційне підприємство Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна

Актуальні питання діагностики та лікування деменції різного генезу

Резюме. *Поширеність захворювань нервової системи з порушеннями когнітивних функцій постійно зростає та сягає 4,6 мільйона нових випадків на рік у всьому світі. Процеси старіння в головному мозку характеризуються низкою змін, які включають порушення локального метаболізму, регіонарного кровопостачання та доступності нейромедіаторів, що призводить до прогресуючого погіршення формування та збереження інформації — порушення пам'яті. Відомо про існування певної залежності пам'яті та когнітивних здібностей від ступеня повноти холінергічної передачі. Кореляційний зв'язок між ацетилхоліном, пам'яттю та когнітивними здібностями був доведений на нейрохімічному рівні. Встановлено, що холінергічна система відіграє головну роль у процесах навчання та пам'яті. За даними, отриманими з різних джерел, ступінь вираженості поліпшення когнітивних функцій, досягнутий при лікуванні за допомогою холіну альфосцерату, був, як правило, високим. Контрольовані клінічні дослідження продемонстрували ефективність холіну альфосцерату в клінічних ситуаціях, пов'язаних з когнітивними розладами, які спричинені деменцією як дегенеративного, так і судинного походження. Встановлена користь холіну альфосцерату у зменшенні таких когнітивних розладів, як порушення пам'яті чи уваги, відрізняє цей препарат від попередників ацетилхоліну, які застосовувалися у ранніх клінічних дослідженнях.*

Ключові слова: когнітивні розлади; хвороба Альцгеймера; судинна деменція; холіну альфосцерат

Поширеність захворювань нервової системи, що супроводжуються порушеннями когнітивних функцій, постійно зростає та сягає 4,6 мільйона нових випадків на рік у всьому світі. Більшість пацієнтів живуть у розвинених країнах, де тривалість життя досить велика. Проте прогнозовані темпи зростання кількості пацієнтів з деменцією втричі вищі в Індії, Китаї та сусідніх країнах Південної Азії, західної частини Тихоокеанського узбережжя.

Процеси старіння в головному мозку характеризуються низкою змін, що включають порушення локального метаболізму, регіонарного кровопостачання та доступності нейромедіаторів, що призводить до прогресуючого погіршення формування та збереження інформації — порушення пам'яті. Класичним прикладом погіршення пам'яті та інших когнітивних функцій

за межами фізіологічного зниження з віком є хвороба Альцгеймера (ХА).

Хвороба Альцгеймера характеризується зниженням маси та об'єму мозку через атрофію кори з розширенням борозн і відповідним сплюсненням звивин. Церебральна атрофія виявляється переважно в ділянці гіпокампа та корелює з прогресуванням когнітивних порушень, а також переходом від легких когнітивних порушень до деменції [29]. Вивчення змін у головному мозку людини за допомогою нейровізуалізації знало великих змін останніми роками, що дало змогу по-новому подивитися на стару проблему. Зокрема, визначення медіальної скроневої атрофії з акцентом на стан гіпокампа є чутливим та важливим підходом у підтвердженні наявності ХА. Об'єм гіпокампа є одним з основних біомаркерів захворювання, і морфометрич-

ний аналіз цього параметра на основі МРТ є одним з найбільш часто використовуваних критеріїв для оцінки прогресування ХА [36]. Було виявлено, що гіпокамп дегенерує ще до появи симптомів хвороби і є першою ділянкою, що атрофується, за якою йдуть інші зони головного мозку на пізнішому етапі ХА.

Атрофія мигдаликів і раніше була ідентифікована при інших нейродегенеративних захворюваннях, як-от лобово-скронева деменція, деменція з тільцями Леві та судинна деменція [11], оскільки відіграє фундаментальну роль у посиленні експліцитної пам'яті як на приємні, так і на неприємні емоційні подразники, модульованні процесів кодифікації та консолідації [46].

Таким чином, первинний дегенеративний процес з переважним ураженням груп холінергічних нейронів локалізується в гіпокампі, а згодом у лобній корі, мигдалині, базальних ядрах і медіальній перетинці, ділянках і структурах, що відіграють важливу роль в увазі, навчанні, процесах пам'яті [57].

Відомо про існування певної залежності пам'яті та когнітивних здібностей від ступеня повноти холінергічної передачі. Кореляційний зв'язок між ацетилхоліном, пам'яттю та когнітивними здібностями був доведений на нейрохімічному рівні [43].

У головному мозку пацієнтів, які страждають на деменцію, часто виявляли значну втрату холінергічних нейронів переднього мозку, що супроводжувалося зниженою активністю неокортикальної холінацетилтрансферази (ChAT) і неокортикальної ацетилхолінестерази (AChE), які є відповідно головними анаболічними і катаболічними ферментами ацетилхоліну [43].

Було встановлено, що ступінь тяжкості деменції та нейропатологічних ознак ХА пов'язаний зі зниженою активністю ChAT та AChE, що вказує на виражений зв'язок між холінергічними біохімічними аномаліями та деменцією. Ці дані є основою загальноновизнаної нейрохімічної теорії розладу пізнавальних здібностей при ХА [43].

Таким чином, було встановлено, що холінергічна система відіграє головну роль у процесах навчання та пам'яті [3].

Базальні холінергічні нейрони переднього мозку (тобто ті, які локалізовані в медіальній перегородці, горизонтальній та вертикальній діагональній смугі Брока та базальному ядрі Мейнерта) забезпечують основні холінергічні проєкції на кору головного мозку і гіпокамп і, як було описано, зазнають помірних дегенеративних змін під час старіння, що призводить до холінергічної гіпофункції, яка пов'язана з прогресуючим погіршенням пам'яті, пов'язаним з віком [24]. Вікова дегенерація базальних холінергічних нейронів переднього мозку може бути викликана зменшенням трофічної підтримки, хоча ослаблення нейротрофічної сигналізації (тобто фактора росту нервів) у сенсорних нейронах також спостерігається при старінні. Є припущення, що функціональне когнітивне зниження, пов'язане зі старінням, в першу чергу є результатом втрати холінергічних нервових клітин, а інші механізми, що включають зниження експресії генів, порушення внутрішньоклітинної

сигналізації та цитоскелетного транспорту, які можуть опосередковувати атрофію холінергічних нейронів, що призводить до вікового функціонального зниження когнітивних функцій, мають другорядне значення [15, 42, 54, 62]. Також було виявлено, що посилення холінергічної нейротрансмісії може протидіяти порушенню когнітивних функцій, пов'язаних із старінням чи дегенеративними захворюваннями головного мозку.

