

РЕАБІЛІТАЦІЙНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ АФАЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ГОСТРОГО РОЗЛАДУ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ МОВЛЕННЄВОЮ ТЕРАПІЄЮ ТА ЦЕРЕБРОЛІЗИНОМ

ВСТУП

Афазія — це набутий нейрогенний розлад мовлення, що виникає внаслідок ураження головного мозку, зазвичай лівої півкулі, що впливає на функціонування основних елементів мовленнєвої здатності.

Досить часто причиною афазії є гострий розлад мозкового кровообігу в басейні лівої середньомозкової артерії. Афазія зустрічається у 15–42 % пацієнтів із гострим інсультом та у 25–50 % пацієнтів з повторним інсультом. За даними Національного інституту глухоти та інших комунікативних розладів США, щорічно реєструється 180 тис. нових випадків афазії, близько однієї третини випадків пов'язані з порушенням мозкового кровообігу.

Синдром афазії впливає на здатність пацієнтів до спілкування, на спосіб життя, особистість пацієнта та його якість життя.

Афазія включає різні ступені порушення в чотирьох основних сферах: усне продукування мовлення; письмове вираження; розуміння зверненого мовлення; читання.

Класифікація афазії має кілька систем, проте для діагностики в сучасних умовах терапевтами мови та мовлення використовується неокласична Бостонська класифікація афазії, яка містить глобальну, сенсорну афазію Верніке, транскортикальну сенсорну афазію, транскортикальну моторну афазію, міксовану транскортикальну афазію, моторну афазію Брока, кондуктивну та аномічну.

Мета дослідження: проаналізувати ефективність Церебралізіну в пацієнтів із афазією, які перенесли гострий розлад мозкового кровообігу (ГРМК), із подальшим використанням мовленнєвої терапії в післягострому періоді реабілітації.

Церебралізіну[®] має мультимодальну плейотропну дію що забезпечує не тільки негайну нейропротекцію, але й тривалу нейрорегенерацію, активуючи ендогенні відповіді в пацієнтів із серцево-судинними й нейродегенеративними захворюваннями, зокрема інсультом (Muresanu et al., 2019).

Здатність Церебралізіну індукувати нейровідновлення зумовлює його ефективність у період реабілітації після інсульту. Його застосовують на додаток до стандартних підходів до лікування пацієнтів після ПІ (Muresanu et al., 2019). Церебралізіну[®] може мати вираженіший вплив на нейрорегенерацію, ніж на нейропротекцію (Brainin, 2018). Його використовують для лікування і реабілітації після інсульту в понад 50 країнах Європи й Азії (Fiani et al., 2021).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 37 пацієнтів, які перенесли ГРМК та мали такі функціональні наслідки ураження головного мозку, як афазія різних типів. Вік пацієнтів становив 63,08 ± 1,76 року.

Дизайн дослідження включав дві репрезентативні вибірки (групи) за віком та статтю. В одній вибірці досліджували ефективність мовленнєвої терапії при афазії, яка полягала в реактивній та індивідуальній комунікативній терапії, — 17 пацієнтів. Друга вибірка включала 20 осіб, у яких досліджували ефективність мовленнєвої терапії при афазії в поєднанні з фармакотерапією Церебралізіном (20 мл на добу внутрішньовенно, курс лікування 10 днів).

Оцінювали неврологічний стан пацієнтів за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS), за локалізацією ураження та видами інсульту відповідно до даних спіральної комп'ютерної томографії (СКТ). Обов'язковою умовою було дослідження когнітивної функції пацієнтів психологом (для оцінки можливості ефективного використання мовленнєвої терапії) за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE) [21].

Обстеження терапевтом мови та мовлення включало дослідження зв'язного, спонтанного, автоматичного мовлення, завдань, які полягали в зіставленні почутого слова та зображення, побаченого слова та зображення, вивчалися семантичні зв'язки та пам'ять, сортування та називання картинок усно й письмово, повторення складів і слів, читання букв і слів, письмо, жести.

Терапевтичний менеджмент відповідав І циклу реабілітації та тривав 14 днів у двох групах дослідження. Пацієнти І групи займалися з терапевтом мови та мовлення, використовуючи методику реактивації та індивідуальну комунікативну терапію, реабілітаційна сесія тривала 60 хв протягом 5 днів першого тижня реабілітації та 5 днів другого тижня реабілітації з перервами на 6-й та 7-й дні, які припадали на суботу та неділю. Пацієнти ІІ групи разом з мовленнєвою терапією отримували Церебралізіну в дозі 20 мл шляхом повільних внутрішньовенних ін'єкцій, після розведення його в 0,9% фізіологічному розчині натрію хлориду (9 мг NaCl/мл) загальним об'ємом 100 мл, тривалість введення до 60 хв 1 раз на день, курсом 10 ін'єкцій.

Для математичного аналізу застосовували статистичні методи оцінки: параметричні критерії Стьюдента і точний критерій Фішера, метод описової статистики: середнє, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення, розмах, число валідних випадків для кількісних змін; число, частка і розподіл для якісних параметрів; результати розцінювалися як вірогідні при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Оцінка неврологічного стану пацієнтів за шкалою NIHSS показала, що з легкими неврологічними порушеннями було 35,1 % пацієнтів, це відповідало 4,31 ± 0,21 бала, середньої тяжкості — 51,4 % (9,37 ± 0,47 бала), з тяжкими — відповідно 13,5 % обстежених (14,60 ± 0,22 бала).

Відповідно до кількісного розподілу пацієнтів із синдромом афазії, які перенесли ГРМК, за шкалою NIHSS спостерігається тенденція до незначної відмінності між групами порівняння за точним критерієм Фішера з вірогідністю $p < 0,05$.

Скринінг когнітивних функцій довів, що за шкалою MMSE у 7 (19,0 %) пацієнтів було діагностовано предметні когнітивні порушення, що відповідало 24,75 ± 0,41 бала, у 10 (27,0 %) пацієнтів встановлено когнітивні порушення легкого ступеня, що становило 21,67 ± 0,45 бала, 20 (54,0 %) пацієнтам діагностовано помірні когнітивні порушення (15,13 ± 0,52 бала). Оцінка когнітивних розладів за шкалою MoCA показала, що у 17 (45,9 %) пацієнтів встановлено слабкі когнітивні порушення (22,9 ± 0,29 бала), а у 15 (40,0 %) осіб діагностовано помірні когнітивні порушення (18,36 ± 0,76 бала).

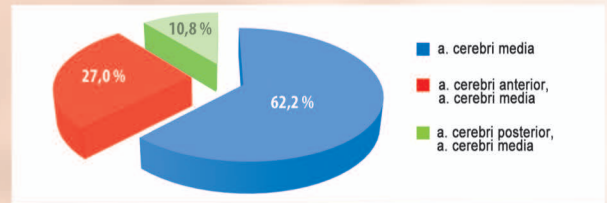


Рисунок 1. Частота локалізації порушення кровопостачання головного мозку в системі вілізівського кола в пацієнтів, які перенесли ГРМК, з розладами мовлення

Після завершення циклу реабілітації при заключному оцінюванні пацієнтів спостерігалася вірогідна динаміка за кваліфікатором МКФ на рівні порушення функції та структури організму. Так, інтелектуальні функції b117 у пацієнтів, у яких використовували методику реактивації та індивідуальну комунікативну терапію (І група), вірогідно поліпшилися на 16,0 % ($p < 0,05$), тоді як у групі, яка додатково до мовленнєвої терапії отримувала Церебралізіну (ІІ група), відповідна функція поліпшилася на 41,2 % ($p < 0,001$). Глобальні психосоціальні функції b122 у пацієнтів І групи поліпшилися на 20,4 % ($p < 0,05$), а у пацієнтів ІІ групи — на 32,0 % ($p < 0,01$). Функції уваги b140, пам'яті b144, сприйняття b156 в І групі поліпшилися відповідно на 10,5; 22,5; 17,2 % ($p < 0,05$), у пацієнтів ІІ групи — на 26,0; 39,3; 30,5 % ($p < 0,001$, $p < 0,01$). Мовленнєва терапія сприяла вірогідній динаміці функції мислення b160, пізнавальної функції високого рівня b164, розумової функції мовлення b167, артикуляції b320 відповідно на 22,1; 22,8; 21,44; 34,2 % ($p < 0,05$), тоді як у пацієнтів, що в комплексі отримували це фармакотерапію Церебралізіном, — на 31,2; 31,0; 40,0; 42,1 % ($p < 0,001$, $p < 0,01$). Функції швидкості та ритму мовлення b330 у пацієнтів, що займалися мовленнєвою терапією, поліпшилися на 43,4 % ($p < 0,001$), а у пацієнтів, які з мовленнєвою терапією отримували Церебралізіну, — на 39,8 % ($p < 0,01$). Проте у пацієнтів І групи не спостерігали вірогідної динаміки функції обчислення, яка поліпшилася тільки на 14,5 % ($p > 0,05$), тоді як у пацієнтів, які додатково отримували Церебралізіну, на 44,4 % ($p < 0,01$).

Пацієнти І групи після реабілітації називали та писали назви картинок в 1,9 раза більше, а ІІ — у 2,2 раза більше ($p < 0,05$ і $p < 0,001$). Пацієнти, які разом із мовленнєвою терапією отримували Церебралізіну, писали та читали на 4 слова більше після завершення реабілітації, тоді як пацієнти, які мали тільки сесії мовленнєвої терапії, читали та писали на 3 слова більше ($p < 0,001$, $p < 0,05$). Кількість повторюваних жестів в обох групах була практично однаковою після завершення циклу реабілітації ($p < 0,01$, $p < 0,01$).

Відповідно до результатів дослідження пацієнти, які проходили мовленнєву реабілітацію, та пацієнти, які додатково до мовленнєвої терапії отримували Церебралізіну, мали позитивну динаміку мовленнєвих навичок (табл. 1).

Таблиця 1. Співвідношення динаміки мовленнєвих та комунікативних навичок у пацієнтів з афазією, які перенесли ГРМК (в абсолютних числах та відсотках)

Комунікативні навички (кількість виконаних завдань)	І група, мовленнєва терапія (n = 17)			ІІ група, мовленнєва терапія + Церебралізіну (n = 20)		
	До втручання	Після втручання	Точний критерій Фішера*	До втручання	Після втручання	Точний критерій Фішера*
Повторення складів та слів	6 (35,3)	10 (58,8)	= 0,3028	4 (30,8)	16 (80,0)	= 0,004
Аудиторне сприймання (розуміння мовлення)	4 (23,5)	9 (52,9)	= 0,3030	2 (10,0)	15 (75,0)	= 0,0001
Називання	3 (17,6)	10 (58,8)	= 0,0324	3 (15,0)	13 (65,0)	= 0,0031
Зв'язне мовлення	2 (11,3)	9 (52,9)	= 0,0255	1 (5,0)	12 (60,0)	= 0,0004

Примітка: * — значення за точним критерієм Фішера до та після реабілітаційного втручання.

ВИСНОВКИ

Проаналізувавши пацієнтів за неокласичною Бостонською класифікацією афазії, встановили, що найчастіше зустрічалася глобальна афазія — в 19,0 % та транскортикальна моторна і моторна афазія Брока, відповідно в структурному розподілі по 16,2 % випадків.

За структурним розподілом за доменами МКФ на рівні функції, структури, активності та участі у більшості пацієнтів спостерігалася поєднання з когнітивними дисфункціями: порушення функції пам'яті та уваги — 83,8 та 78,4 %. У 92 % обстежених були порушені розумові функції мовлення у поєднанні з порушеннями функцій артикуляції і швидкості та ритму мовлення — у 78,4 та 67,6 % пацієнтів.

На рівні активності та участі найчастіше спостерігали обмеження спілкування та сприйняття за допомогою письмових повідомлень — у 70,3 % пацієнтів, сприйняття усних повідомлень під час спілкування — 62,2 % випадків, говоріння — 92 %, у всіх пацієнтів (100,0 %) спостерігалася обмеження в розмові.

Динаміка комунікативних навичок, за даними обстеження, була більш стабільною і вираженою у пацієнтів, які з мовленнєвою терапією отримували Церебралізіну ($p < 0,01$). Поліпшення повторення складів і слів та автоматичного мовлення спостерігали у 80,0 та 75,0 % пацієнтів після циклу реабілітації, який включав фармакотерапію Церебралізіном. Динаміка відношення шансів прогностично несприятливого порушення функції за доменами МКФ на структурному рівні функції, активності та участі b167, b330, d330, d350 була мінімальною у пацієнтів саме ІІ групи, які разом з мовленнєвою терапією отримували Церебралізіну (OR = 0,11, OR = 0,10, OR = 0,06, OR = 0,08).

Клінічна ефективність і високий ступінь безпеки Церебралізіну підтверджені його включенням у рекомендації з реабілітації після інсульту провідних західних країн, референтних для України: Австрії — у 2018 році, Польщі — у 2019 році, Німеччини й Канади — у 2020 році, а також у рекомендації з моторної реабілітації пацієнтів після інсульту Європейської академії неврології (ЕАН) у 2021 році, що стало основою для його включення в 2021 році в клінічні рекомендації громадської організації «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України». Церебралізіну[®] також включений у новий клінічний протокол за Наказом МОЗ № 1422 — це можливість для лікаря використовувати в клінічній практиці міжнародні протоколи з реабілітації після інсульту, опубліковані на сайті МОЗ. Також Церебралізіну[®] був рекомендований Австрійським товариством з лікування хвороби Альцгеймера у 2015 році та включений в Уніфікований клінічний протокол з лікування деменції у 2016 році.

Таким чином, поєднання мовленнєвої терапії з Церебралізіном має виражений ефект щодо відновлення мовленнєвих навичок, це впливає на комунікативну функцію пацієнтів на рівні активності та участі, що дає можливість поліпшити їх якість життя.