Холінергічний дефіцит спостерігається при деменції у поєднанні з цереброваскулярними порушеннями [19, 49]. Можливо, це пояснюється тим, що холінергічні нейрони базальних відділів переднього мозку, які беруть участь у таких когнітивних процесах, як навчання та пам'ять, особливо чутливі до ішемії [3, 34].

В умовах зниженого синтезу ацетилхоліну та підвищеного споживання його нейронами збільшується здатність нейронів накопичувати екзогенний холін. Це спостереження дає підстави вважати, що системне застосування одного з попередників холіну може запобігати біохімічним порушенням холінергічної системи, тим самим покращуючи когнітивну функцію. Іншими словами, є припущення, що заміщення втрачених холінергічних функцій може використовуватися як паліативне лікування когнітивних розладів. Було зроблено кілька спроб холінергічного заміщення у хворих із зниженням когнітивних здібностей. Клінічні дослідження із застосуванням агоністів мускариноподібних ацетилхолінових рецепторів, інгібіторів ацетилхолінестерази (AChE) та стимуляторів вивільнення ацетилхоліну продемонстрували значний, але водночас слабкий ефект [43].

Перші спроби поліпшення холінергічного впливу в головному мозку у пацієнтів, які страждають на ХА, за допомогою введення попередника холіну ґрунтувалися на успішному лікуванні інших нейродегенеративних захворювань попередниками нейромедіаторів (наприклад, L-DOPA для лікування хвороби Паркінсона). Незважаючи на отримані раніше обнадійливі результати, строго контрольовані клінічні випробування не показали значного поліпшення при лікуванні холіном або лецитином [49]. У зв'язку з цим, якщо й допустити наявність у цих препаратів клінічного значення, його досі оцінюють по-різному. Розробка інгібіторів AChE центральної дії, що передбачають сприятливий ефект при лікуванні хвороби Альцгеймера, змусила дослідників повторно звернути увагу на той вплив, який здійснює втрата холінергічних нейронів в процесі розвитку когнітивних розладів, характерних для цього захворювання [43].

Клінічні випробування з використанням попередників ацетилхоліну першого покоління, тобто холіну і лецитину, не змогли довести ефективність у лікуванні пацієнтів з деменцією (незалежно від того, використовувалися препарати як монотерапія або в комбінації з інгібіторами AChE). Ймовірно, це було пов'язано з тим, що вони змогли збільшити вміст ацетилхоліну в мозку, але не стимулювали вивільнення ацетилхоліну, а також з тим, що вони погано проникали через гематоенцефалічний бар'єр [4, 44].

Причини неспроможності ефекту застосування цієї лікувальної стратегії незрозумілі, проте негативні результати, отримані для холіну та фосфатидилхоліну [4, 26], не можуть бути узагальнені для всіх холінергічних попередників [44, 59].

Інгібітори АСhE підвищують уміст ацетилхоліну в синаптичній щілині, уповільнюючи його ферментативне розщеплення, і на сьогодні показані для симптоматичного лікування ХА. Дія інгібіторів АСhE вивчалася в численних клінічних дослідженнях, проте ретроспективний аналіз більшості досліджень свідчить про те, що сприятливий довгостроковий клінічний ефект, що здійснюється інгібіторами АСhE щодо когнітивних, функціональних і поведінкових симптомів ХА, незначний і на практиці не завжди очевидний [6, 7, 31].

Засоби другого покоління (холіну альфосцерат, цитиколін) добре проникають у головний мозок. Холіну альфосцерат (L- α -гліцеринфосфорилхолін), як напівсинтетичне похідне фосфатидилхоліну, є відносно новим холінергічним препаратом. Доклінічні дослідження показали, що ця речовина збільшує вивільнення ацетилхоліну в гіпокампі у щурів [53] і тим самим сприяє навчанню та поліпшенню пам'яті у піддослідних тварин, сприяє перетворенню імпульсів у головному мозку, а також знижує вікові структурні зміни у лобових частках та гіпокампі у щурів. З функціональної точки зору холіну альфосцерат має позитивний вплив на когнітивні функції при експериментальному моделюванні процесів старіння в головному мозку, а також компенсує розлади пам'яті, спричинені прийомом скополаміну [53]. На підставі наведених вище даних було встановлено парасимпатоміметичну дію холіну альфосцерату, що виправдовує його клінічне застосування для лікування пацієнтів, які страждають на когнітивні розлади. Виходячи з механізму його дії, холіну альфосцерат був віднесений до парасимпатоміметиків центральної дії як у міжнародних стандартах на лікарські препарати, так і в Міжнародному класифікаторі хвороб [43].

Холіну альфосцерат серед клінічно протестованих холінергічних попередників є сполукою, яка, ймовірно, показала найбільшу ефективність, а також хорошу переносимість у пацієнтів з ХА легкого та середнього ступеня тяжкості та судинною деменцією [44]. Оскільки він легко долає гематоенцефалічний бар'єр, ймовірно, він діє як метаболічно активний донор холіну в головному мозку та справляє нейропротективні ефекти в експериментальних тварин із судинним ураженням головного мозку. Холінергічні базальні структури переднього мозку, залучені до когнітивної діяльності, особливо чутливі до ішемії. Це спостереження може пояснити виражений холінергічний дефіцит при судинних нейродегенеративних формах деменції [49].

Холіну альфосцерат потенційно компенсує біохімічний та функціональний дефіцит у холінергічній системі, яка зазнала впливу гострої ішемії, що обґрунтовує його застосування при гострих порушеннях мозкового кровообігу [43].

Механізм дії. Холіну альфосцерат бере участь у метаболізмі фосфоліпідів мозку, розщеплюючись ферментом

гліцерилфосфорилхоліндіестеразою на молекулу холіну та молекулу гліцерин-1-фосфату. Холін може бути використаний для синтезу ацетилхоліну, тоді як гліцерин-1-фосфат після фосфорилування може потрапити у фосфоліпідний пул. Він полегшує процес синтезу фосфоліпідів та гліцероліпідів клітинних мембран, підвищуючи ступінь їхньої плинності. Активація цих шляхів може забезпечити як вільним холіном, так і фосфоліпідами для синтезу ацетилхоліну та відновлення компонентів мембрани нервових клітин. З іншого боку, як холінкіназа, так і фосфохолінацилтрансфераза здатні використовувати холін для формування фосфоліпідів. Таким чином, холіну альфосцерат є джерелом холіну тієї ж форми, яку клітина набула б, поглинаючи свої власні мембрани, і, ймовірно, формою холіну, яку нейрони використовують для синтезу ацетилхоліну, коли потрібна більша кількість холіну або коли він малодоступний [56].

Хвороба Альцгеймера

Минуло більше ніж сто років з моменту появи перших патофізіологічних характеристик хвороби Альцгеймера. При ХА розвивається атрофія головного мозку: ураження виражене у скроневих частках і гіпокампі. Деякі дослідження вказують на сильну кореляцію між тяжкістю деменції та ступенем атрофії скроневої частки, визначеним за допомогою МРТ [45]. Мікроскопічні дослідження головного мозку у пацієнтів з ХА виявили втрату нейронів (вважається основною причиною когнітивного дефіциту) та регресивні явища, що зачіпають залишкові нейрони, які характеризуються унікальними рисами: ниткоподібними структурами (нейрофібрилярна дегенерація), овоїдними включеннями (грануло-вакуольна дистрофія) та збільшенням щільності сенильних бляшок [12, 51].

Вибіркове зниження експресії холінергічних маркерів, як-от холін-ацетилтрансфераза та ацетилхолінестераза, пов'язане з початком когнітивних порушень [50]. Зниження рівня холінергічних маркерів пропорційне щільності нейрофібрилярних змін та вираженості хвороби. Неселективні мускаринові антагоністи, такі як скополамін, який знижує когнітивні функції, сприяють продукції бета-амілоїду та знижують активність альфа-секретази [38]. Точні молекулярні механізми, що опосередковують дію холінергічних препаратів у навчанні й пам'яті, та їх життєздатність у лікуванні досі перебувають у стадії вивчення [9]. У хворих на ХА було виявлено зниження кількості та щільності нікотинових рецепторів ($\alpha 4\beta 2$), знижена експресія $\alpha 3$, $\alpha 4$ та $\alpha 7$ субодиниць у корі та гіпокампі, а також зв'язувальна здатність $\alpha 7$ та $\alpha 4$ кіркових рецепторів гіпокампа [17, 47, 63].

У дослідженнях показано, що при ХА порушена передача холінергічних сигналів. Ацетилхолін та його рецептори, зокрема $\alpha 7$, вважаються внутрішніми нейропротекторами, оскільки вони модулюють збудливість нейронів, опосередковану глутаматом [21, 37]. Порушення глутаматергічної нейротрансмісії при ХА спочатку спостерігаються в енторинальній корі з подальшим залученням гіпокампа, мигдалеподібного тіла, лобової та тім'яної корі [18, 40].

Діагностичні методи, такі як позитронно-емісійна томографія і МРТ, все частіше використовуються в клінічній практиці, для того щоб мати більш об'єктивні та єдині параметри для діагностики [28]. За допомогою МРТ можна виявляти захворювання навіть на початкових стадіях та відрізнити легкі форми від тяжчих форм захворювання шляхом оцінки ступеня церебральної атрофії. Діагноз ХА в першу чергу ґрунтується на клінічних критеріях [1, 39], хоча біомаркери підвищують точність діагностики та їх використання стає стандартом в оцінці деменції [18, 30, 33, 52].

Виходячи з так званої холінергічної гіпотези геріатричної дисфункції пам'яті, були запропоновані різні фармакологічні підходи у спробах коригувати холінергічний дефіцит, що спостерігається в ЦНС у хворих із судинною деменцією та ХА [4, 20, 22]. Інгібітори холінестерази (ІХЕ; зокрема, донепезил, галантамін та ривастигмін), спочатку запропоновані в основному для лікування когнітивних симптомів ХА, сьогодні активно вивчаються для корекції інших причин когнітивної дисфункції у дорослих, включно із судинною деменцією [20, 22, 23].

Як вже згадувалося вище, основною ознакою хвороби Альцгеймера є дегенерація базальних холінергічних нейронів переднього мозку, що спричиняє значний дефіцит шляхів кіркової холінергічної нейротрансмісії, тобто синтез, вивільнення та поглинання ацетилхоліну, а також активність ацетилхолінтрансферази [4, 45]. З одного боку, ІХЕ мають помірний, але позитивний вплив на когнітивні дисфункції та поведінкові розлади, типові для деменції у дорослих. З іншого боку, холіну альфосцерат показав більш високу активність порівняно з іншими холінергічними попередниками того ж класу [43].

У багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному за участю 261 пацієнта з дегенеративною деменцією альцгеймерівського типу легкого та помірного ступеня, лікування холіну альфосцератом (1200 мг/день протягом 180 днів) значно сповільнило зниження когнітивних функцій з поліпшенням на 4–7 балів за когнітивною підшкалою наприкінці лікування. Крім того, пацієнти, які отримували холіну альфосцерат, показали зменшення всіх симптомів, оцінених з використанням Mini-Mental State Examination (MMSE), Global Deterioration Scale, Alzheimer's Disease Assessment Scale-Behavioral Subscale, Alzheimer's Disease Assessment через 90 і 180 днів порівняно з вихідним рівнем, тоді як у групі плацебо ці симптоми залишалися незмінними або прогресували [14].

З теоретичної точки зору, холінергічну нейротрансмісію можна посилити за допомогою комбінованого застосування попередників холіну та ІХЕ. Фактично попередники холіну могли б забезпечити більшу кількість субстрату для синтезу ацетилхоліну, розщеплення якого сповільнюється за допомогою ІХЕ. Цій гіпотезі відповідають результати доклінічних досліджень, які вказують на те, що комбіноване застосування центрального холінергічного препарату — холіну альфосцерату та ІХЕ значно поліпшує холінергічну нейротрансмісію [5] і має набагато більш виражений нейромедіаторний ефект, ніж монотерапія ІХЕ [3, 55, 59].

Експериментальне дослідження, проведене на дорослих самцях шурів Wistar, показало, що поєднання холіну альфосцерату з ривастигміном залежно від дози збільшувало як рівні ацетилхоліну, так і зв'язування [3Н] геміхолінію-3; ці ефекти були дещо більш виражені в гіпокампі, ніж у лобній корі або смугастому тілі. Навпаки, введення холіну не потенціювало ефекти ривастигміну [5]. Ці результати узгоджуються з попереднім експериментальним дослідженням, яке показало, що одночасне введення холіну альфосцерату та дози ривастигміну, у чотири рази нижчої за стандартну, підвищує рівень ацетилхоліну та імунореактивність, причому це збільшення було більш виражене в гіпокампі. Перевага запропонованої комбінації порівняно з монотерапією інгібітором холінестерази полягає у нижчих дозах ІХЕ, необхідних для підвищення рівня ацетилхоліну в мозку. Цей аспект також може бути корисним для зниження ймовірності побічних або токсичних ефектів (насамперед шлунково-кишкових та печінкових), спричинених ІХЕ. Іншою потенційною перевагою комбінації може бути доступність більшої кількості холіну і, отже, ацетилхоліну у пацієнтів, у яких інгібування холінестерази може бути неефективним через низький рівень нейротрансмітера в холінергічних синапсах [5].