Докладніше читайте на с. 26

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

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

- 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

Церебралізіну[®]
Воз'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.xm-gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Armparese 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) 16:51. 7. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Homberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebralysin And Recovery After Stroke (CAR5) 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 Церебралізіну[®] (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 нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера, ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). Протипоказання: підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. Побічні реакції. Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізіну[®] 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 макулопальмарні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. Фармакологічні властивості. Церебралізіну[®] стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення. Безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для філіалів у галузі охорони здоров'я. Р.л. МОЗ України: № ІА/9989/01/01, дієсне 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 20, № 3, 2024

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSIMED.UA
(044) 390-00-55

20
РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

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 20, № 3, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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





МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 20, № 3, 2024

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 *Купріненко Н.В.*

Адреса для звернення:

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

**З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські препарати:**
v_iliyna@ukr.net

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

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

Українською та англійською мовами

*Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 9,77.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2024-інж-145.*

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»)

Тел. +38 (067) 325-10-26

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128
від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор

Марина Анатоліївна ТРІЩИНСЬКА

(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Копчак О.О. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Міщенко Т.С. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрнич Т.І. (Львів, Україна)

Орос М.М. (Ужгород, Україна)

Паєнок А.В. (Львів, Україна)

Пилипенко М.М. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Смоланка В.І. (Ужгород, Україна)

Стоянов О. М. (Одеса, Україна)

Ткаченко О.В. (Київ, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Шкробот С. І. (Тернопіль, Україна)

Curatolo Paolo (Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu (Cluj Napoca, Romania)

Cregg Roman (London, UK)

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

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2024
© Донецький національний медичний університет, 2024
© Заславський О.Ю., 2024



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Volume 20, № 3, 2024

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Subscription index:: 91338

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

*Specialized reviewed
practical scientific journal*



**Co-founders: Kharkiv Medical Academy of Postgraduate
Education, Donetsk National Medical University,
Zaslavsky O. Yu.**

Managing Editor Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

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

Advertising

and Drug Promotion Department:

v_iliyna@ukr.net

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

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

In Ukrainian and English

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 9,77.
Circulation 7 000. Order 2024-inj-145.*

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Subject: International Neurological Journal)
Tel. +38 (067) 325-10-26
www.mif-ua.com, http://inj.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

**Publishing entity certificate ДК № 2128
dated 13.05.2005**

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Maryna A. TRISHCHYNSKA

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Delva Mykhaylo (Poltava, Ukraine)

Dzyak Lyudmila (Dnipro, Ukraine)

Dubenko Olga (Kharkiv, Ukraine)

Karaban Iryna (Kyiv, Ukraine)

Kyryllova Liudmyla (Kyiv, Ukraine)

Kozyolkin Oleksandr (Zaporizhzhia, Ukraine)

Kopchak Oksana (Kyiv, Ukraine)

Litovchenko Tetyana (Kharkiv, Ukraine)

Mishchenko Tamara (Kharkiv, Ukraine)

Moskovko Sergii (Vinnytsia, Ukraine)

Negrych Tetyana (Lviv, Ukraine)

Oros Mykhailo (Uzhhorod, Ukraine)

Payenok Angelika (Lviv, Ukraine)

Pylypenko Maksym (Kyiv, Ukraine)

Sidelkovskiy Aleksey (Kyiv, Ukraine)

Smolanka Volodymyr (Uzhhorod, Ukraine)

Stoyanov Alexander (Odessa, Ukraine)

Tkachenko Olena (Kyiv, Ukraine)

Trinus Kostiantyn (Kyiv, Ukraine)

Shkrobot Svitlana (Ternopil, Ukraine)

Curatolo Paolo (Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu (Cluj Napoca, Romania)

Cregg Roman (London, UK)

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

© Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 2024
© Donetsk National Medical University, 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Огляд

*Дубенко О.Є., Фломін Ю.В., Защипась Ю.П.,
Проконів М.М., Тріщинська М.А.,
Кавецька В.В., Данько Р.В.*
Порушення мови: діагностика
та лікування у неврологічній практиці.....6

Чистик Т.
Менеджмент порушення свідомості
внаслідок ішемічного інсульту 17

Олійніченко О.Г.
Аналіз результативності ПЕТ/КТ
з використанням 18F-фтордезоксиглюкози
порівняно з іншими діагностичними
методами при фармакорезистентній
епілепсії в дітей20

Оригінальні дослідження

*Баблюк Л.А., Кобзей М.В.,
Нестерак Р.В., Грицко Х.М.*
Реабілітаційний менеджмент афазії
у пацієнтів після перенесеного гострого
розладу мозкового кровообігу мовленнєвою
терапією та Церебрוליном26

*М. Kekenadze, N. Kvirkvelia,
M. Beridze, Sh. Vashadze*
Функціональні розлади при бічному
аміотрофічному склерозі 36

*Тесленко О.С., Товажнянська О.Л., Каук О.І.,
Марковська О.В., Шапкін А.С.*
Структурно-функціональні зіставлення
при когнітивних порушеннях у хворих
на розсіяний склероз.....39

Онопрієнко О.П., Тріщинська М.А.
Сучасні цитопротекторні тренди в лікуванні
гострого ішемічного інсульту і психогенні
фактори ризику в умовах воєнного часу47

Contents

Review

*O.Ye. Dubenko, Yu.V. Flomin, Yu.P. Zashchypas,
M.M. Prokopiv, M.A. Trishchynska,
V.V. Kavetska, R.V. Danko*
Language disorders: diagnosis and treatment
in neurological practice6

T. Chistyuk
Management of impaired
consciousness due to ischemic stroke 17

O.H. Oliynichenko
Analysis of the performance
of PET/CT using 18F-fluorodeoxyglucose
in comparison with other diagnostic
methods in drug-resistant epilepsy
in children.....20

Original Researches

*L.A. Babliuk, M.V. Kobzei,
R.V. Nesterak, H.M. Hrytsko*
Rehabilitation management of aphasia
in patients after an acute cerebrovascular
accident with speech therapy
and nootropic agents26

*M. Kekenadze, N. Kvirkvelia,
M. Beridze, Sh. Vashadze*
Functional disorders in amyotrophic
lateral sclerosis 36

*O.S. Teslenko, O.L. Tovazhnyanska, O.I. Kauk,
O.V. Markovska, A.S. Shapkin*
Structural and functional comparisons
in cognitive impairments
in patients with multiple sclerosis.....39

O.P. Onopriyenko, M.A. Trishchynska
Modern cytoprotective trends in the treatment
of acute ischemic stroke and psychogenic risk
factors in wartime conditions47

*Нехлопочин О.С., Вербов В.В.,
Чешук Є.В., Вороді М.В.*

Особливості неврологічної симптоматики
в пацієнтів із хребетно-спинномозковою
травмою на рівні грудопоясничного
переходу.....55

*O.S. Nekhlopychyn, V.V. Verbov,
Ye.V. Cheshuk, M.V. Vorodi*

Neurological symptomatology features
in patients with spine and spinal
cord trauma at the thoracolumbar
junction level.....55

*Sh. Vashadze, M. Kekenadze,
N. Kvirkvelia, M. Beridze*

Нервово-м'язове з'єднання
при бічному аміотрофічному склерозі.
Що ще треба знати?65

*Sh. Vashadze, M. Kekenadze,
N. Kvirkvelia, M. Beridze*

Neuromuscular junction
in amyotrophic lateral sclerosis.
Is there more to follow?65

Практикуючому неврологу

Іванчо А.І., Орос М.М.

Наслідки мінно-вибухової травми
як варіант посттравматичної енцефалопатії68

A.I. Ivancho, M.M. Oros

Consequences of mine-explosive injury
as a variant of post-traumatic encephalopathy68

*Стоянов О.М., Вастьянов Р.С.,
Мірджурєєв Е.М., Сон А.С.,
Волохова Г.О., Калашніков В.І.*

Можливості інтраназального лікувального
впливу на вегетативну систему
в реабілітаційній неврології.....75

*O.M. Stoyanov, R.S. Vastyanov,
E.M. Mirdzhuraev, A.S. Son,
G.O. Volokhova, V.I. Kalashnikov*

Effects of intranasal drug delivery
on the autonomic system
in rehabilitation neurology75

To Practicing Neurologist

УДК 616.831-005.4/.7-02:616.12-008.313.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.3.2024.1064>Дубенко О.Є.¹, Фломін Ю.В.^{2, 3}, Защипась Ю.П.², Прокопів М.М.³, Тріщинська М.А.⁴,
Кавецька В.В.⁵, Данько Р.В.⁶¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна² Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна⁴ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна⁵ Медичний реабілітаційний центр «Модричі», с. Модричі, Львівська обл., Україна⁶ Черкаський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни, м. Черкаси, Україна

Порушення мови: діагностика та лікування у неврологічній практиці

Резюме. Порушення мовних функцій, що виникають внаслідок мозкового інсульту чи інших вогнищевих уражень головного мозку, а також при деяких нейродегенеративних захворюваннях (афазія), часто зустрічаються у неврологічній практиці і мають негативний вплив на практично всі види соціальної взаємодії та якість життя пацієнтів. Мета роботи полягала у вивченні та узагальненні відомостей світової наукової літератури щодо афазії для досягнення консенсусу серед представників різних спеціальностей та оптимізації тактики лікувально-діагностичних заходів у пацієнтів з порушеннями мови. У PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library та Google Scholar був проведений пошук публікацій за період 2001–2023 рр., що присвячені порушенням мови при неврологічних захворюваннях, діагностиці та лікуванню афазій. У статті висвітлені історичні аспекти формування сучасних уявлень про порушення мови та розглянуті основні клінічні форми афазії, їх зв'язок з топографією уражень головного мозку. Діагностичні підходи при порушеннях мови та мовлення включають оцінювання мовної продукції, розуміння мови, називання предметів, повторення, читання та письмо, а також вимови та плавності мови, яке у клінічній практиці виконують лікарі-невропатологи і терапевти мови та мовлення (логопеди). На основі комплексного оцінювання мовних функцій порушення мови можна класифікувати як одну або кілька з семи основних клінічних форм афазії. Головними провісниками кращого відновлення мовних функцій є менша початкова тяжкість афазії, ранній початок лікування та достатній обсяг допомоги. Основою лікування та реабілітації при афазії є терапія мови та мовлення, яку можуть проводити як фахівці, так і родина пацієнта чи доглядальники. Роль медикаментозного лікування та неінвазивної стимуляції мозку у поліпшенні мовних функцій поки є дуже обмеженою і потребує подальших досліджень. Велике значення має навчання пацієнта та його родини певним особливостям комунікації при порушеннях мови. Майбутні стратегії лікування афазії, ймовірно, будуть полягати у комбінації поведінкового підходу з фармакотерапевтичними та нейромодуляційними втручаннями.

Ключові слова: порушення мови; афазія; неврологічна практика; мозковий інсульт; терапія мови та мовлення; діагностика; лікування; реабілітація; огляд

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrološkijskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Фломін Юрій Володимирович, доктор медичних наук, доцент, лікар-невролог, завідувач інсультного центру, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», вул. Зоологічна, 3В, м. Київ, 03057, Україна; e-mail: y.flomin@oberig.ua; тел.: +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03; асистент кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, УкраїнаFor correspondence: Yuriy Flomin, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Neurologist, Head of Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic" Oberig", Zoologichna street, 3V, Kyiv, 03057, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua; phone: +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03; Assistant at the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine

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

Вступ

Мова є винятковою особливістю людей, що дає змогу спілкуватися й опрацьовувати думки за допомогою знаків та символів. Афазії є набутими порушеннями мови, що асоціюються з вогнищевими ураженнями домінуючої півкулі головного мозку і часто зустрічаються у неврологічній практиці [1]. Мовні розлади негативно впливають практично на всі види повсякденної життєдіяльності та соціальної взаємодії й нерідко спричиняють значні страждання пацієнтів та їх близьких [2]. Крім того, наявність афазії суттєво ускладнює взаємодію пацієнта з медичною системою, зокрема розуміння скарг, збір анамнезу, обговорення варіантів лікування, отримання інформованої згоди, виконання призначень та отримання інших послуг.

Попри їх поширеність розлади мови не завжди легко виявити та оцінити у рутинній клінічній практиці. Крім того, історично сформувались різні погляди на номенклатуру та класифікацію мовних розладів. Деякі з цих поглядів є застарілими і перешкоджають впровадженню сучасних методів діагностики та лікування порушень мови.

Мета роботи: проаналізувати та узагальнити літературні відомості щодо проблеми афазії, щоб поліпшити взаєморозуміння серед представників різних медичних спеціальностей та оптимізувати підходи до діагностики та лікування афазії у неврологічній практиці.

Матеріали та методи

У PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) був проведений пошук публікацій за період 2001–2023 рр., що були присвячені порушенням мови, діагностиці та лікуванню афазій при неврологічних захворюваннях у дорослих пацієнтів.

Історичні аспекти уявлень про мову

У 1861 році молодий французький анатом і хірург П'єр Поль Брока опублікував знаменитий клінічний випадок пацієнта з ураженням лівої півкулі мозку, який страждав на порушення мови, і запропонував називати його «афемія» (термін «афазія», яким користуються і сьогодні, пізніше запропонував Труссо). У 1863 році Брока описав ще 10 випадків, коли у пацієнтів з порушеннями мови були наявні патологічні вогнища у задній частині третьої лобної звивини лівої півкулі (зона Брока). Отже, Брока залишився в історії першим, хто вивчав афазію та звернув увагу на асиметрію мозку людини, що дало розвиток концепції домінантності півкуль [3].

У 1870-х рр. свій видатний внесок у вивчення афазії зробив німецький невролог Карл Верніке: він встановив, що порушення мови можуть бути обумовлені ураженнями інших ділянок мозку, крім зони Брока, зокрема верхньої звивини скроневої частки лівої півкулі (зона Верніке). К. Верніке також сформулював концепцію двох анатомічних зон, що пов'язані з мовою: передня

зона, при ураженні якої пацієнт зовсім не розмовляє або вимовляє лише окремі слова, але розуміє мову, та задня зона, що пов'язана з розумінням мови та письмом. Він також припускав наявність аркоподібного пучка (*fasciculus arcuatus*), що з'єднує ці дві зони, а його ураження назвав провідниковою (кондуктивною) афазією [4, 5].

У 1960-х рр. Норман Гешвінд запропонував модульну класифікацію порушень мови, що широко використовується у неврологічній практиці багатьох країн. Анатомічною основою цієї класифікації стали зона Брока, зона Верніке, дугоподібний пучок, ангулярна звивина та звивини Гешля (первинна слухова кора) [6, 7].

На сьогодні зрозуміло, що мовні функції залежать від інтегративної діяльності багатьох зон кори головного мозку, які переважно оточують сильвієву борозну домінуючої півкулі мозку. Не до кінця зрозумілим залишається той факт, що функція мови та домінуючої руки пов'язана виключно або переважно з однією півкулею (у 97 % людей лівою), тоді як більшість інших нейрофізіологічних функцій представлені в обох гемісферах головного мозку [8–10].

Основні клінічні форми афазії

Уявлення про найбільш поширені форми афазії у неврологічній практиці сформувались у другій половині ХХ сторіччя [11, 12]. Для визначення клінічної форми афазії клініцист має оцінити усі *шість компонентів мовної функції*: мовну продукцію, розуміння мови, називання предметів, повторення, читання та письмо. Слід враховувати, що при ураженнях лівої півкулі мозку часто спостерігаються апраксії, що також можуть суттєво впливати на мову.

1. Моторна афазія (Брока). Ураження лівої нижньої лобної звивини (поля 44 та 45 за Бродманом) та прилеглої білої речовини, передусім характерне для ішемічного інсульту у басейні середньої мозкової артерії, призводять головним чином до порушення мовної продукції. Пацієнт говорить уривчасто, зі значними зусиллями та великою кількістю фонетичних (заміна одного звука іншим) та/або семантичних (заміщення одного слова іншим) парафазій. Мовлення пацієнтів погано артикульоване, помітно страждає граматична структура усної та письмової мови (випадають дієслова, сполучники, прийменники, залишаються лише іменники, що отримало назву «телеграфний стиль»). Розуміння усної та письмової мови страждає меншою мірою, повторення, читання та письмо порушені. Порушення мови часто погіршує апраксія та слабкість правої руки (у правшів). Пацієнти з афазією Брока усвідомлюють власний дефіцит і нерідко сильно страждають через порушення мови.

2. Транскортикальна моторна афазія. Подібно до моторної афазії (Брока) ця форма афазії характеризується уповільненням, утрудненням та збідненням мовної продукції. Вогнище ураження охоплює ділянки лобної частки спереду або вище від зони Брока. Розуміння мови суттєво не порушене, повторення слів і фраз збе-

режене, але часто спостерігаються семантичні парафазії, персеверації (повторення одного й того ж слова чи його частини) та ехололія (пацієнт повторює слова та фрази, які чує).

3. Сенсорна афазія (Верніке). Ця форма афазії, що зазвичай пов'язана з інсультами з ураженням зони Верніке (кора та прилегла біла речовина задньої частини верхньої скроневої звивини — поле 22 за Бродманом), характеризується порушенням розуміння усної та письмової мови. При цьому, як правило, зберігаються достатня швидкість і плавність мови, але сильно страждає її зміст, є багато парафазій та неологізмів, суттєво порушені письмо, читання, повторення та називання предметів. Пацієнти з цією формою афазії часто не усвідомлюють свого дефекту, тому в оточуючих інколи складається враження, що вони перебувають у стані сплутаної свідомості чи навіть збожеволіли.

4. Транскортикальна сенсорна афазія. Ця форма асоціюється з судинними ураженнями, що відокремлюють зони Брока та Верніке від задніх ділянок півкулі. Спонтанна мова плавна (можливі неологізми), повторення збережене (інколи ехололія), але сильно страждає розуміння усної та письмової мови.

5. Провідникова афазія. Провідникова (кондуктивна) афазія пов'язана з ураженням аркоподібного пучка, що обмовлено вогнищами у підкірковій білій речовині нижньої тім'яної частки, надкрайовій звивині та зовнішній капсулі. Особливостями цієї форми афазії є збережені швидкість мовної продукції та артикуляція, розуміння мови та подекуди читання. При цьому грубо порушене повторення (особливо фраз та речень), у мові є чимало фонетичних та/або семантичних парафазій. Розуміння зверненої мови зазвичай достатнє, проте порушені називання предметів (аномія) та письмо (містити багато помилок).

6. Амнестична афазія. Амнестична (аномічна) афазія розвивається при ураженні тім'яно-скронево-потиличної асоціативної кори — кутової звивини лівої півкулі (поля 37, 39 та 40 за Бродманом). Відмінною рисою цієї форми афазії є грубе порушення називання предметів (аномія). Мова плавна, граматику збережена, розуміння мови та повторення явно не порушені.

7. Тотальна афазія. Повна (тотальна) афазія виникає при масивних ураженнях доміантної (зазвичай лівої) півкулі мозку, коли страждають як зона Верніке, так і зона Брока. Це найтяжча форма афазії, коли у пацієнта повністю відсутні не тільки мовна продукція та розуміння мови, але й продукція звуків.

Крім зазначених вище семи основних клінічних форм афазії, також виокремлюють первинну прогресуючу афазію та підкіркові афазії. При первинній прогресуючій афазії, що переважно спричинена нейродегенеративними захворюваннями, як-от хвороба Альцгеймера або фронтотемпоральна дегенерація, мовні здібності погіршуються поступово і порушення повільно прогресують. Дегенеративні зміни у корі доміантної півкулі можуть спричиняти зростаючі труднощі при підборі необхідних слів, що нагадують прояви афазії Брока, та зниження номінативної сторони мови. Мовні пору-

шення при підкірковій афазії, що виникають при ураженні підкіркових структур доміантної півкулі мозку (базальних гангліїв, таламуса, білої речовини), зазвичай нетипові і часто супроводжуються вираженою дизартрією, тому їх буває важко класифікувати. Розрізняють два типи підкіркових афазій: при таламічних вогнищах та при неталамічних вогнищах. Вогнища у задній частині лівого таламуса викликають дуже різні, часто атипичні мовні порушення. Вогнища, що охоплюють передні, дорсолатеральні, вентролатеральні, передні дорсомедіальні або передньомедіальні ділянки таламуса, можуть спричинити афазії змішаного характеру (транскортикальну змішану) або транскортикальну сенсорну афазію. Типовими характеристиками цих форм афазії є плавна та граматично правильна мовна продукція, проте мова збіднена, фрази та речення короткі, розуміння мови порушене, зустрічається ехололія, але повторення досить хороше. При цьому можуть спостерігатись аномія, аграфія та дислексія різного ступеня тяжкості.

Окремим мовним розладом є вербальна апраксія — порушення мови, які виникають внаслідок погіршення сенсомоторного програмування, що необхідне для нормального мовлення. У пацієнтів із вербальною апраксією відсутні явні ознаки дизартрії чи афазії, проте спостерігаються спотворення вимови (заміни чи додавання фонем, неправильні наголоси, невідповідні паузи, диспросодія тощо).

Отже, плавність є тією основною ознакою, за якою усі порушення мови поділяють на афазії з плавною та уривчастою мовою [13]. До останніх відносять моторну афазію (Брока), транскортикальну моторну та тотальну афазію, а також підкіркові афазії. До афатичних порушень з плавною мовою — сенсорну афазію (Верніке), транскортикальну сенсорну, провідникову та амнестичну афазії. Характеристики основних клінічних форм афазії наведені у табл. 1.

У комплексному підході до діагностики та формування лікувальних стратегій при афазії важливу роль відіграє оцінювання мовних функцій за допомогою надійних інструментів, як-от Бостонське діагностичне дослідження афазії (Boston Diagnostic Aphasia Examination), тест «Західна батарея афазії» (Western Aphasia Battery), тест скринінгу для виявлення афазії Френчай (Frenchay Aphasia Screening Test), індекс спроможності до спілкування Порча (Porch Index of Communicative Ability) тощо. Обираючи конкретний тест, фахівець бере до уваги рідну мову, культурні особливості та потреби пацієнта. Кожен з цих інструментів допомагає у спрощенні та категоризації різних аспектів афазії для подальшого лікування і реабілітації.

Прогноз відновлення мови

Афазії можуть бути спричинені багатьма вогнищевими або дифузними ураженнями головного мозку, які залучають мовні зони: черепно-мозковою травмою, пухлинами, нейродегенеративними захворюваннями (хвороба Альцгеймера, первинна прогресуюча афазія), але найчастішою причиною є мозковий інсульт. При ішемічному інсульті розвиток афазії пов'язаний з

Таблиця 1. Основні характеристики найбільш поширених клінічних форм афазії

Форма афазії	Плавність	Повторювання	Називання	Розуміння	Читання	Письмо	Парафазії
Моторна	–	–	–	+/-	–	–	+
Транскортикальна моторна	–	+	–	+	–	–	+
Тотальна	–	–	–	–	–	–	–
Провідникова	+	–	–	+	–	–	+
Сенсорна	+	–	–	–	–	–	+
Транскортикальна сенсорна	+	+	–	–	–	–	+
Амнестична	+	+	–	+	–	–	–

інфарктами в басейні лівої середньої мозкової артерії та частково задньої мозкової артерії, а специфічні клінічні синдроми афазій залежать від ураження окремих артеріальних гілок, які безпосередньо кровопостачають мовні зони [1, 12].

У процесі відновлення складно передбачити, у яких саме неврологічних пацієнтів з афазією лікування та реабілітація будуть ефективними і які саме терапевтичні втручання дадуть найкращі результати. Велика міжнародна група дослідників дійшла висновку, що найважливішими провісниками кращого відновлення мовних функцій є молодий вік пацієнта (менше від 55 років), менш тяжка афазія в дебюті та ранній початок лікування (протягом 1 місяця від дня захворювання) [14]. Серед численних прогностичних факторів, що вивчалися у дослідженнях, практично єдиним надійним та незалежним предиктором гіршого відновлення мовних функцій була більша початкова тяжкість афазії, яка корелювала з розміром вогнищ у мозку. Хоча тяжкість афазії є багатовимірним конструктом і різні пацієнти з тяжкою афазією можуть мати різні профілі порушень, узагалі в пацієнтів з більш вираженими мовними порушеннями нижча ймовірність спонтанного відновлення мови та менша ефективність лікувальних втручань [15, 16]. Результати масштабного клінічного дослідження чинників, що впливають на результати мовної реабілітації при афазії (Predicting Outcomes of Language Rehabilitation in Aphasia — POLAR), вказують на те, що у пацієнтів з найтяжчою афазією було документоване найменше поліпшення мовних функцій після 30 терапевтичних сесій [17]. Отже, пацієнти з тяжкою афазією найбільше потребують допомоги; утім, існуючі лікувальні втручання у них, на жаль, є найменш ефективними.

Лікування та реабілітація при афазії

Афазія є проблемою на межі неврології, психології та лінгвістики, тому при порушеннях мови використовуються декілька лікувальних підходів: дидактичний (повторне вивчення мови); модифікація поведінки (навчання використанню мови на основі принципів поведінкової психології); стимуляція (доступ до неушкодженої мови шляхом достатньої стимуляції); прагматичний (використання збережених навичок для спілкування у будь-який можливий спосіб) і на базі когні-

тивної нейропсихології (втручання, що ґрунтуються на теоріях мовних процесів та їх порушень) [11, 18]. Проте більшість запропонованих підходів можна віднести до одного з двох напрямків [19]:

1) підходи, що фокусуються на зменшенні дефіциту і спрямовані передусім на усунення мовних порушень за допомогою структурованої терапії, яка націлена на компоненти мовних функцій, як-от фонологія, лексика, семантика або синтаксис (стратегії відновлення);

2) функціональні комунікаційні підходи, що націлені на поліпшення здатності до комунікації і не обов'язково передбачають суттєве зменшення мовних або мовленнєвих порушень (стратегії компенсації).

Мета стратегій відновлення полягає у тому, щоб поліпшити мовні функції з надією на те, що це призведе до кращої здатності до комунікації та, як наслідок, вищої якості життя пацієнта. Утім, як стверджують прихильники новішого підходу — лікування афазії, яке індуковане обмеженнями (constraint-induced aphasia therapy), — представники прагматичних функціональних напрямків терапії фактично збільшують мовні порушення через невикористання мовних навичок. Лікування афазії, яке індуковане обмеженнями, ґрунтується на концепції, що досвід (або використання) поліпшує функціонування системи, тоді як брак досвіду (або невикористання) може призвести до її занепаду [21]. У повсякденній практиці зазвичай використовуються змішані підходи. У клінічній настанові Королівського колегіуму терапевтів мови та мовлення рекомендований багаторівневий підхід, що мінімізує обмеження життєдіяльності, зважає на емоційне благополуччя та сприяє поліпшенню участі. Зменшення обмежень життєдіяльності зазвичай можна досягти шляхом поєднання визначення точного місця «поломки» та впливу на нього з розвитком альтернативної комунікації. Водночас поліпшення участі, як правило, передбачає, з одного боку, навчання родини пацієнта, з іншого боку, відпрацювання методів, які полегшують вербальну комунікацію у повсякденному житті [11].

Найпоширенішим підходом до лікування та реабілітації при афазії є поведінковий підхід, який має назву «терапія мови та мовлення» (ТММ) [16]. Цей метод був описаний Полем Брока ще у 1865 році, проте досі

залишається стандартом лікування пацієнтів з афазією [21]. Автори останнього кохранівського огляду дійшли висновку, що існують достатні докази ефективності ТММ у пацієнтів з афазією після інсульту з огляду на поліпшення функціональної комунікації, читання, письма та експресивної мови порівняно з відсутністю терапії. Є певні підстави вважати, що вища інтенсивність, більший обсяг або більша тривалість терапії можуть бути більш корисними, проте висока інтенсивність втручань та великий обсяг терапії можуть бути прийнятними не в усіх випадках [22]. Водночас даних щодо оптимальної тактики терапії мови та мовлення (терміни від початку захворювання, інтенсивність, тривалість для досягнення найкращих можливих результатів лікування у кожному випадку) поки недостатньо, і дослідження в цій сфері продовжуються [15, 18, 23]. У метааналізі були виявлені ознаки того, що збільшення обсягу ТММ може сприяти поліпшенню мовних функцій та комунікаційних показників, проте ефективність ТММ була нижчою при більш тяжкій афазії і зменшувалась з часом від початку захворювання [24]. Узагальнивши дані 174 досліджень у 24 країнах (майже 6000 пацієнтів), М.С. Brady та співавт. дійшли висновку, що з найбільшим ступенем відновлення мовних функцій при афазії асоціюються ранній початок лікування (протягом перших 28 днів), помірна інтенсивність терапії (2–4 години ТММ на тиждень) та достатній загальний її обсяг (20–50 годин ТММ). Цікаво, що для поліпшення розуміння мови необхідно більше ніж 9 годин занять на тиждень, причому для досягнення позитивних результатів не мало значення, фахівець чи родич працював з пацієнтом [25]. Чи досягнуть пацієнти з афазією у процесі одужання стадії плато, поки невідомо. Водночас С. Breitenstein та співавт. переконливо продемонстрували ефективність ТММ для поліпшення вербальної комунікації та якості життя пацієнтів у віддаленому періоді інсульту [26]. А результати дослідження L. Johnson та співавт. свідчать, що у пацієнтів після інсульту поліпшення мовних функцій можливе впродовж кількох років і його ступінь прямо пропорційний обсягу допомоги (ТММ) [16].

Були проведені кілька клінічних випробувань медикаментозних втручань у пацієнтів з афазією після інсульту. Результати цих досліджень вказують на можливу ефективність мемантину, донепезилу, декстроамфетаміну та пірацетаму, хоча їх вплив був дуже обмеженим, а останні два засоби викликали занепокоєння щодо безпеки [18, 27, 28]. В одному з контрольованих клінічних випробувань було продемонстровано, що лікування донепезилом (до 10 мг на день впродовж 16 тижнів) при постінсультній афазії мало позитивний вплив на результати низки тестів мовних функцій, проте ефект лікування не зберігся після його завершення (20-й тиждень), а в іншому плацебо-контрольованому клінічному випробуванні позитивних ефектів лікування донепезилом не виявлено, проте лікування мемантином (20 мг на день) асоціювалося з кращими результатами оцінювання мовних функцій при хронічній афазії [29].

Нещодавно було продемонстровано, що лікування донепезилом (до 10 мг на добу впродовж 10 тижнів) окремо або у поєднанні з інтенсивною ТММ зменшувало тяжкість афазії у віддаленому періоді інсульту [30]. Є також попередні дані щодо позитивного впливу селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну на називання предметів при ураженнях мозку певної локалізації [31]. Важливо пам'ятати, що жоден з лікарських засобів не продемонстрував ефективності у лікуванні афазії без ТММ, й у цій сфері необхідні подальші дослідження [32].

На сьогодні немає переконливих доказів ефективності при афазії методів неінвазивної стимуляції мозку, як-от повторна транскраніальна магнітна стимуляція чи стимуляція постійним струмом, хоча окремі дослідження свідчили про перспективність цих втручань [33, 34].

Важливим є системний та індивідуалізований підхід до реабілітації. Успішність таких заходів також залежить від ступеня ушкодження та індивідуальних особливостей кожного пацієнта. Ранній, регулярний, тривалий та гнучкий підхід сприяє ефективному відновленню [17, 35].

Практики ТММ можуть бути як індивідуальними, так і груповими, а також об'єднаними з сесіями фізичних та/або ерготерапевтів. Групові практики можуть стимулювати взаємну мотивацію та підтримку між учасниками, що сприяє активнішому їх залученню до реабілітаційних заходів. Можливість взаємодії з іншими пацієнтами допомагає у створенні сприятливого соціального середовища, що може позитивно впливати на емоційний та загальний стан пацієнтів. Для деяких видів мовної реабілітації (наприклад, заходи для розвитку комунікативних навичок) групові сесії можуть забезпечувати ефективніший спосіб тренувань через спільну практику. З іншого боку, індивідуальні сесії дають можливість сформулювати індивідуальний підхід до конкретного пацієнта, враховуючи його особливості та потреби. Індивідуальні практики можуть бути спрямовані на глибше вивчення конкретних проблем та потреб пацієнта, допомагаючи врахувати особисті аспекти реабілітації. Можливість швидкого коригування та адаптації плану реабілітації при індивідуальних сесіях дає змогу ефективно використовувати потенціал пацієнта. Комбінація групових та індивідуальних практик дозволяє забезпечити гнучкість у реабілітаційному процесі, адаптуючи його до конкретних потреб кожного пацієнта. Спільна робота у групі та індивідуальні консультації можуть позитивно впливати на психосоціальний стан та самопочуття пацієнта, забезпечуючи комплексний підхід до реабілітації. Вибір між груповими та індивідуальними практиками залежить від конкретних потреб та вимог пацієнта. Комбінація цих підходів може забезпечити найбільш ефективну та індивідуалізовану підтримку в процесі реабілітації [36, 37].

Після детальної діагностики афазії терапевт мови і мовлення підбирає ефективні завдання, враховуючи особливості помилок, яких припускається пацієнт при виконанні завдань, ступінь тяжкості порушень мови,

індивідуальні особливості пацієнта та інші розлади, як-от зорово-просторові порушення, апраксія чи когнітивне зниження. Ефективними є такі завдання для осіб із порушеннями мови:

1. Аудіорозуміння: прослуховування аудіофрагментів, опис різних ситуацій. Визначення розуміння мовного матеріалу.

2. Візуальна лексика: робота над поняттям «картинка — значення», «слово — значення». Пацієнту дається низка картинок, що відповідає поданому слову, це демонструє розуміння лексичних зв'язків.

3. Словесні асоціації: пацієнт називає слово, до якого потрібно знайти асоційоване. Це допомагає виміряти здатність до асоціативного мислення та словниковий запас.

4. Фразові завдання: пацієнту необхідно завершити фрази, виражаючи конкретні ідеї. Такий вид завдань допомагає пацієнту відновити чи поліпшити програмування зв'язного висловлювання, формулювання власної думки.

5. Відтворення звуків: пацієнт прослуховує аудіофрагменти і відтворює окремі звуки, склади або слова. Завдання допомагає визначити рівень відтворення мовних звуків та звукової структури.

6. Мовний зразок: пацієнт читає короткий текст або розповідь та характеризує основні його аспекти, як-от граматику, лексику та послідовність думок.