Виходячи з вищевикладеного, актуальним є клінічне дослідження ASCOMALVA (Association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alphoscerate in Alzheimer's disease), присвячене вивченню асоціації між інгібітором холінестерази донепезилом та холінергічним попередником холіну альфосцерату при хворобі Альцгеймера, яке було розроблене, щоб оцінити, чи є ця комбінація ефективною клінічно, що було доведено в доклінічних дослідженнях [2, 55]. У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні брали участь 56 пацієнтів, яким було призначено донепезил + плацебо (D + P) або донепезил + холіну альфосцерат (D + CA) і яким щороку протягом 4 років проводили МРТ мозку та нейропсихологічне тестування.

Проміжні результати дослідження ASCOMALVA після першого та другого року лікування були опубліковані [2, 3]. Сьогодні ми маємо узагальнені результати дослідження ASCOMALVA після 3 років спостереження, включно з даними морфометрії головного мозку. Переносимість лікування була однаковою в обох групах пацієнтів. Когнітивна оцінка показала значну різницю між двома експериментальними групами (D + CA та D + P). Зокрема, суб'єкти групи D+P показали значне погіршення загального когнітивного статусу (за даними шкал MMSE та ADAS-Cog) порівняно з групою D + CA з 24-го місяця спостереження до трьох років лікування.

Функціональна оцінка показала значну різницю між двома групами. А саме, у групі D + P відзначалося значне погіршення оцінки за шкалою BADL (Basic Activities of Daily Life) та IADL (Instrumental Activities of Daily Living), відповідно з 18-го та 30-го місяців спостереження до трьох років лікування, порівняно із групою D + CA. Результати поведінкової оцінки показали значне зниження тяжкості (за шкалою NPI-F,

Neuropsychiatric Inventory frequency x severity) та дистрес особи, що здійснює догляд (NPI-D, Neuropsychiatric Inventory caregiver stress), у пацієнтів, які отримували D + СА, порівняно з D + P з 24-го місяця спостереження до трьох років лікування.

У пацієнтів групи D + P було виявлено статистично значуще зменшення сірої речовини порівняно з вихідним рівнем на другому та третьому роках лікування. Тоді як лікування в групі D + СА призвело до суттєвої відмінності від вихідного рівня лише на третьому році лікування. У ході дослідження спостерігалось прогресуюче зменшення об'єму гіпокампа, яке було більш вираженим у групі D + P, ніж у групі D + СА. Різниця між двома групами була більш значущою для правого гіпокампа протягом трьох років лікування, тоді як те ж саме було зафіксовано після другого та третього року лікування для лівого гіпокампа. Аналогічні відмінності були виявлені в групах між правими та лівими мигдалинами, які не були статистично значущими. Морфометричний аналіз був також проведений щодо парагіпокампальних звивин, базальних гангліїв (хвостате ядро, шкаралупа, біла куля) і лобної кори (верхня і середня лобні звивини). Тенденція до церебральної атрофії була аналогічна описаній вище для аналізованої ділянки. У парагіпокампі атрофія була менш виражена вже на першому та другому році лікування. У верхній лобній звивині відмінності були вірогідними між двома групами через три роки лікування, тоді як у середній лобній звивині відмінності були статистично значущими протягом перших двох років лікування. Спостерігалось поступове зменшення об'єму хвостатого ядра, більш виражене у групі D + P. Аналіз об'єму шкаралупи показав прогресуючу атрофію з повільнішою швидкістю процесу у групі D + СА. Це зниження об'єму було статистично значущим після двох років лікування. Об'ємний аналіз білої кулі виявив аналогічну тенденцію з прогресуючою атрофією протягом трьох років лікування, що було менш вираженою у пацієнтів, які отримували лікування D + СА. Аналіз об'єму верхньої та середньої лобної звивин показав наявність статистично суттєвих відмінностей між двома групами пацієнтів за три роки лікування; у середній лобній звивині різниця була статистично значущою в перші два роки лікування.

Аналіз даних, отриманих під час дослідження ASCOMALVA, виявив передбачувану церебральну атрофію з переважним ураженням гіпокампа та мигдалеподібного тіла у всіх пацієнтів з компенсаторним збільшенням об'єму цереброспінальної рідини (замісна гідроцефалія внаслідок зменшення маси мозку). Швидкість прогресування атрофії була значно вищою в групі прийому лише донепезилу. Менш виражена атрофія в ділянці гіпокампа та мигдалеподібного тіла збігалася з клінічною ефективністю, показаною з точки зору когнітивного зниження (за даними шкал MMSE та ADAS-Cog) та поліпшення поведінкових параметрів, за відгуками осіб, які здійснюють догляд (відповідно до даних шкал NPI). Менш виражена атрофія гіпокампа та мигдалеподібного тіла, що спостерігалася у пацієнтів, які отримували холіну альфосцерат на додаток до стандартного лікування

донепезилом, свідчить, що виражений холінергічний дефіцит коригується лікуванням антихолінергічним препаратом + попередник холіну (холіну альфосцерат), які можуть гальмувати прогресування ураження головного мозку, типове для ХА [10].

Кореляційне дослідження показало, що результати когнітивних і функціональних тестів пов'язані з атрофією сірої та білої речовини, з більш слабким (але значущим) зв'язком із збільшенням об'єму спинномозкової рідини (замісна гідроцефалія). Нейропсихологічне тестування виявило статистично значущу перевагу у пацієнтів, які отримували D + СА, порівняно з D + P. Вплив комбінації D + СА був переважно на когнітивні функції та поведінкові симптоми зі значним зниженням стресу в осіб, які здійснюють догляд, починаючи з першого року лікування. Щодо повсякденної функціональної активності різниця у групах стала значущою після двох років лікування. Переваги лікування D + СА були помітні насамперед після тривалого (два роки) лікування, що свідчить про те, що потрібен деякий час для прояву ефекту холіну альфосцерату [10].

Пацієнти з ХА в поєднанні з цереброваскулярним ураженням головного мозку становлять найвищий відсоток осіб старечого віку, які страждають на набуту деменцію, про що свідчать дані патологічних, епідеміологічних і ретроспективних досліджень [39, 51, 63]. Можливий взаємозв'язок між нейродегенеративними та судинними ураженнями, що лежать в основі патофізіології та клінічного перебігу ХА, є одним з питань, що часто обговорюються. Передбачається, що судинне ураження може потенціювати клінічні прояви дегенеративної деменції або судинні та дегенеративні патологічні процеси можуть прогресувати паралельно [30, 33]. Незалежно від вищезазначених припущень, пацієнти з ХА в поєднанні з цереброваскулярним ураженням становлять найбільшу групу літніх людей, які страждають на деменцію і у яких захворювання прогресує найбільш агресивно [37]. З огляду на відсутність на сьогодні більш ефективних методів лікування ХА доцільною є оптимізація доступних терапевтичних стратегій з урахуванням судинних факторів ризику [3].

Цереброваскулярні порушення та судинна деменція

Базальна холінергічна система переднього мозку відіграє важливу роль у когнітивних функціях, особливо у сферах уваги, пам'яті та емоцій; вона також бере участь у контролі мозкового кровотоку [19]. Холінергічні структури та специфічні ділянки мозку, як-от гіпокамп (тобто нейрони CA1), особливо чутливі до ішемічного ушкодження [61]. Це може пояснити роль порушеної холінергічної нейротрансмісії у патофізіології судинної деменції (VaD), яка є другою найпоширенішою формою деменції у дорослих після хвороби Альцгеймера [8].

Експериментальні дослідження на спонтанно гіпертензивних (SHRs) та схильних до інсульту (SP-SHRs) щурах показали значне зниження холінергічних маркерів у неокортексі, гіпокампі та спинномозковій рідині головного мозку тварин [35]. У кількох дослідженнях по-

відомлялося, що холіну альфосцерат, збільшуючи вивільнення ацетилхоліну в гіпокампі щурів, здатний поліпшувати пам'ять та увагу, а також афективні та соматичні симптоми (втомля, запаморочення) у пацієнтів з VaD [44].

Відповідно до цього експериментальні дослідження підтвердили, що лікування холіну альфосцератом протидіяло втраті нервових клітин і гліальній реакції у першу чергу в підполях CA1 і в зубчастій звивині гіпокампа SHR, тоді як фосфатидилхолін не впливав на гіпертензія-асоційовані зміни в мікроанатомії гіпокампа [58].

Нещодавно професор Тауебаті та співавт. [55] виявили, що у спонтанно гіпертензивних щурів одночасне введення галантаміну з холіну альфосцератом викликає нейропротекторні ефекти, що перевершують ті, які спостерігаються з окремими сполуками. Цей синергізм, ймовірно, обумовлений нейропротекторною активністю галантаміну, пов'язаною з підвищенням регуляції захисного білка Bcl-2, опосередкованого альфа-7 nAChR, а також посиленням вивільнення ацетилхоліну, індукованим холіну альфосцератом. Було показано, що холіну альфосцерат протидіє як пов'язаний з артеріальною гіпертензією втраті нервових клітин у гіпокампі, так і гліальній реакції у цій ділянці [58]. Крім того, при гострих цереброваскулярних захворюваннях (наприклад, інсульті) лікування холіну альфосцератом (1000 мг/добу внутрішньовенно протягом 4 тижнів з наступним переходом на 1200 мг/добу *per os* протягом 5 місяців) викликало помітне поліпшення когнітивних функцій, що було виявлено за допомогою шкали MMSE, Global Deterioration Scale та Crichton Geriatric Rating Scale assessments.

Черепно-мозкова травма

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є складною травмою, пов'язаною з широким спектром симптомів та інвалідності [32]. У недавньому експериментальному дослідженні було чітко описано наявність загального патофізіологічного механізму при ЧМТ, який спричиняє втрату нікотинінових рецепторів $\alpha 7$, здатних викликати ексайтотоксичне ушкодження, запалення та когнітивні порушення після черепно-мозкової травми [27]. V. Bansal та співавт. також стверджують, що вагусна холінергічна система може бути здатна зменшувати запалення після ЧМТ, ймовірно, через вторинні медіатори. Тому можливо, що холінергічна стимуляція може бути здатна загальмувати нейрозапалення при ЧМТ. Дійсно, раніше T. Mandat та співавт. оцінювали ефект холіну альфосцерату (1000 мг/добу внутрішньовенно протягом 14 днів, потім 800 мг/добу перорально протягом наступних 28 днів) у пацієнтів з гострою церебральною травмою та показали через 3 місяці поліпшення неврологічних функцій приблизно у 96 % пацієнтів, без розвитку побічних ефектів.

Фізіологічні когнітивні функції

Нормальне та патологічне старіння супроводжується порушенням короткочасної пам'яті. Ацетилхолін є нейротрансмітером, найбільш залученим, але різному, у всі системи пам'яті [16, 25, 48]. Недостатнє функціонування базальних холінергічних нейронів переднього мозку відіграє важливу роль у патофізіології

втрати робочої пам'яті. Це підтверджується втратою холінергічних нейронів мозку, зниженням синтезу та вивільнення ацетилхоліну, а також порушенням функції холінергічних рецепторів мозку [41]. Спостереження, що введення скополаміну (мускаринового антагоніста) здоровим молодим суб'єктам індукувало когнітивні порушення, що нагадують такі при деменції у дорослих, а також викликало зниження активності холіну ацетилтрансферази в корі головного мозку та гіпокампі пацієнтів, що страждають на ХА, сприяло розвитку холінергічної гіпотези геріатричної дисфункції пам'яті.

Експериментальні та клінічні дослідження вірогідно підтвердили, що холіну альфосцерат здатний протистояти амнезії, індукованій холінергічним антагоністом мускаринових рецепторів скополаміном, але він не здатний нівелювати амнестичний ефект, індукований лоразепамом (бензодіазепіном), у здорових пацієнтів, вказуючи на те, що ефект холіну альфосцерату є селективним для холінергічної нейротрансмісії.

Крім того, холіну альфосцерат також здатний збільшувати знижені з віком синтез та вивільнення гормона росту (ГР). Зниження рівня гормона росту пов'язане з когнітивними порушеннями у людей похилого віку [60], а холінергічна система є важливою частиною механізмів, що регулюють вивільнення ГР, яке стимулюється рилізінг-гормоном (GHRH). GHRH є гіпоталамічним гормоном, який викликає секрецію ГР у гіпофізі. Спостереження, що холіну альфосцерат зменшував вікове зниження чутливості ГР до GHRH, ще більше зміцнює гіпотезу про холінергічну активність цієї сполуки [60]. Втручання в механізми вивільнення ГР дозволяє припустити, що холіну альфосцерат може також розглядатися для інших показань, крім найпоширеніших, зокрема когнітивного зниження.