Значна частина пацієнтів з афазією, які мають тяжкі порушення комунікації, в ході ТММ проявляє негативізм, відмовляється від співпраці та/або має низьку мотивацію до занять через відсутність мовної продукції, неспроможність висловити свої думки та донести до оточуючих власні бажання чи потреби. Важливе завдання терапевта мови і мовлення полягає у тому, щоб від самого початку терапії навчити родичів та осіб, які працюють із пацієнтом (члени мультидисциплінарної команди), особливостям спілкування із пацієнтом з афазією (див. нижче) [38]. Це суттєво допомагає відновити чи поліпшити комунікацію. Важливо пам'ятати про повторні оцінки мовної функції, які слід проводити кожні 2–3 тижні з метою корекції плану подальшої реабілітації. Найкращі результати в цьому важливому процесі забезпечує системний підхід та регулярні ретельно сплановані заняття [39, 40].

Особливості комунікації з пацієнтом, який має порушення мови

1. Не ставтеся до дорослої людини з афазією як до дитини.

2. Підтримка, а не тиск: підтримуйте, але уникайте тиску на пацієнта.

3. Використовуйте короткі речення та повторюйте ключові слова.

4. Застосовуйте альтернативні (невербальні) методи комунікації (символи, рисунки, фото, жести тощо).

5. Інтенсивні заняття: заняття мають бути досить тривалими і напруженими, особливо в ранньому періоді відновлення.

6. Рідна мова: говоріть рідною для пацієнта мовою.

7. Зона розвитку: дайте можливість пацієнту самостійно вирішувати, що йому одягнути відповідно до уподобань, яку їжу обрати з огляду на дієтичні особливості, хто може його навідувати та у який час, що він хоче дивитися, надавайте право самостійно визначати пріоритети у плані реабілітації.

8. Створіть середовище, що сприяє незалежності та контролю над власним життям. Уникайте надмірної опіки та давайте простір для самостійності. Самостійність — це розвиток.

Отже, відновлення мовних функцій — це складний і тривалий процес, але його результати виправдовують витрачені час та зусилля. У цілому найбільш перспективні стратегії лікування та реабілітації при афазії, ймовірно, полягають у комбінації поведінкових підходів з медикаментозним лікуванням та нейромодуляцією, що сприяє реорганізації мовних нейронних мереж мозку, кращій обробці мовних стимулів та поліпшенню вербальної комунікації.

Висновки

1. Афазія є розладом мови, що часто зустрічається у неврологічній практиці і негативно впливає на повсякденну життєдіяльність та якість життя пацієнтів.

2. Сучасні уявлення про мовні функції та їх порушення почали формуватися близько 150 років тому у роботах П. Брока та К. Верніке і набули подальшого розвитку протягом останніх десятиріч.

3. Порушення мови, що включають порушення мовної продукції, розуміння мови, повторення, називання предметів, читання та письма, дозволяють виокремити кілька клінічних форм афазії, як-от моторна, сенсорна, транскортикальна моторна, транскортикальна сенсорна, провідникова, амнестична та тотальна афазія, що асоціюються з ураженнями певних мозкових зон (зазвичай у домінуючій лівій півкулі головного мозку).

4. Провісниками кращого відновлення мовних функцій є менша початкова тяжкість проявів афазії, молодший вік пацієнта, ранній початок та достатній обсяг ТММ.

5. Кілька лікарських засобів можуть мати невеликий позитивний вплив на поліпшення мовних функцій при афазії, але їх безпека та ефективність потребують підтвердження у більш масштабних клінічних випробуваннях.

6. Найбільш перспективні стратегії лікування та реабілітації при афазії полягають у комбінації фармакотерапевтичних, нейромодуляційних та поведінкових підходів.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана без фінансової підтримки.

Внесок авторів. Дубенко О.Є. — концепція і дизайн, методологія, написання та редагування; Фломін Ю.В. — концепція і дизайн, аналіз отриманих даних, написання та редагування тексту; Защипась Ю.П., Кавецька В.В. — збір і обробка літературних даних, написання тексту; Прокопів М.М. — формальний аналіз, рецензування та редагування; Тріщинська М.А. — рецензування та редагування; Данько Р.В. — написання та редагування тексту.

Список літератури

- Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol*. 2014 Oct;10(10):554-69. doi: 10.1038/nrneur.2014.159.
- Draper B, Bowring G, Thompson C, Van Heyst J, Conroy P, Thompson J. Stress in caregivers of aphasic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2007 Feb;21(2):122-30. doi: 10.1177/0269215506071251.
- Berker EA, Berker AH, Smith A. Translation of Broca's 1865 report. Localization of speech in the third left frontal convolution. *Arch Neurol*. 1986;43(10):1065-72. doi: 10.1001/archneur.1986.00520100069017.
- Geschwind N, Quadfasel FA, Segarra J. Isolation of the speech area. *Neuropsychologia*. 1968;6(4):327-340. doi: 10.1016/0028-3932(68)90005-5.
- Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex*. 2008;44(8):953-61. doi: 10.1016/j.cortex.2008.04.002.
- Geschwind N. Wernicke's contribution to the study of aphasia. *Cortex*. 1967 December;3(4):449-463. doi: 10.1016/S0010-9452(67)80030-3.
- Geschwind N. The organization of language and the brain. *Science*. 1970 Nov 27;170(3961):940-4. doi: 10.1126/science.170.3961.940.
- Hillis AE. Aphasia: progress in the last quarter of a century. *Neurology*. 2007 Jul 10;69(2):200-13. doi: 10.1212/01.wnl.0000265600.69385.6f.
- Hickok G, Venezia J, Teghipco A. Beyond Broca: neural architecture and evolution of a dual motor speech coordination system. *Brain*. 2023 May 2;146(5):1775-1790. doi: 10.1093/brain/awac454.
- Wilson SM, Schneck SM. Neuroplasticity in post-stroke aphasia: a systematic review and meta-analysis of functional imaging studies of reorganization of language processing. *Neurobiol Lang*. 2021;2:22-82. doi: 10.1162/nol_a_00025.
- O'Sullivan M, Brownset S, Copland D et al. Language and language disorders: neuroscience to clinical practice. *Pract Neurol*. 2019;19(5):380-388. doi: 10.1136/practneurol-2018-00196.
- Alexander MP & Benson DF. The Aphasia and Related Disturbances. In: RJ Joynt (Ed.). *Clinical Neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1991. P. 1-58.
- Kass JS, Mizrahi EM. *Neurology secrets*. Sixth edition. Elsevier, 2017. 531 p.
- REhabilitation and recovery of peopLE with Aphasia after Stroke (RELEASE) Collaborators. Predictors of Poststroke Aphasia Recovery: A Systematic Review-Informed Individual Participant Data Meta-Analysis. *Stroke*. 2021 May;52(5):1778-1787. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031162.
- Godecke E, Armstrong EA, Rai T, et al. A randomized controlled trial of very early rehabilitation in speech after stroke. *Int J Stroke*. 2016 Jul;11(5):586-92. doi: 10.1177/1747493016641116.
- Johnson L, Basilakos A, Yourganov G, Cai B, Bonilha L, Rorden C, Fridriksson J. Progression of Aphasia Severity in the Chronic Stages of Stroke. *Am J Speech Lang Pathol*. 2019 May 27;28(2):639-649. doi: 10.1044/2018_AJSLP-18-0123.
- Fridriksson J, Hillis AE. Current approaches to the treatment of post-stroke aphasia. *J Stroke*. 2021 May;23(2):183-201. doi: 10.5853/jos.2020.05015.
- Cichon N, Wlodarczyk L, Saluk-Bijak J, Bijak M, Redlicka J, Gorniak L, Miller E. Novel Advances to Post-Stroke Aphasia Pharmacology and Rehabilitation. *J Clin Med*. 2021 Aug 24;10(17):3778. doi: 10.3390/jcm10173778.
- Vitti E, Hillis AE. Treatment of post-stroke aphasia: A narrative review for stroke neurologists. *Int J Stroke*. 2021 Dec;16(9):1002-1008. doi: 10.1177/17474930211017807.
- Pulvermüller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke*. 2001 Jul;32(7):1621-6. doi: 10.1161/01.str.32.7.1621.
- Fama ME, Turkeltaub PE. Treatment of poststroke aphasia: current practice and new directions. *Semin Neurol*. 2014 Nov;34(5):504-13. doi: 10.1055/s-0034-1396004.
- Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P, Campbell P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, Issue 6. Art. No.: CD000425. DOI: 10.1002/14651858.CD000425.pub4.
- Dignam J, Copland D, McKinnon E, Burfein P, O'Brien K, Farrell A, Rodriguez AD. Intensive Versus Distributed Aphasia Therapy: A Nonrandomized, Parallel-Group, Dosage-Controlled Study. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2206-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009522.
- Harvey S, Carragher M, Dickey MW, Pierce JE, Rose ML. Dose effects in behavioural treatment of post-stroke aphasia: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2022 Jun;44(12):2548-2559. doi: 10.1080/09638288.2020.1843079.
- Brady MC, Ali M, VandenBerg K, et al. Complex speech-language therapy interventions for stroke-related aphasia: the RELEASE study incorporating a systematic review and individual participant data network meta-analysis. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2022 Sep. PMID: 36223438.
- Breitenstein C, Grewe T, Flöel A, et al.; FCET2EC study group. Intensive speech and language therapy in patients with chronic aphasia after stroke: a randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting. *Lancet*. 2017 Apr 15;389(10078):1528-1538. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30067-3.
- Greener J, Enderby P, Whurr R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(4):CD000424. doi: 10.1002/14651858.CD000424.
- Zhang J, Wei R, Chen Z, Luo B. Piracetam for Aphasia in Post-stroke Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs*. 2016 Jul;30(7):575-87. doi: 10.1007/s40263-016-0348-1.
- Zhang X, Shu B, Zhang D, Huang L, Fu Q, Du G. The Efficacy and Safety of Pharmacological Treatments for Post-stroke Aphasia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(7):509-521. doi: 10.2174/1871527317666180706143051.

30. Berthier ML, Edelkraut L, López-González FJ, et al. Donepezil alone and combined with intensive language-action therapy on depression and apathy in chronic post-stroke aphasia: A feasibility study. *Brain Lang.* 2023 Jan;236:105205. doi: 10.1016/j.bandl.2022.105205.
31. Hillis AE, Beh YY, Sebastian R, et al. Predicting recovery in acute poststroke aphasia. *Ann Neurol.* 2018 Mar;83(3):612-622. doi: 10.1002/ana.25184.
32. Berthier ML. Ten key reasons for continuing research on pharmacotherapy for post-stroke aphasia. *Aphasiology.* 2020;6:824-858. doi: 10.1080/02687038.2020.1769987.
33. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in adults with aphasia after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May 21;5(5):CD009760. doi: 10.1002/14651858.CD009760.pub4.
34. Shah-Basak P, Boukrina O, Li XR, Jebahi F, Kielar A. Targeted neurorehabilitation strategies in post-stroke aphasia. *Restor Neurol Neurosci.* 2023;41(3-4):129-191. doi: 10.3233/RNN-231344.
35. Kristinsson S, Basilakos A, den Ouden DB, et al. Predicting Outcomes of Language Rehabilitation: Prognostic Factors for Immediate and Long-Term Outcomes After Aphasia Therapy. *J Speech Lang Hear Res.* 2023 Mar 7;66(3):1068-1084. doi: 10.1044/2022_JSL-HR-22-00347.
36. Pierce JE, O'Halloran R, Menahemi-Falkov M, Togher L, Rose ML. Comparing higher and lower weekly treatment intensity for chronic aphasia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rehabil.* 2021;31:1289-313. doi: 10.1080/09602011.2017.1365730.
37. Fridriksson J, Basilakos A, Boyle M, et al. Demystifying the Complexity of Aphasia Treatment: Application of the Rehabilitation Treatment Specification System. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022 Mar;103(3):574-580. doi: 10.1016/j.apmr.2021.08.025.
38. Arnold H, Wallace SJ, Ryan B, et al. Current practice and barriers and facilitators to outcome measurement in aphasia rehabilitation: a cross-sectional study using the theoretical domains framework. *Aphasiology.* 2020;34(1):47-69. doi: 10.1080/02687038.2019.1678090.
39. Cavanaugh R, Kravetz C, Jarold L, et al. Is there a research-practice dosage gap in aphasia rehabilitation? *American Journal of Speech-Language Pathology.* 2021;30(5):2115-2129. doi: 10.1044/2021_AJSLP-20-00257.
40. Menahemi-Falkov M, Breitenstein C, Pierce JE, et al. A systematic review of maintenance following intensive therapy programs in chronic poststroke aphasia: importance of individual response analysis. *Disability and Rehabilitation.* 2021;44(20):5811-5826. doi: 10.1080/09638288.2021.1955303.

Отримано/Received 01.03.2024

Рецензовано/Revised 12.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.03.2024 ■

Information about authors

Olga Dubenko, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: olgadubenko05@gmail.com; phone: +380 (50) 660-14-42; <https://orcid.org/0000-0002-4911-5613>

Yuriy Flomin, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Neurologist, Head of Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua; phone: +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03; Assistant at the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7123-3659>

Yuliia Zashchypas, Senior Speech and Language Therapist, Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine; e-mail: yuliazpc@gmail.com; phone: +380 (63) 141-31-40, +380 (44) 521-30-03; <https://orcid.org/0009-0002-2366-3440>

Maria Prokopiv, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: prokopivmm@gmail.com; tel.: +380 (66) 268-35-27; <https://orcid.org/0000-0001-5467-3946>

Maryna Trishchynska, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Head of the Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; phone: +380 (67) 749-52-57; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

Viktoriiia Kavetska, Speech and Language Therapist, Medical Rehabilitation Center "Modrychi", Modrychi village, Drohobyskyi district, Lviv region, Ukraine; e-mail: viktoriahomisin@gmail.com; phone: +380 (32) 242-69-61; <https://orcid.org/0009-0003-3896-7727>

Ruslan Danko, PhD, Neurologist, Head of the Rehabilitation Department, Cherkasy Regional Clinical Hospital of War Veterans, Cherkasy, Ukraine; e-mail: mrs999@i.ua; phone: +380 (50) 352-36-67; <https://orcid.org/0009-0007-2682-5915>

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. No additional funding.

Authors' contribution. O. Dubenko — concept and design, methodology, writing and editing; Y. Flomin — concept and design, analysis of the obtained data, writing and editing of the text; Y. Zashchypas, V. Kavetska — collection and processing of literary data, text writing; M. Prokopiv — formal analysis, review and editing; M. Trishchynska — reviewing and editing; R. Danko — writing and editing text.

O. Ye. Dubenko¹, Yu. V. Flomin^{2, 3}, Yu. P. Zashchypas², M. M. Prokopiv³, M. A. Trishchynska⁴, V. V. Kavetska⁵, R. V. Danko⁶

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁵Medical Rehabilitation Center "Modrychi", Modrychi village, Lviv Region, Ukraine

⁶Cherkasy Regional Clinical Hospital of War Veterans, Cherkasy, Ukraine

Language disorders: diagnosis and treatment in neurological practice

Abstract. Language disorders resulting from cerebral stroke or other focal brain lesions, as well as from some neurodegenerative diseases (aphasia) are common in neurological practice and have a negative impact on almost all kinds of social interaction and the

quality of life of patients. The aim of this work was to study and summarize the information on aphasia in the world scientific literature in order to achieve a consensus among representatives of different specialties and to optimize the diagnostic and treatment

strategies in patients with language disorders. We searched for publications from 2001 to 2023 on language disorders in neurological diseases, diagnosis, and treatment of aphasia in the PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, and Google Scholar databases. The article highlights the historical aspects of the formation of modern ideas about language disorders and considers the main clinical forms of aphasia, their relationship with the topography of brain lesions. Diagnostic approaches in speech and language disorders include assessment of speech production, speech comprehension, naming, repetition, reading and writing, in addition to pronunciation and fluency, which is performed in clinical practice by neurologists, speech and language therapists. Based on a comprehensive assessment of language functions, language impairment can be classified as one or more of the seven main clinical forms of aphasia. The main predictors of a better recovery

of language functions are a milder initial severity of aphasia, an earlier initiation of treatment and an adequate scope of therapy. The basis of treatment and rehabilitation for aphasia is speech and language therapy, which can be carried out by both specialists and the patient's family or caregivers. The role of drug treatment and non-invasive brain stimulation in improving language functions is still very limited and requires further research. Teaching patients and their family certain rules of communication taking into account present language disorders is of great importance. Future treatment strategies for aphasia are likely to consist of a combination of a behavioral approach with pharmacotherapeutic and neuromodulatory interventions.