У недавньому експериментальному дослідженні вивчався вплив цитидину-5'-дифосфохоліну (цитиколіну, 325 мг/кг/добу) та холіну альфосцерату (150 мг/кг/добу) на везикулярний транспортер ацетилхоліну, транспортер холіну та концентрацію ацетилхоліну в лобній корі, смугастому тілі та мозочку [56]. Автори показали за допомогою аналізу Western Blot, що як цитиколін, так і холіну альфосцерат збільшують експресію везикулярного переносника ацетилхоліну в лобній корі, смугастому тілі та мозочку порівняно з контролем, тоді як вони не модифікували експресію переносника холіну. Навпаки, тест ІФА показав, що холіну альфосцерат, але не цитиколін збільшує концентрацію везикулярного транспортера ацетилхоліну в лобній корі, підтверджуючи припущення про те, що холіну альфосцерат, ймовірно, є, за даними досліджень на сьогодні, холінумісним фосфоліпідом з найвищою активністю впливу на холінергічні механізми [56]. Нарешті, лікування холіну альфосцератом було пов'язане з низькою частотою побічних реакцій та відсутністю змін частоти серцевих скорочень. З урахуванням доброго профілю ефективності/безпеки холіну альфосцерату ця сполука може розглядатися як варіант у людей похилого віку з деменцією та з ризиком серцево-судинних подій.

Висновки

Клінічна ефективність холіну альфосцерату для контролю когнітивного згасання, пов'язаного з деменцією як дегенеративного, так і судинного походження, була підтверджена значною кількістю хворих, які отримували цей препарат у процесі проведення контрольованих досліджень з використанням контрольних лікарських препаратів або плацебо. Значне поліпшення ментальних функцій, що спостерігалось при цьому, дозволяє вирізнити холіну альфосцерат серед інших попередників ацетилхоліну в фармацевтичному ряді, як-от холін або лецитин, які, після проведених раніше клінічних досліджень з вивчення ефективності або в комбінації з інгібіторами ацетилхолінестерази, так і не вплинули на відновлення когнітивних порушень, притаманних деменції [43]. При цьому за даними, одержаними з різних джерел, ступінь вираженості поліпшення когнітивних функцій, отриманий при лікуванні за допомогою холіну альфосцерату, був, як правило, високим. Клінічні результати, одержані при лікуванні за допомогою холіну альфосцерату, були кращими або як мінімум не гіршими за такі, отримані в контрольних групах при активному лікуванні, і перевершували результати, отримані в плацебо-групах. На підставі даних, одержаних на сьогодні у різних експериментальних умовах, у яких проводилося тестування цього препарату, була відмічена значна ефективність впливу холіну альфосцерату в сфері таких когнітивних проявів, як пам'ять та увага, що характеризують клінічну картину деменції [43].

Контрольовані клінічні дослідження продемонстрували ефективність холіну альфосцерату в клінічних ситуаціях, пов'язаних з когнітивними розладами, які спричинені деменцією як дегенеративного, так і судинного походження. Встановлена користь холіну альфосцерату у зменшенні таких когнітивних проявів, як порушення пам'яті чи уваги, відрізняє цей препарат від попередників ацетилхоліну, які застосовувалися у ранніх клінічних дослідженнях. Також результати неконтрольованих досліджень, проведених при лікуванні транзитної шемічної атаки та інсульту, підтверджують, що холіну альфосцерат може сприяти функціональному відновленню хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу. Незважаючи на те, що ці дані повинні бути підтверджені контрольованими дослідженнями, усі опубліковані на цей час клінічні результати підтверджують клінічну ефективність цього попередника ацетилхоліну при лікуванні когнітивних порушень, що зустрічаються у хворих, які страждають на деменцію [43].

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

Список літератури

1. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., Dubois B., Feldman H.H., Fox N.C., et al. *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement.* 2011. 7. 270-279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.

2. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M., Rea R., Traini E. *The ASCOMALVA trial: Association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: Interim results. J. Neurol. Sci.* 2012. 322. 96-101. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.003.

3. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M., Rea R., Traini E. *The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: Interim results after two years of treatment. J. Alzheimers Dis.* 2014. 42. S281-288. doi: 10.3233/JAD-140150.

4. Amenta F., Parnetti L., Gallai V., Wallin A. *Treatment of cholinergic dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches? Mech. Ageing Dev.* 2001. 122. 2025-2040. doi: 10.1016/s0047-6374(01)00310-4.

5. Amenta F., Tayebati S.K., Vitali D., Di Tullio M.A. *Association with the cholinergic precursor choline alfoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: An approach for enhancing cholinergic neurotransmission. Mech. Ageing Dev.* 2006. 127. 173-179. doi: 10.1016/j.mad.2005.09.017.

6. Birks J. *Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. 1. CD005593. doi: 10.1002/14651858.CD005593.

7. Birks J., Harvey R. *Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. 1. CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3.

8. Brashear H.R. *Galantamine in the treatment of vascular dementia. Int. Psychogeriatr.* 2003. 15. 187-193. doi: 10.1017/S1041610203009189.

9. Caccamo A., Oddo S., Billings L.M., Green K.N., Martinez-Coria H., Fisher A., LaFerla F.M. *M1 receptors play a central role in modulating AD-like pathology in transgenic mice. Neuron.* 2006. 49. 671-682. doi: 10.1016/j.neuron.2006.01.020.

10. Carotenuto A., Rea R., Traini E., Fasanaro A.M., Ricci G., Manzo V., Amenta F. *The effect of the association between donepezil and choline alfoscerate on behavioral disturbances in Alzheimer's disease: Interim results of the ASCOMALVA Trial. J. Alzheimers Dis.* 2017. 56. 805-815. doi: 10.3233/JAD-160675.

11. Cavado E., Boccardi M., Ganzola R., Canu E., Beltramello A., Caltagirone C., Thompson P.M., Frisoni G.B. *Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease. Neurology.* 2011. 76. 727-733. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820d62d9.

12. Cavado E., Pievani M., Boccardi M., Galluzzi S., Bocchetta M., Bonetti M., Thompson P.M., Frisoni G.B. *Medial temporal atrophy in early and late-onset Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging.* 2014. 35. 2004-2012. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.009.

13. De Bruin N.M., Kiliaan A.J., De Wilde M.C., Broersen L.M. *Combined uridine and choline administration improves cognitive deficits in spontaneously hypertensive rats. Neurobiol. Learn Mem.* 2003. 80. 63-79. doi: 10.1016/s1074-7427(03)00024-8.

14. De Jesus Moreno Moreno M. *Cognitive improvement in mild-to-moderate Alzheimer's dementia after treatment with acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Clin. Ther.* 2003. 25. 178-193. doi: 10.1016/S0149-2918(03)90023-3.