Keywords: language disorder; aphasia; neurological practice; stroke; speech and language therapy; diagnosis; treatment; rehabilitation; review

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



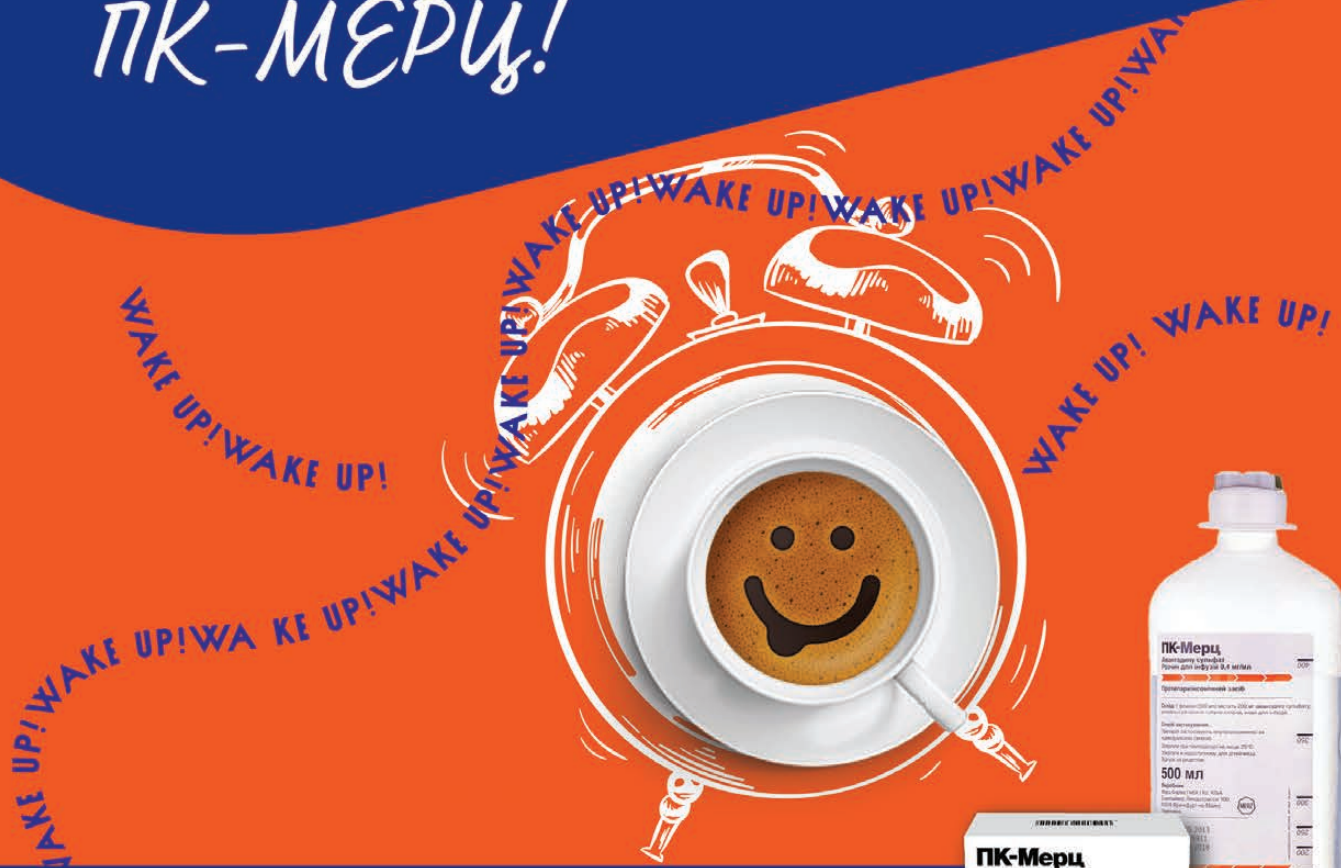
AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSAMED.UA

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Прокинься з ПК-МЕРЦ!



ПК-МЕРЦ® амантадину сульфат

- ◆ Рекомендований при черепно-мозкових травмах, розладах свідомості та акінетичних станах¹⁻⁴
- ◆ Єдиний в Україні амантадин у формі розчину для інфузій⁵

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПК-Мерц. Склад: діюча речовина: амантадину сульфат; 1 флакон (500 мл) містить амантадину сульфату 200 мг. Лікарська форма. Розчин для інфузій. Фармакотерапевтична група. Протипаркінсонічні препарати. Код АТХ N04B B01. Фармакологічні властивості. Амантадин має різні фармакологічні властивості. Він має непряму властивість агоніста стріарного допамінового рецептора. Дослідження на тваринах показали, що амантадин збільшує позаклітинну концентрацію допаміну як шляхом збільшення вивільнення допаміну, так і шляхом блокади зворотного захоплення у пресинаптичних нервових клітинах. У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, і в такий спосіб може чинити антихолінергічну дію. Амантадин має ефект синергчної дії з L-допою. Показання. Інтенсивна терапія та початкове лікування акінетичного кризу при різких загостреннях симптомів паркінсонізму. Для підвищення здатності зосереджувати увагу (вігільності) у посткоматозних станах різної етіології в лікарняних умовах. Протипоказання. Підвищена чутливість до амантадину або до будь-яких інших компонентів препарату; декомпенсована серцева недостатність (стадія NYHAIV); кардіоміопатія та міокардит; атріовентрикулярна блокада II або III ступеня; брадикардія (менше 55 ударів/хв); пролонгований інтервал QT (Bazett QTc >420 мс), або з помітними U-хвилями, або з уродженим QT-синдромом у сімейному анамнезі; тяжка шлуночкова аритмія, включаючи хаотичну поліморфну шлуночкову тахікардію; одночасне лікування будипіном або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT; знижений рівень калію або магнію в крові; епілепсія та інші судомні напади; тяжка ниркова недостатність; виразкова хвороба. Побічні реакції. Запаморочення, рухові порушення, порушення сну і психічна ажитация, затримка сечі у пацієнтів із гіпертрофією простати, нетримання сечі, зміна лібідю, «мармурова» шкіра, що супроводжується набряками нижньої частини гомілки і гомілковостопного суглоба, ортостатична дисрегуляція (розділ скорочено для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія владуску. За рецептом. Виробник. Мерц Фарма ГмбХ | Ко. KGaA/Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. Новак МОЗ України 05.01.2017 № 7, Р. п. № UA/2031/02/01. ЗМІНИ: Новак МОЗ України 04.10.2018 № 1809. Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. 1. Wojciech Danyś, Andrzej Dekundy, Astrid Scheschonko & Peter Riederer. J Neural Transm 2021 Feb;128(2):127-169. 2. Butterworth RF. Amantadine for the treatment of traumatic brain injury and its associated cognitive and neuro-behavioural complications. J Pharmacol Pharm Res, Volume 3(1): 1-5, 2020. 3. Giacino JT et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation. Neurology. 2018 Sep 4;91(10):450-460. 4. Butterworth RF. Amantadine for the treatment of Parkinson's Disease and its associated dyskinesias. J Parkinsons Dis Alzheimer Dis. 2020;7(1):7. 5. <http://www.drz.com.ua>.



Менеджмент порушення свідомості внаслідок ішемічного інсульту

Цереброваскулярна патологія — актуальна медико-соціальна проблема сучасного суспільства, яка має глобальний характер через значну поширеність, високу летальність та інвалідизацію хворих. Головне місце в структурі цереброваскулярних захворювань посідає інсульт, поширеність якого у світі становить від 150 до 200 на 100 тис. населення щорічно. Інсульт міцно утримує другу позицію серед причин смертності та першу — серед причин інвалідності пацієнтів. Одним з інвалідизуючих наслідків інсульту є порушення свідомості, що негативно впливає на результат захворювання й ускладнює проведення реабілітаційних заходів.

30 травня 2024 року за підтримки ГО «Українська асоціація медичної освіти», Видавничого дому «Заславський», «Міжнародного неврологічного журналу», медичного порталу www.mif-ua.com відбувся медичний форум «UKRAINE NEUROGLOBAL — 2024. Session 5», у рамках якого розглядалися актуальні питання неврології: фармакологічна корекція ішемічного каскаду, постінсультні когнітивні порушення, діагностика й лікування полінейропатії, хронічний стрес і розлади адаптації, порушення свідомості внаслідок ішемічного інсульту та ін.

З доповіддю «Менеджмент порушення свідомості внаслідок ішемічного інсульту» виступив доктор медичних наук, завідувач кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Антон Олександрович Волосовець.

Свідомість — це здатність пізнавати довкілля і самого себе за допомогою мислення й розуму, внаслідок чого формується інтелект особистості. Крім того, свідомість можна розглядати як стан психіки, у якому відбувається якісне суб'єктивне відображення об'єктивної дійсності у формі суб'єктивних сенсорних переживань. Найбільш часто порушення свідомості викликає дисфункція центральної нервової системи при гіпоглікемії, низькому артеріальному тиску, занадто швидкому/повільному серцевому ритмі, гіпоксії, гіперкапнії, отруєнні й органічному ураженні головного мозку. Існує мнемонічне правило для з'ясування етіології порушення свідомості — MIDAS, де M — менінгіт/енцефаліт, I — отруєння

(інтоксикація), D — цукровий діабет/метаболічні причини, A — аноксія, S — субарахноїдальний крововилив/субдуральна гематома.

Нерідко порушення свідомості спостерігаються після інсульту. Вони можуть включати коматозний стан, вегетативний стан і стан мінімальної свідомості. За даними різних досліджень, частота цих станів після інсульту становить від 0,2 до 3,4 випадку на 100 000 населення (Liu J. et al., 2023).

Залежно від глибини порушення свідомості прийнято виділяти: кому, сопор, приглушення і дезорієнтацію в просторі та часі. Кома — це стан, у якому пацієнт не має свідомості, не реагує на зовнішні подразники й не виконує ніяких дій. При сопорі пацієнт знаходиться в глибокому сні, але може реагувати на сильні зовнішні подразники, такі як біль і голос. Приглушення — стан, у якому пацієнт не повністю втратив свідомість, але може мати порушення уваги, концентрації, зорових і слухових функцій. Дезорієнтація в просторі та часі — стан, у якому пацієнт не може правильно орієнтуватися в просторі та не може визначити час.

Для оцінки свідомості використовують шкалу AVPU:

— A (Alert — притомний) — пацієнт у ясній свідомості, спонтанно відкриває очі, реагує на голос, має моторні функції;

— V (Voice — голос) — свідомість пацієнта порушена, але він відповідає на голосові команди. Реакція може бути виконана очима, голосом або рухом;

— P (Pain — біль) — пацієнт реагує лише на біль;

— U (Unresponsive — непритомний) — пацієнт непритомний, не відповідає на голосове звернення або біль.

Шкала коми Глазго — це шкала порушення свідомості й тяжкості коми з оцінкою таких параметрів, як розплющування очей, мовленнєва і рухова реакція, кожному з яких виставляється певна кількість балів. Залежно від підсумкових балів виділяють: ясну свідомість — 15 балів, помірне приглушення — 13–14 балів, глибоке приглушення — 11–12 балів, сопор — 9–10 балів, кома I ст. — 7–8 балів, кома II ст. — 5–6 балів, кома III ст. — 3–4 бали.

Доведено, що рівень свідомості залежить від виду інсульту. Так, геморагічні інсульти частіше призводять до тяжких порушень свідомості через набряк та обширні ураження мозкової тканини й підвищений внутрішньочерепний тиск. Для ішемічних інсультів порушення свідомості є більш характерним у випадку кардіоемболічного підтипу інсульту з ураженням церебральних та екстрацеребральних судин великого діаметра (внутрішньої сонної артерії, середньої мозкової артерії). Також до факторів ризику порушення свідомості належать: великий розмір ураження, локалізація у важливих для реалізації функції свідомості ділянках, наявність церебрального вклинення і низький бал за шкалою коми Глазго при надходженні пацієнта до лікарні.

За рівень свідомості відповідальні такі ділянки головного мозку, як передній гіпоталамус, біла речовина, стовбур, ретикулярна формація (РФ). Передній гіпоталамус регулює багато процесів, пов'язаних зі станом свідомості, що включають сон, пробудження, апетит, температуру тіла та інші біологічні ритми. Ця структура також може відігравати роль у визначенні настрою та емоційного стану. Асоціативні й комісуральні волокна білої речовини мозку забезпечують зв'язок між різними частинами мозку, включно із зв'язками між правою та лівою півкулями, між корою головного мозку й підкорковими структурами. Це дозволяє інтегрувати різні види інформації, що сприяють збереженню свідомості. Стовбур мозку відповідає за базові життєво важливі функції, такі як дихання, серцебиття, тонус м'язів. Ці функції необхідні для підтримання життя, тому стовбур мозку є ключовим елементом, який підтримує свідомість.

Ретикулярна формація (сітчастий утвір) — серцевина мозку, комплекс структур, що має велику протяжність. Вона починається від желеподібної субстанції спинного мозку й закінчується неспецифічними ядрами таламуса. Клітини РФ різної форми й розмірів мають велику кількість відростків, які переплітаються між собою та утворюють велику кількість контактів (аксон протягом 2 см утворює до 27 000 синапсів). Під мікроскопом РФ нагадує сітку, що й стало основою для її назви (лат. *reticularis* — сітчастий). Нейрони згруповані в 48 окремих ядрах, а також розташовані у складі багатьох структур стовбура і проміжного мозку.

Безпосереднього зв'язку з аферентними системами РФ не має, але до неї надходить колатеральними шляхами уся чутлива інформація, що прямує до таламуса. Характерною особливістю нейронів РФ є їхня постійна фоновна активність. Ця електрична активність мозку збігається з реакцією пробудження людини, її активною поведінкою. Це стало приводом для того, щоб назвати висхідний вплив ретикулярної формації висхідною активуючою системою. До активуючих систем належать ретикулярні ядра середнього мозку — блакитна пляма, яка бере активну участь у формуванні складних поведінкових реакцій, уваги, пам'яті, навчання, емоційно-мотиваційних реакцій.

В умовах ішемії виникає аноксична деполяризація, що завершується цитотоксичним набряком, який

через 4–6 годин, унаслідок ушкодження гематоенцефалічного бар'єра, супроводжується вазогенним набряком, що досягає свого піку на 2-гу — 4-ту добу. Деполяризація спричиняє викид із пресинаптичних закінчень нейронів великої кількості глутамату — збуджувачого нейромедіатора, який досить поширений у центральній нервовій системі. Нейроглія, яка поглинає надлишок глутамату, також пошкоджена, тому виникає ексайтотоксичність. Ексайтотоксичність (англ. *to excite* — збуджувати, активувати + токсичність) — патологічний процес, провідний щодо пошкодження й загибелі нервових клітин під впливом нейромедіаторів, які гіперактивують NMDA-рецептори. Медіатор приєднується до NMDA- та AMPA-рецепторів клітин і проковує вхід великої кількості кальцію, який, у свою чергу, активує низку ферментів, і загалом запускається ланцюг реакції: оксидативний стрес — запалення — смерть клітин.

Для корекції порушення свідомості використовують інвазивну/неінвазивну мозкову стимуляцію та медикamentозну терапію. Транскраніальні методи можуть стимулювати парієтальну, темпоральну й окципітальну кору, амантадин впливає на фронтальну кору і стріатум, золпідем — на бліду кулю.

Є повідомлення про викликаний золпідемом надзвичайний ефект збудження в пацієнтів у напівкоматозному стані, але ці результати не були відтворені. Єдине офіційне рандомізоване контрольоване дослідження золпідему в цьому контексті показало, що приблизно в 5 % пацієнтів (переважно з початковим рівнем гострого коронарного синдрому) спостерігалася транзиторна реакція тривалістю 1–2 години, але, на жаль, не було отримано доказів тривалої користі або кумулятивного ефекту. Реакція іноді супроводжувалася сонливістю і мала тенденцію зникати з часом. Метилфенідат може поліпшувати увагу і швидкість розумової діяльності в пацієнтів із черепно-мозковою травмою, але не поліпшує реакцію в пацієнтів із тривалим порушенням свідомості.

Єдині докази 1-го рівня на користь медичного втручання стосуються застосування амантадину. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні амантадину в дозі 100–200 мг на добу протягом 4 тижнів у пацієнтів, які були госпіталізовані через 4–16 тижнів після травми, продемонстровано більш швидке відновлення за шкалою оцінки інвалідності. Однак його довгострокові ефекти й переваги за межами цього вікна раннього втручання потребують подальшого дослідження.

У низці досліджень показано, що лікування амантадином сприяє пробудженню й більш активній участі пацієнтів у ранній реабілітації після інсульту. Так, у дослідженні А.М. Leclerc et al. [31], яке тривало 3,7 року, порівнювали ефективність амантадину і/або модафінілу. Було встановлено, що застосування амантадину в перший тиждень після інсульту покращує свідомість у 55 % хворих. Пацієнтів, які відповіли на терапію, частіше виписували додому або скеровували для проходження курсу реабілітації.

Амантадин — трициклічний аміноадамтан, похідне адамантану. Він виявляє непряму властивість агоніста стріарного дофамінового рецептора. Дослідження на тваринах показали, що амантадин збільшує позаклітинну концентрацію дофаміну як шляхом збільшення вивільнення дофаміну, так і шляхом блокади зворотного захоплення в пресинаптичних нервових клітинах.

У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, і в такий спосіб може чинити антихолінергічну дію. Також амантадин має ефект синергетичної дії з L-допа.

Блокування NMDA-рецепторів амантадином у пацієнтів з ішемічним інсультом сприяє зменшенню вираженості глутаматного каскаду зі збереженням площі пенумбри. Відновлення балансу нейромедіаторів — дофаміну й ацетилхоліну — забезпечує зменшення ексайтотоксичності глутамату.

У вітчизняному дослідженні В.А. Гриб і співавт. порівнювали ефективність загальноприйнятої терапії (І група) та лікувальної схеми з додатковим застосуванням препарату амантадину (ІІ група) у хворих у гострий період ішемічного інсульту.

Позитивна динаміка функціонального стану за шкалою NIHSS мала місце у 2 групах обстежуваних пацієнтів, середній бал яких на 4-й день інсульту становив $12,04 \pm 0,57$. Помітна різниця між показниками шкали в обох групах спостерігалась вже на 10-й день і наприкінці терапії становила $5,53 \pm 0,69$ для І групи та $2,49 \pm 0,78$ для ІІ групи.

Біспектральний індекс (BIS) — це параметр, який забезпечує пряме вимірювання ефекту загальної анестезії та седатії, а завдяки можливості обчислювання безперервної електроенцефалографії він дозволяє контролювати рівень свідомості та його динаміку під час проведення різних лікувальних опцій. Відзначена позитивна динаміка з вірогідними змінами показників BIS на 4-й і 10-й дні інсульту: І група — $74,00 \pm 11,16$ і $86,53 \pm 8,92$ ($p < 0,001$) відповідно, що свідчило про ефективність обох методів лікування.

Проте рівень свідомості на 10-й день після мозкової події у хворих ІІ групи вірогідно відрізнявся від таких пацієнтів І групи: $94,58 \pm 8,92$ проти $86,53 \pm 8,92$ ($p < 0,001$). Тобто на 10-й день більшість хворих ІІ групи перебували в стані ясної свідомості.

Також слід відзначити, що амантадину сульфат має дві лікарські форми — інфузії для внутрішньовенного застосування і таблетки, що значно розширює його те-

рапевтичні можливості. У пацієнтів після інсульту, які мають порушення свідомості, необхідне використання внутрішньовенного амантадину сульфату. Він призначається в дозі 200 мг 1–3 рази на добу. При цьому швидкість введення не повинна перевищувати 55 крапель за хвилину, що відповідає часу інфузії приблизно 3 години.

При призначенні амантадину слід враховувати особливості використання препарату. Пацієнти, які одночасно приймають нейролептики й амантадин, піддаються ризику розвитку злоякісного нейролептичного синдрому в разі раптового припинення прийому препарату амантадин. У пацієнтів з ураженням нирок може спостерігатися інтоксикація. Також необхідно бути особливо обережними при призначенні препарату пацієнтам з органічним мозковим синдромом або пацієнтам, схильним до судом, оскільки можливе виникнення судом і посилення вже наявних симптомів. Пацієнти з кардіоваскулярними порушеннями потребують нагляду лікаря під час лікування препаратом амантадин.

Для підвищення здатності зосереджувати увагу (вігільність) у пацієнтів після коми різної етіології амантадину сульфат призначається протягом 3–5 днів внутрішньовенно в добовій дозі 200 мг. Залежно від клінічного перебігу лікування може бути продовжене пероральними лікарськими формами протягом 4 тижнів у дозі 200 мг на добу.

Пероральний прийом амантадину сульфату слід розпочинати з прийому 1 таблетки, яка містить 100 мг амантадину сульфату, на добу в перші 4–7 днів з подальшим збільшенням добової дози на 1 таблетку 1 раз на тиждень до досягнення ефективної терапевтичної дози. Зазвичай ефективна доза становить 1–3 таблетки двічі на добу (200–600 мг амантадину сульфату). Літнім пацієнтам, зокрема, при станах агітації, сплутаності свідомості або синдромах делірію рекомендується добова доза 100 мг (1 таблетка). Якщо така доза буде неефективною, її можна обережно збільшити під наглядом лікаря до 200 мг на добу.

Отже, проблема порушення рівня свідомості після ішемічного інсульту залишається важливим викликом для сучасних клініцистів. За рахунок блокування NMDA-рецепторів і підвищення концентрації дофаміну застосування амантадину сульфату може бути патогенетично обґрунтованим для корекції порушення рівня свідомості в пацієнтів у гострий період ішемічного інсульту.

Підготувала Тетяна Чистик ■

UA-PKMZ-PUB-062024-031

УДК 616.853-053.2/.5J616-07:316.27

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.3.2024.1065>

Олійніченко О.Г.

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

Аналіз результативності ПЕТ/КТ з використанням 18F-фтордезоксиглюкози порівняно з іншими діагностичними методами при фармакорезистентній епілепсії в дітей

Резюме. Актуальність. Епілепсія — одне з найпоширеніших неврологічних захворювань, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів і нейробіологічними, когнітивними, психологічними й соціальними наслідками цього стану. Останніми десятиліттями, незважаючи на безперервний розвиток протиепілептичних препаратів, усе ще є багато пацієнтів з епілепсією, що прогресує до фармакорезистентної. У даний час хірургічне лікування є одним з важливих способів лікування такої епілепсії. Співпраця між мультидисциплінарними командами і поєднання багатьох методів нейровізуалізації є ключовими факторами для визначення точної локалізації епілептогенної зони. Розробляються нові методи діагностики і зростає кількість показань до їх використання. **Метою** дослідження був аналіз наукової літератури щодо визначення результативності позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією (ПЕТ/КТ) з використанням 18F-фтордезоксиглюкози порівняно з іншими методами діагностики при фармакорезистентній епілепсії в дітей. **Матеріали та методи.** Було проведено пошук літератури за ключовими словами в наукометричних базах, таких як Web of Science, Scopus, PubMed і Elsevier. **Результати.** Хірургічне лікування фармакорезистентної епілепсії в дітей є спеціалізованим напрямком нейрохірургії, при якому хірургічне видалення або відключення частини головного мозку, у якому підозрюють епілептогенну зону, дозволяє досягти повного одужання або значного зменшення частоти нападів. Було показано, що необхідною умовою післяопераційних успіхів є точне визначення епілептогенної зони під час багатоетапної передопераційної діагностики. Серед багатьох досліджень на етапі до хірургічної оцінки дітей з фармакорезистентною епілепсією важливу роль відіграють технології ядерної медицини. У поєднанні з іншими методами технологія ядерної медицини допомагає ідентифікувати епілептогенну зону, особливо у випадку суперечливих даних, негативної магнітно-резонансної томографії (МРТ) — негативної епілепсії, фокальної кортикальної дисплазії або позаскрової епілепсії. Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія і позитронно-емісійна томографія з функціональною нейровізуалізацією з індикаторами ядерної медицини є класичними методами і рекомендовані фахівцями з нейровізуалізації. Крім того, одним із провідних сучасних методів є ПЕТ/КТ з 18F-фтордезоксиглюкозою. ПЕТ/КТ з 18F-фтордезоксиглюкозою надає інформацію, яку при застосуванні анатомічних методів, таких як магнітно-резонансна томографія, можуть пропустити, а ділянка гіпометаболізму, виявлена на ПЕТ/КТ з 18F-фтордезоксиглюкозою, може бути більшою за площу анатомічного ураження, що виявляється на МРТ. **Висновки.** Для дітей з фармакорезистентною епілепсією ПЕТ/КТ з використанням 18F-фтордезоксиглюкози є оптимальним методом передопераційної діагностики.

Ключові слова: фармакорезистентна епілепсія; недіатрія; поєднана позитронно-емісійна томографія з комп'ютерною томографією; радіофармапрепарат; сучасний огляд

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Олійніченко Олена Геннадіївна, асистент кафедри радіології та радіаційної медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: anna.statti0304@gmail.com; тел.: +380 (68) 050-07-35

For correspondence: Olena Oliinichenko, Assistant at the Department of Radiology and Radiation Medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: anna.statti0304@gmail.com; phone: +380 (68) 050-07-35

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

Вступ

Епілепсія — це поширене хронічне захворювання головного мозку, яке спричинене різними факторами і характеризується рецидивуючим, епізодичним і тимчасовим порушенням функції центральної нервової системи, що виникає внаслідок надмірної розрядки нейронів мозку [1, 2]. За даними ВООЗ, на епілепсію хворіють близько 50 млн осіб, щороку фіксується 2,4 млн нових випадків [3, 4]. Будучи серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, епілепсія становить 1 % захворювань [2] і посідає третє місце за поширеністю серед захворювань нервової системи. Останніми роками в Україні спостерігається зростання показника поширеності захворювань нервової системи в дітей віком від 0 до 17 років, він становить 25 695 (3,21 %), що вище за поширеність дитячого церебрального паралічу або ней-роінфекцій, середнє значення за 5 років становить 24 667 (3,14 %) [5]. Було встановлено, що більш схильними до цієї хвороби є діти молодшого віку, особливо віком до одного року [3, 4, 6].

Початок епілепсії в ранньому віці (діти, молодші за 3 роки) часто дає наслідки на все життя [3, 7]. Судоми й порушення активності нейронів, що супроводжують епілепсію, можуть вплинути на критичні періоди розвитку, а також викликати дисрегуляцію інших функцій, контрольованих нервовою системою, включно з великою і дрібною моторикою, роботою шлунково-кишкового тракту, вегетативною функцією, сном і соціальною поведінкою дитини [3]. Діти з епілепсією схильні до супутніх фізичних і психологічних захворювань, включно з тривожністю і депресією. Це негативно впливає на життя дітей в багатьох аспектах, зокрема на успішність у навчанні, психосоціальний стан. Крім того, діти з епілепсією мають більший ризик передчасної смерті, ніж діти без епілепсії [6, 8].

Етіологія епілепсії в дітей залишається багато в чому не з'ясованою: вона може розвиватися в результаті пошкодження мозку (черепно-мозкова травма, труднощі при народженні або інфекція (менінгіт)), а деякі дослідники вважають, що ймовірність розвитку епілепсії певною мірою є генетично зумовленою, оскільки кожен, у кого починаються судоми, завжди має певний рівень генетичної схильності до цього. Епілептогенез запускає широкий спектр геномних, епігеномних і транскриптомних змін, які в кінцевому підсумку призводять до морфологічної та функціональної трансформації специфічних нейронних ланцюгів, що спричиняє виникнення спонтанних судомних або неконвульсивних нападів. Останніми десятиліттями було розгадано молекулярні процеси й біохімічні сигнальні шляхи, що беруть участь у проепілептичній трансформації мозкових ланцюгів, включно з окиснювальним стресом, апоптозом, нейрозапальними й нейротрофічними факторами [1, 2]. Тому вибір лікувальної тактики у дітей з епілепсією залежить від типу нападів, віку пацієнта, одночасного застосування інших препаратів і побічних ефектів, які виникають у пацієнта.

На сьогодні 70 % пацієнтів з епілепсією лікують медикаментозно, однак близько 30 % пацієнтів

залишаються фармакорезистентними. Протисудомні препарати є першою лінією лікування людей з епілепсією. Медикаментозне лікування епілепсії має суто симптоматичний характер. Ефективність цих препаратів може бути обмежена нездатністю долати гематоенцефалічний бар'єр, що є потенційним підґрунтям для розвитку резистентності до ліків при епілепсії [1, 9, 10].

Відомі клінічні чинники розвитку фармакорезистентної епілепсії також вказують на те, що резистентність до ліків часто пов'язана із супутніми захворюваннями, які збільшують загальну тяжкість захворювання, тоді як контроль судом може полегшити супутні захворювання, і навпаки. Крім того, фармакорезистентність означає, що напади не контролюються і продовжують відбуватися; судоми, що тривають, є фактором ризику раптової незрозумілої смерті при епілепсії, а також посилюють ризик прямих негативних наслідків судом, включно з травмами [11].

Для лікування таких дітей використовують хірургічне втручання. Сучасні дослідження показали, що хірургічне втручання поліпшує контроль над судомами, зменшує частоту епілептичних нападів, мінімізує затримку нервового розвитку, психосоціального стресу і покращує якість життя дітей і сім'ї, знижує смертність [6, 7, 12].

У наш час доведено, що успіх хірургічного втручання залежить від точного визначення епілептогенного вогнища, незалежно від того, чи воно очевидно анатомічне, чи функціональне [6, 13]. Епілептогенна зона визначена як «мінімальна кількість кори головного мозку, яку необхідно резектувати (інактивувати або повністю від'єднати), щоб отримати звільнення від нападу» [9, 14]. Щоб прийняти рішення про операцію з приводу епілепсії, пацієнти повинні пройти серію тестів у рамках звичайної стандартної передопераційної оцінки, щоб визначити передбачувану епілептогенну зону і кандидатів на хірургічне втручання [14, 15].

Метою дослідження було проведення аналізу наукової літератури щодо визначення результативності ПЕТ/КТ з використанням ¹⁸F-фтордезоксиглюкози (ФДГ) порівняно з іншими методами діагностики при фармакорезистентній епілепсії в дітей.

Матеріали та методи

Проведено систематичний огляд наукових джерел згідно із сучасними рекомендаціями PRISMA 2020 [16, 17]. При проведенні пошуку літератури були використані сучасні наукометричні бази даних: Web of Science, Scopus, PubMed та Elsevier. Усі літературні джерела, відібрані відповідно до розроблених критеріїв включення і виключення, було ретельно проаналізовано.

Результати та обговорення

Хірургічне втручання при фармакорезистентній епілепсії вимагає точної локалізації зони початку нападу, розрізняють епілептичну мережу і зону початку нападу. Епілептична мережа — це регіони, де напади поширюються, вони можуть більш масштабними, ніж зона

початку нападу. Таке хірургічне видалення епілептичної мережі може бути складним, а також непотрібним, оскільки воно може включати чутливі ділянки мозку.

Нещодавнє дослідження з великою когортою дітей показало, що через 1 рік після операції у 21–50 % осіб спостерігалось поліпшення принаймні в одній з таких ділянок: рухова функція, увага, вербальна пам'ять, образна пам'ять, мовлення, зорова конструкція та IQ, із значними індивідуальними приростами в діапазоні 16–42 %. Крім того, 81 % пацієнтів не мали судом через рік після операції [4, 18]. В інших дослідженнях щодо ефективності гемісферектомії, задньої, скроневої або лобової резекції було показано, що післяопераційної відсутності судом було досягнуто в 52–90 % випадків [19–21]. Отримані дані чітко свідчать про те, що хірургічне лікування, особливо в ранньому віці, може забезпечити нормальний або близький до нормального розвиток дитини.