15. De Lacalle S., Cooper J.D., Svendsen C.N., Dunnett S.B., Sofroniew M.V. *Reduced retrograde labeling with fluorescent tracer accompanies neuronal atrophy of basal forebrain cholinergic neurons in aged rats. Neuroscience.* 1996. 75. 19-27. doi: 10.1016/0306-4522(96)00239-4.

16. Deiana S., Platt B., Riedel G. *The cholinergic system and spatial learning. Behav. Brain Res.* 2010 Nov 23 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.036.
17. Ellis J.R., Ellis K.A., Bartholomeusz C.F., Harrison B.J., Wesnes K.A., Erskine F.F., et al. *Muscarinic and nicotinic receptors synergistically modulate working memory and attention in humans. Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2006. 9. 175-189. doi: 10.1017/S1461145705005407.
18. Traini E., Carotenuto A., Fasanaro A.M., Amenta F. *Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. Journal of Alzheimer's Disease.* 2020. 76. 317-329. doi: 10.3233/JAD-190623.
19. Everitt B.J., Robbins T.W. *Central cholinergic systems and cognition. Annu Rev. Psychol.* 1997. 48. 649-684. doi: 10.1146/annurev.psych.48.1.649.
20. Gauthier S., Feldman H., Hecker J., Vellas B., Emir B., Subbiah P. *Donepezil MSAD Study Investigators' Group. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. Curr. Med. Res. Opin.* 2002. 18. 347-354. doi: 10.1185/030079902125001029.
21. Geerts H., Grossberg G.T. *Pharmacology of acetylcholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate receptors for combination therapy in the treatment of Alzheimer's disease. J. Clin. Pharmacol.* 2006. 46. 8S-16S. doi: 10.1177/0091270006288734.
22. Giacobini E. *Cholinergic foundation of Alzheimer's disease therapy. J. Physiol. Paris.* 1998. 92. 283-287. doi: 10.1016/S0928-4257(98)80034-X.
23. Grantham C., Geerts H. *The rationale behind cholinergic drug treatment for dementia related to cerebrovascular disease. J. Neurol. Sci.* 2002. 203-204. 131-136. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00274-5.
24. Härtig W., Bauer A., Brauer K. et al. *Functional recovery of cholinergic basal forebrain neurons under disease conditions: old problems, new solutions? Rev. Neurosci.* 2002. 13. 95-165. doi: 10.1515/revneuro.2002.13.2.95.
25. Havekes R., Abel T., Van der Zee E.A. *The cholinergic system and neostriatal memory functions. Behav. Brain Res.* 2010. 221(2). 412-23. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.047.
26. Higgins J.P., Flicker L. *Lecithin for dementia and cognitive impairment. Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. CD001015. doi: 10.1002/14651858.CD001015.
27. Hoffmeister P.G., Donat C.K., Schuhmann M.U., Voigt C., Walter B., Nieber K., Meixensberger J., Bauer R., Brust P. *Traumatic brain injury elicits similar alterations in $\alpha 7$ nicotinic receptor density in two different experimental models. Neuromolecular Med.* 2011. 13. 44-53. doi: 10.1007/s12017-010-8136-4.
28. Jack C.R. Jr, Holtzman D.M. *Biomarker modeling of Alzheimer's disease. Neuron.* 2013. 80. 1347-1358. doi: 10.1016/j.neuron.2013.12.003.
29. Jack C.R. Jr, Shiung M.M., Gunter J.L., O'Brien P.C., Weigand S.D., Knopman D.S., et al. *Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. Neurology.* 2004. 62. 591-600. doi: 10.1212/01.wnl.0000110315.26026.ef.
30. Jack C.R., Jr, Albert M.S., Knopman D.S., McKhann G.M., Sperling R.A., Carrillo M.C., Thies B., Phelps C.H. *Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement.* 2011. 7. 257-262. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004.
31. Kadaszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H.P., van den Bussche H. *Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: Systematic review of randomised clinical trials. BMJ.* 2005. 331. 321-327. doi: 10.1136/bmj.331.7512.321.
32. Keenan H.T., Bratton S.L. *Epidemiology and outcomes of pediatric traumatic brain injury. Dev. Neurosci.* 2006. 28. 256-263. doi: 10.1159/000094152.
33. Khan T.K. *An algorithm for preclinical diagnosis of Alzheimer's disease. Front Neurosci.* 2018. 12. 275. doi: 10.3389/fnins.2018.00275.
34. Kiewert C., Mdzinarishvili A., Hartmann J., Bickel U., Klein J. *Metabolic and transmitter changes in core and penumbra after middle cerebral artery occlusion in mice. Brain Res.* 2010. 1312. 101-107. doi: 10.1016/j.brainres.2009.11.068.
35. Kimura S., Saito H., Minami M. et al. *Pathogenesis of vascular dementia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Toxicology.* 2000. 153. 167-178. doi: 10.1016/s0300-483x(00)00312-7.
36. Laakso M.P., Hallikainen M., Hanninen T., Partanen K., Soininen H. *Diagnosis of Alzheimer's disease: MRI of the hippocampus vs delayed recall. Neuropsychologia.* 2000. 38. 579-584. doi: 10.1016/s0028-3932(99)00111-6.
37. Lin H., Vicini S., Hsu F.C., Doshi S., Takano H., Coulter D.A., Lynch D.R. *Axonal $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors modulate presynaptic NMDA receptor expression and structural plasticity of glutamatergic presynaptic boutons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. 107. 16661-16666. doi: 10.1073/pnas.1007397107.
38. Liskowsky W., Schliebs R. *Muscarinic acetylcholine receptor inhibition in transgenic Alzheimer-like Tg2576 mice by scopolamine favours the amyloidogenic route of processing of amyloid precursor protein. Int. J. Dev. Neurosci.* 2006. 24. 149-156. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2005.11.010.
39. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R. Jr, Kawas C.H., et al. *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement.* 2011. 7. 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
40. Mohandas E., Rajmohan V., Raghunath B. *Neurobiology of Alzheimer's disease. Indian J. Psychiatry.* 2009. 51(1). 55-61. doi: 10.4103/0019-5545.44908.
41. Müller W.E., Stoll L., Schubert T., Gelbmann C.M. *Central cholinergic functioning and aging. Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1991. 366. 34-39. doi: 10.1111/j.1600-0447.1991.tb03107.x.
42. Niewiadomska G., Baksalerska-Pazera M., Riedel G. *Cytoskeletal transport in the aging brain: focus on the cholinergic system. Rev. Neurosci.* 2006. 17. 581-618. doi: 10.1515/revneuro.2006.17.6.581.
43. Parnetti et al. *Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Mechanisms of Ageing and Development.* 2001. 122. 2041-2055. doi: 10.1016/s0047-6374(01)00312-8.
44. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. *Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: Ineffective approaches or need for reevaluation? J. Neurol. Sci.* 2007. 257. 264-269. doi: 10.1016/j.jns.2007.01.043.
45. Perl D.P. *Neuropathology of Alzheimer's disease. Mt Sinai J. Med.* 2010. 77. 32-42. doi: 10.1002/msj.20157.
46. Prestia A., Boccardi M., Galluzzi S., Cavedo E., Adorni A., Soricelli A., et al. *Hippocampal and amygdalar volume changes in el-*

derly patients with Alzheimer's disease and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011. 192. 77-83. doi: 10.1016/j.psychres.2010.12.015.