Протягом останнього десятиріччя тривали дослідження в галузі епілепсії. Основною метою було не лише краще розмежування епілептогенної зони, але й глибше розуміння захворювання. Було впроваджено багато простих і складних методів для кращої ідентифікації епілептогенної зони або виявлення епілептогенної мережі. Незважаючи на те, що багато складних методів використовувалися як інструменти для ідентифікації епілептичних мереж, усе ще потрібні додаткові дослідження, щоб підтвердити використання цих інструментів у клінічних умовах.

Сучасна діагностика базується насамперед на вивченні клінічної феноменології патологічного процесу, виявленні структурних змін речовини мозку за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) або комп'ютерної томографії (КТ), а також визначенні характеру і локалізації порушення біоелектричної активності головного мозку за допомогою електроенцефалографії. Результати МРТ далеко не завжди збігаються з даними клініко-електроенцефалографічного обстеження, що спричиняє певні труднощі при диференціальній діагностиці. Тому при неможливості локалізації епілептичної активності стандартними методами діагностики останнім часом широко досліджують застосування позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією (ПЕТ/КТ) для виявлення молекулярно-клітинних порушень головного мозку і розширення можливостей вивчення епілептогенезу й індивідуалізації діагностики епілепсії в дітей.

Кількісний аналіз текстури — це добре відомий радіологічний метод, який виявляє невидимі зміни сигналу серед пікселів зображення. Це може зменшити ступінь варіабельності в інтерпретації зображень, що покладається в основному на зорове сприйняття людини. Такий аналіз широко використовується для якісної діагностики, оцінки ефективності й прогнозування неврологічних розладів завдяки унікальним кількісним характеристикам морфологічних особливостей тканин. Аналіз текстури на основі МРТ надає інформацію про просторовий розподіл та інтенсивність рівнів сірого в ділянках, що становлять інтерес.

ПЕТ — це технологія молекулярного зображення, яка надає кількісну інформацію про функцію та метаболізм у біологічних процесах *in vivo* для діагностики захворювання та оцінки терапії. Широке застосування і швидкий розвиток ПЕТ призвели до збільшення попиту на нові радіохімічні методи синтезу високоспецифічних молекул, що містять позитронно-випромінювальні радіонукліди [22]. ПЕТ є доступним неінвазивним методом, який дозволяє визначити місце розташування внутрішньочерепних електродів, а також може зменшити кількість пацієнтів, які потребують проведення інвазивної електроенцефалографії (ЕЕГ).

У дітей з передопераційним обстеженням для хірургічного лікування епілепсії найпоширенішим клінічним застосуванням ФДГ-ПЕТ є отримання латералізаційної та локалізаційної інформації щодо епілептогенної кори, коли МРТ не показує чіткого вогнищового ураження, а ЕЕГ шкіри голови також не забезпечує достатньої локалізації. Крім того, ФДГ-ПЕТ може бути корисною у випадках, коли структурне зображення показує незначні або явні (або навіть множинні) ураження, але вони не узгоджуються з елекроклінічними результатами. Ці вогнища найчастіше зустрічаються при неокортикальній епілепсії, що часто пов'язана з помірними вадами коркового розвитку, які можна пропустити при структурній візуалізації. Ранні дослідження ПЕТ продемонстрували здатність ФДГ-ПЕТ ідентифікувати гіпометаболічні ділянки в частці (частках) кортикального нападу у випадках без ураження [23]. У дослідженнях, у яких повідомлялося про хірургічні операції, включно з пацієнтами з позаскроневою епілепсією та нормальною МРТ, локалізовані аномалії ФДГ-ПЕТ були зареєстровані в 36–93 % пацієнтів із середнім показником виявлення 71 %. Чутливість ФДГ-ПЕТ може бути збільшена шляхом сумісної реєстрації кольорових ПЕТ-зображень і структурної МРТ. Використання сумісної реєстрації ФДГ-ПЕТ/МРТ мало корисну локалізаційну цінність для 1/3 пацієнтів з неконкордантними результатами ЕЕГ і МРТ, а у 82 % пацієнтів після резекції судоми не виникли, коли керувалися результатами МРТ/ПЕТ та електрокортикографії. У подальшому дослідженні 48 дітей ФДГ-ПЕТ показала явну перевагу над МРТ у виявленні легких вад розвитку кори, які були пропущені приблизно у 2/3 випадків, але виявлені при застосуванні ПЕТ у 77 %. Тоді як у деяких попередніх дослідженнях використовувалися субоптимальні МРТ, сканери 1,5 Т і/або сканування з нижчою роздільною здатністю, нещодавнє дослідження використовувало 3Т МРТ із зображеннями високої роздільної здатності (1 мм³ ізотропних вокселів) у поєднанні зі спільно зареєстрованою ФДГ-ПЕТ [23, 24]. Цей підхід виявив раніше пропущене ураження при застосуванні МРТ у 46 % і підтвердив підозріле незначне ураження у 12 % випадків, таким чином підтверджуючи важливість МРТ високої роздільної здатності в поєднанні з ПЕТ-зображенням; у результаті частота виявлених фокальних аномалій зросла до 94 % за допомогою злиття ПЕТ/МРТ порівняно з 68 %, виявленими за допомогою лише ПЕТ. Зростаюча доступність гібридних сканерів

ПЕТ/МРТ може сприяти комбінованій одночасній оцінці ФДГ-ПЕТ і МРТ-зображень високої роздільної здатності, хоча одночасне отримання не обов'язково поліпшить спільну локалізацію з огляду на статичну природу мозку.

Найчастіше при епілепсії використовують 18F-ФДГ, яку зазвичай проводять у безсудомному інтервалі, вона спрямована на ідентифікацію ділянок мозку зі зниженим метаболізмом глюкози; вважається, що вона частково відображає зниження синаптичної активності [20]. Головний мозок характеризується активним постачанням крові й інтенсивним енергетичним обміном. У фізіологічному стані організму мозок утилізує близько 20 % поглинутого кисню і 60 % глюкози (при тому що мозок становить 2 % від маси тіла). У клітинах головного мозку практично єдиним джерелом енергії, яке має надходити постійно, є глюкоза. Наприклад, у нейронах понад 95 % аденозинтрифосфornoї кислоти утворюється внаслідок реакції фосфорилування з молекули глюкози. 18F-ФДГ ПЕТ/КТ вважають непрямим маркером енергетичного метаболізму нейронів за рахунок вимірювання розподілу глюкози.

ПЕТ/КТ може забезпечити оцінку фізіологічних і патофізіологічних процесів у пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією шляхом вимірювання молекулярних і біохімічних змін, які відбуваються в мозку до початку структурних змін, які не завжди можна розпізнати на КТ і МРТ. Вимірювання церебрального метаболізму глюкози діє як сурогатний біомаркер нейронної патології при різних неврологічних захворюваннях. Оскільки здорові клітини мозку інтенсивно метаболізують глюкозу, вони активно поглинають 18F-фтордезоксиглюкозу (18F-ФДГ), яка є аналогом глюкози.

Використання ПЕТ/КТ 18F-ФДГ має переваги щодо інформативності. Можливо навіть, що ПЕТ/КТ 18F-ФДГ з виявленням ділянки гіпометаболізму відповідає епілептогенній зоні, у якій МРТ показало типову структуру мозку. Безсудомний результат після операції менш імовірний у пацієнтів без анатомічних ушкоджень. Однак коли ПЕТ/КТ 18F-ФДГ виявляє ділянку гіпометаболізму, незважаючи на негативний результат МРТ, прогноз подібний до прогнозу для пацієнтів з анатомічними ураженнями, виявленими на МРТ. ПЕТ/КТ 18F-ФДГ може допомогти визначити пацієнтів з кількома структурними ураженнями, а також те, яке саме ураження є причиною нападів. Було показано, що ПЕТ/КТ 18F-ФДГ поліпшує виявлення епілептогенних вогнищ у пацієнтів [23, 25].

В іншому дослідженні було встановлено, що ПЕТ/КТ 18F-ФДГ є корисним інструментом для локалізації епілептогенної зони, а моніторинг ЕЕГ є важливим засобом кореляції результатів. Крім того, постіктальна ПЕТ/КТ 18F-ФДГ здатна ідентифікувати епілептогенну зону, показуючи або гіпометаболізм, або гіперметаболізм [26].

ПЕТ/КТ 18F-ФДГ — це широко використовуваний метод функціональної візуалізації, який у поєднанні зі структурною МРТ дозволяє правильно визначити ло-

калізацію епілептогенної зони приблизно у двох третин пацієнтів і особливо корисний, якщо результат МРТ негативний. Візуальна оцінка залишається кращим методом у клінічній рутині для перегляду зображень ПЕТ/КТ 18F-ФДГ. Тоді як кількість потенційних індикаторів ПЕТ велика, відображення метаболізму глюкози в мозку за допомогою 18F-ФДГ залишається найбільш часто використовуваним підходом до ПЕТ у клінічній практиці, включно з локалізацією епілептичних вогнищ. Патерн метаболізму глюкози, візуалізований на ФДГ-ПЕТ, відображає транспорт глюкози й захоплення тканиною протягом тривалого періоду часу (приблизно 30 хв), таким чином подаючи підсумок клітинних метаболічних процесів протягом періоду поглинання. Отже, ФДГ-ПЕТ не підходить для вимірювання короткочасних нейрональних процесів, які краще виявляються шляхом візуалізації кровотоку за допомогою ПЕТ (наприклад, за допомогою води, міченої O-15) або, що в останні роки зустрічається частіше, за допомогою функціональної МРТ. На модель поглинання ФДГ можуть вплинути триваючі або нещодавні напади й активні міжнападні спайки, що в деяких випадках ускладнює інтерпретацію таких зображень. Запис ЕЕГ шкіри голови під час періоду захоплення ФДГ корисний для розпізнавання таких епілептичних патернів [22]. Зазвичай ПЕТ виконується в стані спокою між нападами. Іктальна ПЕТ обмежена тим фактом, що динамічне поглинання ФДГ триває протягом 45 хвилин, тому важко зафіксувати короткий іктальний епізод. Користь іктальної ПЕТ для встановлення діагнозу фокального епілептичного статусу була описана в низці випадків. Клінічне показання до іктальної ПЕТ — фокальний епілептичний статус, вона допомагає в діагностиці або прийнятті рішення щодо терапевтичного лікування. Іктальна ПЕТ також може бути розглянута в пацієнтів з високою частотою нападів, особливо при позаскромневих епілепсіях. У пацієнтів з великою структурною аномалією МРТ іктальна ПЕТ або іктальна однофотонна емісійна комп'ютерна томографія можуть допомогти локалізувати зону початку нападу в межах цієї аномалії, що допомагає планувати інвазивні записи, направляти нейрохірургічне втручання й прогнозувати результати нападів після операції. Отже, іктальна ПЕТ може бути корисним інструментом у передопераційному лікуванні тяжковиліковної епілепсії в заздалегідь визначених клінічних ситуаціях, як обговорювалося вище [27–29].

Розвиток цього напрямку діагностики й активне впровадження його в практику нейромедицини може підвищити ефективність діагностики епілептогенної зони в дітей з фармакорезистентною епілепсією.

Висновки

За результатами проведеного аналізу сучасних літературних даних встановлена ефективність і результативність застосування ПЕТ/КТ з використанням 18F-фтордезоксиглюкози для точної локалізації епілептогенної зони в дітей з фармакорезистентною епілепсією з метою вибору найбільш оптимального методу й об'єму хірургічного лікування.

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

Список літератури

- Movahedpour A, Taghvaeefar R, Asadi-Pooya AA, et al. Nano-delivery systems as a promising therapeutic potential for epilepsy: Current status and future perspectives. *CNS Neurosci Ther.* 2023 Nov;29(11):3150-3159. doi: 10.1111/cns.14355.
- Sheng J, Liu S, Qin H, et al. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(1):17-28. doi: 10.2174/1570159X15666170504123316.
- Berg AT, Wusthoff C, Shellhaas RA, et al. Immediate outcomes in early life epilepsy: A contemporary account. *Epilepsy Behav.* 2019 Aug;97:44-50. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.011.
- Tsou AY, Kessler SK, Wu M, et al. Surgical Treatments for Epilepsies in Children Aged 1–36 Months: A Systematic Review. *Neurology.* 2023 Jan 3;100(1):e1-e15. doi: 10.1212/WNL.0000000000201012.
- Yazie TS, Kefale B, Molla M. Treatment Outcome of Epileptic Patients Receiving Antiepileptic Drugs in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav Neurol.* 2021 May 13;2021:5586041. doi: 10.1155/2021/5586041.
- Perry MS, Shandley S, Perelman M, et al. Surgical evaluation in children < 3 years of age with drug-resistant epilepsy: Patient characteristics, diagnostic utilization, and potential for treatment delays. *Epilepsia.* 2022 Jan;63(1):96-107. doi: 10.1111/epi.17124.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019 Feb 16;393(10172):689-701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
- Trinka E, Kwan P, Lee B, et al. Epilepsy in Asia: Disease burden, management barriers, and challenges. *Epilepsia.* 2019 Mar;60 Suppl 1:7-21. doi: 10.1111/epi.14458.
- Sukprakun C, Tepmongkol S. Nuclear imaging for localization and surgical outcome prediction in epilepsy: A review of latest discoveries and future perspectives. *Front Neurol.* 2022 Dec 16;13:1083775. doi: 10.3389/fneur.2022.1083775.
- Asadi-Pooya AA, Farazdaghi M. Definition of drug-resistant epilepsy: A reappraisal based on epilepsy types. *Acta Neurol Scand.* 2022 May;145(5):627-632. doi: 10.1111/ane.13595.
- Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, et al. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020 Jul;72(3):606-638. doi: 10.1124/pr.120.019539.
- Caminiti SP, Sala A, Presotto L, et al. Validation of FDG-PET datasets of normal controls for the extraction of SPM-based brain metabolism maps. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Jul;48(8):2486-2499. doi: 10.1007/s00259-020-05175-1.
- Taussig D, Petrescu AM, Aghakhani N, et al. 18F-FDG-PET hypometabolic pattern reveals multifocal epileptic foci despite limited unique stereotyped seizures. *Epilepsy Res.* 2021 May;172:106589. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106589.
- Madaan P, Gupta A, Gulati S. Pediatric Epilepsy Surgery: Indications and Evaluation. *Indian J Pediatr.* 2021 Oct;88(10):1000-1006. doi: 10.1007/s12098-021-03668-x.
- Kaewchur T, Chamroonrat W, Thientunyakit T, et al. Thai National Guideline for Nuclear Medicine Investigations in Epilepsy. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2021 Spring;9(2):188-206. doi: 10.22038/AOJNMB.2021.54567.1379.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 6.0.* Cochrane, 2019. Available from <https://training.cochrane.org/handbook>.
- Helmstaedter C, Beeres K, Elger CE, et al. Cognitive outcome of pediatric epilepsy surgery across ages and different types of surgeries: A monocentric 1-year follow-up study in 306 patients of school age. *Seizure.* 2020 Apr;77:86-92. doi: 10.1016/j.seizure.2019.07.021.
- Kun Lee S, Young Lee S, Kim DW, et al. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcome, and role of diagnostic modalities. *Epilepsia.* 2005 May;46(5):688-95. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.56604.x.
- Panigrahi M, Krishnan SS, Vooturi S, et al. An observational study on outcome of hemispherotomy in children with refractory epilepsy. *Int J Surg.* 2016 Dec;36(Pt B):477-482. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.05.049.
- Verdinelli C, Olsson I, Edelvik A, et al. A long-term patient perspective after hemispherotomy — a population based study. *Seizure.* 2015 Aug;30:76-82. doi: 10.1016/j.seizure.2015.05.016.
- Deng X, Rong J, Wang L, et al. Chemistry for Positron Emission Tomography: Recent Advances in 11 C-, 18 F-, 13 N-, and 15 O-Labeling Reactions. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2019 Feb 25;58(9):2580-2605. doi: 10.1002/anie.201805501.
- Pilli VK, Jeong JW, Konka P, et al. Objective PET study of glucose metabolism asymmetries in children with epilepsy: Implications for normal brain development. *Hum Brain Mapp.* 2019 Jan;40(1):53-64. doi: 10.1002/hbm.24354.
- Khalaf AM, Nadel HR, Dahmouh HM. Simultaneously Acquired MRI Arterial Spin-Labeling and Interictal FDG-PET Improves Diagnosis of Pediatric Temporal Lobe Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022 Mar;43(3):468-473. doi: 10.3174/ajnr.A7421.
- Guo J, Guo M, Liu R, et al. Seizure Outcome After Surgery for Refractory Epilepsy Diagnosed by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET/MRI): A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2023 May;173:34-43. doi: 10.1016/j.wneu.2023.01.114.
- Suppiah S, Didier MA, Vinjamuri S. The Who, When, Why, and How of PET Amyloid Imaging in Management of Alzheimer's Disease — Review of Literature and Interesting Images. *Diagnostics (Basel).* 2019 Jun 25;9(2):65. doi: 10.3390/diagnostics9020065.
- Carvalho MS, Alvim MKM, Etchebehere E, et al. Interictal and postictal 18F-FDG PET/CT in epileptogenic zone localization. *Radiol Bras.* 2022 Sep-Oct;55(5):273-279. doi: 10.1590/0100-3984.2021.0141.
- Guedj E, Varrone A, Boellaard R, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Jan;49(2):632-651. doi: 10.1007/s00259-021-05603-w.
- Habibabadi JM, Doroudinia A, Koma AY, et al. Comparison of non-invasive imaging modalities in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy patients: a multicenter study. *Acta Neurol Belg.* 2021 Dec;121(6):1815-1821. doi: 10.1007/s13760-020-01550-9.