47. Ringman J.M., Cummings J.L. Current and emerging pharmacological treatment options for dementia. *Behav. Neurol.* 2006. 17. 5-16. doi: 10.1155/2006/315386.

48. Robinson L., Platt B., Riedel G. Involvement of the cholinergic system in conditioning and perceptual memory. *Behav. Brain Res.* 2011. 221(2). 443-65. doi: 10.1016/j.bbr.2011.01.055.

49. Román G.C. Vascular dementia: Distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003. 51. S296-304. doi: 10.1046/j.1532-5415.5155.x.

50. Schaeffer E.L., Gattaz W.F. Cholinergic and glutamatergic alterations beginning at the early stages of Alzheimer disease: Participation of the phospholipase A2 enzyme. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008. 198. 1-27. doi: 10.1007/s00213-008-1092-0.

51. Serrano-Pozo A., Frosch M.P., Masliah E., Hyman B.T. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2011. 1. a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189.

52. Shimizu S., Hirose D., Hatanaka H., Takenoshita N., Kaneko Y., Ogawa Y., Sakurai H., Hanyu H. Role of neuroimaging as a biomarker for neurodegenerative diseases. *Front Neurol.* 2018. 9. 265. doi: 10.3389/fneur.2018.00265.

53. Sigala S., Imperato A., Rizzonelli P., Casolini P., Misale C., Spano P.F. L-alpha-glycerylphosphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1992. 21. 351-358. doi: 10.1016/0014-2999(92)90392-h.

54. Small S.A., Chawla M.K., Buonocore M., Rapp P.R., Barnes C.A. Imaging correlates of brain function in monkeys and rats isolates a hippocampal subregion differentially vulnerable to aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. 101. 7181-7186. doi: 10.1073/pnas.0400285101.

55. Tayebati S.K., Di Tullio M.A., Tomassoni D., Amenta F. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alfoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. *J. Neurol. Sci.* 2009. 283. 187-194. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.349.

56. Tayebati S.K., Tomassoni D., Di Stefano A., Sozio P., Cerasola L.S., Amenta F. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. *J. Neurol. Sci.* 2011. 302. 49-57. doi: 10.1016/j.jns.2010.11.028.

57. Terry A.V. Jr, Buccafusco J.J. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: Recent challenges and their implications for novel drug development. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. 306. 821-827. doi: 10.1124/jpet.102.041616.

58. Tomassoni D., Avola R., Mignini F., Parnetti L., Amenta F. Effect of treatment with choline alfoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 2006. 1120. 183-190. doi: 10.1016/j.brainres.2006.08.068.

59. Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glyceryl-phosphoryl-choline) an old choline containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr. Alzheimer Res.* 2013. 10. 1070-1079. doi: 10.2174/15672050113106660173.

60. van Dam P.S., Aleman A., de Vries W.R. et al. Growth hormone, insulin-like growth factor I and cognitive function in adults. *Growth Horm. IGF Res.* 2000. 10 Suppl B. S 69-73. doi: 10.1016/s1096-6374(00)80013-1.

61. Vinters H.V., Ellis W.G., Zarow C. et al. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000. 59. 931-945. doi: 10.1093/jnen/59.11.931.

62. Williams B., Granholm A.C., Sambamurti K. Age-dependent loss of NGF signaling in the rat basal forebrain is due to disrupted MAPK activation. *Neurosci. Lett.* 2007. 413. 110-114. doi: 10.1016/j.neulet.2006.11.040.

63. Wu J., Ishikawa M., Zhang J., Hashimoto K. Brain imaging of nicotinic receptors in Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2010. 548913. doi: 10.4061/2010/548913.

Отримано/Received 01.12.2022

Рецензовано/Revised 15.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.12.2022 ■

Information about authors

M.A. Trishynska, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; contact phone: +380 (67) 749 52 57; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

N. Inhula, PhD, Head of Stroke Centre in Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1706-9875>

O.Ye. Kononov, PhD, Associate Professor at the Department of Department of Family Medicine and Outpatient Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; phone: +380 (97) 472 01 23; <https://orcid.org/0000-0003-0505-0296>

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

M.A. Trishchynska¹, N. Inhula², O.Ye. Kononov¹

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Stroke Centre in Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Actual issues of diagnosis and treatment of dementia of various genesis

Abstract. The prevalence of the nervous system diseases with impaired cognitive functions is constantly increasing and reaches 4.6 million new cases per year worldwide. Aging processes in the brain are characterized by a number of changes, including disturbances in local metabolism, regional blood supply and availability of neurotransmitters, which leads to a progressive deterioration in the formation and preservation of information — memory impairment. It is known that there is a certain dependence of memory and cognitive abilities on the level of completeness of cholinergic transmission. Correlation between acetylcholine, memory and cognitive abilities has been proven at the neurochemical level. It has been found that the cholinergic

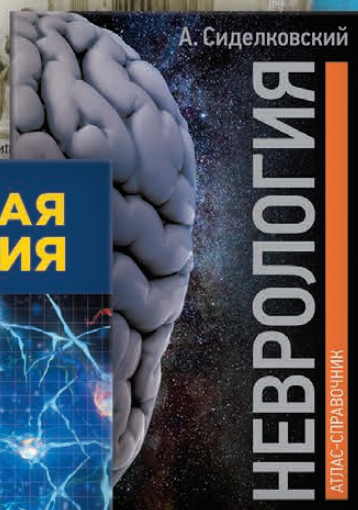
system plays a major role in learning and memory processes. According to data obtained from various sources, the degree of improvement in cognitive functions obtained during choline alfoscerate treatment was, as a rule, high. Controlled clinical trials have demonstrated the effectiveness of choline alfoscerate in clinical situations associated with cognitive disorders caused by dementia of both degenerative and vascular origin. The proven benefit of choline alfoscerate in reducing cognitive disorders such as memory or attention deficits distinguishes this drug from the acetylcholine precursors used in early clinical trials.

Keywords: cognitive disorders; Alzheimer's disease; vascular dementia; choline alfoscerate



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26