Отримано/Received 02.03.2024

Рецензовано/Revised 13.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.03.2024 ■

Information about author

Olena Oliinichenko, Assistant at the Department of Radiology and Radiation Medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: anna.statti0304@gmail.com; phone: +380 (68) 050-07-35

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

O.H. Oliynichenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Analysis of the performance of PET/CT using 18F-fluorodeoxyglucose in comparison with other diagnostic methods in drug-resistant epilepsy in children

Abstract. Background. Epilepsy is one of the most common neurological diseases characterized by a persistent predisposition to epileptic seizures and the neurobiological, cognitive, psychological, and social consequences. In recent decades, despite the continuous development of antiepileptic drugs, there are still many patients with epilepsy that progresses to drug-resistant epilepsy. Currently, surgical treatment is one of the most important ways to treat such epilepsy. Collaboration between multidisciplinary teams and the combination of multiple neuroimaging methods are key to determining the exact localization of the epileptogenic zone. New diagnostic methods are being developed and the number of indications for their use is growing. The purpose of the study was to analyze the scientific literature on the effectiveness of positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) using 18F-fluorodeoxyglucose compared to other diagnostic methods in drug-resistant epilepsy in children. **Materials and methods.** A literature search using keywords was conducted in Web of Science, Scopus, PubMed, and Elsevier databases. **Results.** Surgical treatment of drug-resistant epilepsy in children has become a specialized area in neurosurgery. Surgical removal or disconnection of a part of the brain, in which the epileptogenic zone is suspected, allows for a complete cure or a significant reduction in seizure frequen-

cy. It has been shown that a prerequisite for postoperative success is the accurate determination of the epileptogenic zone during a multistage preoperative diagnosis. Among many studies, nuclear medicine technologies play an important role in the presurgical examination of children with drug-resistant epilepsy. In combination with other methods, nuclear medicine helps identify the epileptogenic zone, especially in case of conflicting data, negative magnetic resonance imaging — negative epilepsy, focal cortical dysplasia or extratemporal lobe epilepsy. Single-photon emission CT and PET using functional neuroimaging with nuclear medicine indicators are classical methods and are recommended by neuroimaging specialists. In addition, one of the leading modern methods is PET/CT with 18F-fluorodeoxyglucose. It provides information that might be missed when using anatomical methods such as magnetic resonance imaging, and the area of hypometabolism detected with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT may be larger than the area of anatomical lesion detected on magnetic resonance imaging. **Conclusions.** For children with drug-resistant epilepsy, PET/CT using 18F-fluorodeoxyglucose is the most optimal method of preoperative diagnosis.

Keywords: drug-resistant epilepsy; pediatrics; positron emission tomography combined with computed tomography; radiopharmaceutical; current review

УДК 616-036.82+616.89-008.434.5+616.831-005.1+616-08

Баблюк Л.А.¹, Кобзей М.В.², Нестерак Р.В.¹, Грицко Х.М.²¹Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради», м. Івано-Франківськ, Україна

Реабілітаційний менеджмент афазії у пацієнтів після перенесеного гострого розладу мозкового кровообігу мовленнєвою терапією та Церебролізином

Резюме. Актуальність. Афазія зустрічається у 15–42 % пацієнтів із гострим інсультом та у 25–50 % пацієнтів з повторним інсультом. **Мета дослідження:** проаналізувати ефективність Церебролізину в пацієнтів із афазією, які перенесли гострий розлад мозкового кровообігу (ГРМК), з використанням мовленнєвої терапії в післягострому періоді реабілітації. **Матеріали та методи.** У дослідження включили 37 пацієнтів, які перенесли ГРМК з порушеннями мовлення, їх вік становив $63,08 \pm 1,76$ року, чоловіків було 19 (51,4 %), жінок — 18 (48,6 %). В одній вибірці досліджували ефективність мовленнєвої терапії при афазії — 17 пацієнтів. Друга вибірка включала 20 осіб, у яких досліджували ефективність мовленнєвої терапії при афазії в поєднанні з фармакотерапією Церебролізином. **Результати.** Найчастіше зустрічалася глобальна афазія — у 19,0 % і транскортикальна моторна та моторна афазія Брока, відповідно в структурному розподілі по 16,2 % випадків. Дослідивши динаміку вираженості і величини змін за кваліфікатором Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я на рівні порушення функції та структури організму, активності та участі, встановили, що пацієнти, які отримували мовленнєву терапію, змінили кваліфікатор до слабких порушень ($p < 0,05$), а пацієнти, які водночас з мовленнєвою терапією отримували Церебролізін, мали вірогідну виражену динаміку мовленнєвих навичок ($p < 0,01$). Мовленнєві та комунікативні навички, за даними обстеження, поліпшувалися стабільно і виражено у пацієнтів, які з мовленнєвою терапією отримували Церебролізін ($p < 0,01$). Повторення складів та слів, автоматичне мовлення спостерігали у 80,0 та 75,0 % пацієнтів II групи. Мінімально прогностично несприятливе порушення функції, активності та участі спостерігали в пацієнтів II групи ($OR = 0,11$, $OR = 0,10$, $OR = 0,06$, $OR = 0,08$).

Ключові слова: афазія; реабілітація; терапія мови та мовлення; нейропротектори

Вступ

Афазія — це набутий нейрогенний розлад мовлення, що виникає внаслідок ураження головного мозку, зазвичай лівої півкулі, що впливає на функціонування основних елементів мовленнєвої здатності [1].

Досить часто причиною афазії є гострий розлад мозкового кровообігу в басейні лівої середньомозко-

вої артерії. Афазія зустрічається у 15–42 % пацієнтів із гострим інсультом та у 25–50 % пацієнтів з повторним інсультом [2]. За даними Національного інституту глухоти та інших комунікативних розладів США, щорічно реєструється 180 тис. нових випадків афазії, близько однієї третини випадків пов'язані з порушенням мозкового кровообігу [3]. Що стосується гендерного роз-

поділу синдрому афазії внаслідок інсульту, то вона з однаковою частотою зустрічається як у чоловіків, так і у жінок. Проте прояви афазії залежать від віку. Так, пацієнти, яким менше від 65 років, мають 15 % шансів набутися афазією, а в пацієнтів, яким більше за 85 років, шанс прояву афазії зростає до 43 % [4, 5].

Синдром афазії впливає на здатність пацієнтів до спілкування, на спосіб життя, особистість пацієнта та його якість життя [6].

Афазія включає різні ступені порушення в чотирьох основних сферах: усне продукування мовлення; письмове вираження; розуміння зверненого мовлення; читання [1, 7]. До основних діагностичних критеріїв афазії можна віднести те, що це нейрогенний розлад, етіологічним фактором якого є ушкодження головного мозку; це набуте порушення, яке характеризується порушенням вербального вираження, порушенням розуміння усного мовлення, аграфією, або порушенням письма, алексією, або порушенням читання [8].

Аналіз літературних джерел довів, що основним дефектом при афазії є порушення комунікативної функції мовлення, що знижує або унеможливує здатність пацієнтів до спілкування [9]. Афазія впливає на можливість пацієнта бути соціально та професійно активним, його ставлення до власної особистості та навколишньої реальності. Мовленнєві розлади, які виникають при порушенні мозкового кровообігу, часто поєднуються з когнітивними порушеннями різного ступеня тяжкості [10, 11].

Афазія виникає внаслідок ураження мовленнєвих зон домінантної півкулі головного мозку та/або трактів, які з'єднують їх між собою та з іншими центрами, необхідними для успішного процесу обробки мовлення. Анатомічно мовленнєві зони знаходяться в задній третині нижньої лобної звивини (зона Брока), передньої премоторної та лобної зон, що входять до передньої мовленнєвої зони. Задня мовленнєва зона включає нижні тим'яні відділи, скроневу ділянку, передні потиличні відділи кори головного мозку (зона Верніке) та дугоподібний пучок. Нейрофізіологічно зона Брока відповідає за моторику мовлення та формування речень, зона Верніке відповідає за обробку слухової та зорової інформації, дугоподібний пучок є нейронним зв'язком між двома ділянками [12].

Класифікація афазії має кілька систем, проте для діагностики в сучасних умовах терапевтами мови та мовлення використовується неокласична Бостонська класифікація афазії, яка містить глобальну, сенсорну афазію Верніке, транскортикальну сенсорну афазію, транскортикальну моторну афазію, міксовану транскортикальну афазію, моторну афазію Брока, кондуктивну та аномічну. Глобальна (тотальна) афазія — складний тип афазії, при якій пацієнти відчувають дефект в усіх аспектах мовлення, що супроводжується порушенням зв'язного мовлення, сприйняття, повторення та називання предметів, асоціюється з великим ураженням лівої півкулі, яке охоплює зони Брока та Верніке. Сенсорна афазія Верніке характеризується гіперплинністю мовлення (логорея) у поєднанні зі

значним порушенням розуміння, називання та повторення, усвідомлення помилок погане через обмежене сприйняття на слух, що зумовлює порушення письма та читання; виникає при пошкодженні ділянки Верніке, скроневих та тим'яних ділянок головного мозку [10].

Транскортикальна сенсорна афазія схожа на афазію Верніке зі збереженим повторенням, виникнення такого виду афазії пов'язано з ураженням навколо зони Верніке між ділянками мозку, що живляться середньота задньомозковими артеріями.

Моторна афазія Брока характеризується порушенням зв'язного мовлення, повторення і називання при збереженому аудиторному сприйманні. Транскортикальна моторна афазія дещо схожа на афазію Брока, проте зберігається сприйняття мовлення та можливість повторення слів і речень; пацієнт може повторити слова чи фрази, але втрачається здатність до зв'язного мовлення та називання [13]. Ця афазія виникає при ураженні навколо зони Брока, у медіальній частині лобної кори та премоторній зоні. Міксована транскортикальна афазія відрізняється від глобальної тим, що навички повторення збережені за відсутності зв'язного мовлення, сприйняття та називання; виникає при ураженні лобної та тим'яно-скроневих ділянок. Кондуктивна афазія характеризується станом мовлення, при якому збережене зв'язне мовлення та розуміння мови, проте відсутнє повторення та називання; виникає при пошкодженні лівого дугоподібного пучка, що з'єднує зони Верніке та Брока [14]. Аномічна афазія — зв'язне мовлення, сприйняття та повторення наявні, проте зникає здатність до називання; виникає при ураженні мовленнєвої мережі лівої півкулі підкіркової ділянки [15].

У літературі є описи лікування афазії медикаментозно [17]. Холінергічні препарати, як-от донепезил та галантамін, які використовуються для лікування хвороби Альцгеймера, виявились корисними у деяких випадках афазії [16]. Ці препарати сприяють збільшенню рівня ацетилхоліну в мозку, що може поліпшити когнітивні функції та мовленнєві навички у пацієнтів з афазією. Дослідження показали, що вживання холінергічних препаратів може призвести до поліпшення мовлення, збільшення слів у мовленні та загального поліпшення комунікативних навичок у пацієнтів з афазією [18, 19]. Такий підхід у лікуванні може бути перспективним, і його варто досліджувати далі з метою розробки ефективних терапевтичних стратегій для цієї групи пацієнтів [20].

Мета дослідження: проаналізувати ефективність Церебралізіну в пацієнтів із афазією, які перенесли гострий розлад мозкового кровообігу (ГРМК), із поєднаним використанням мовленнєвої терапії в післягострому періоді реабілітації.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 37 пацієнтів, які перенесли ГРМК та мали такі функціональні наслідки ураження головного мозку, як афазія різних типів. Вік пацієнтів становив $63,08 \pm 1,76$ року. Гендерний розподіл пацієнтів показав, що чоловіків було 19 (51,4 %),

жінок — 18 (48,6 %). Дизайн дослідження включав дві репрезентативні вибірки (групи) за віком та статтю. В одній вибірці досліджували ефективність мовленнєвої терапії при афазії, яка полягала в реактивації та індивідуальній комунікативній терапії, — 17 пацієнтів. Друга вибірка включала 20 осіб, у яких досліджували ефективність мовленнєвої терапії при афазії в поєднанні з фармакотерапією Церебролізином.

Проводили загальну оцінку пацієнтів. Оцінювали неврологічний стан пацієнтів за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS), за локалізацією ураження та видами інсульту відповідно до даних спіральної комп'ютерної томографії (СКТ). Обов'язковою умовою було дослідження когнітивної функції пацієнтів психологом (для оцінки можливості ефективного використання мовленнєвої терапії) за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State examination, MMSE) [21].

Обстеження терапевтом мови та мовлення (ТММ) включало дослідження зв'язного, спонтанного, автоматичного мовлення, завдань, які полягали в зіставленні почутого слова та зображення, побаченого слова та зображення, вивчалися семантичні зв'язки та пам'ять, сортування та називання картинок усно й письмово, повторення складів і слів, читання букв і слів, письмо, жести. Крім того, досліджували пацієнтів відповідно до біопсихосоціальної моделі та за доменами Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (МКФ) [22], враховуючи комунікативні та когнітивні порушення на рівні функції, структури, активності та участі, особистісних факторів та факторів навколишнього середовища із зазначенням величини і вираженості порушення в динаміці до та після реабілітаційного менеджменту та фармакотерапії, з обов'язковим первинним та заключним обстеженням терапевтом мови та мовлення (на 1-й та 14-й дні).

Терапевтичний менеджмент відповідав I циклу реабілітації та тривав 14 днів у двох групах дослідження. Пацієнти I групи займалися з терапевтом мови та мовлення, використовуючи методику реактивації та індивідуальну комунікативну терапію, реабілітаційна сесія тривала 60 хв протягом 5 днів першого тижня реабілітації та 5 днів другого тижня реабілітації з перервами на 6-й та 7-й дні, які припадали на суботу та неділю. Пацієнти II групи разом з мовленнєвою терапією отримували

Церебролізин в дозі 20 мл шляхом повільних внутрішньовенних ін'єкцій, після розведення його в 0,9% фізіологічному розчині натрію хлориду (9 мг NaCl/мл) загальним об'ємом 100 мл, тривалість введення до 60 хв 1 раз на день, курсом 10 ін'єкцій.

«Червоними прапорцями» до проведення мовленнєвої терапії були глибокі когнітивні порушення, соматична нестабільність, що не давали можливості працювати з такими пацієнтами. Протипоказаннями до фармакотерапії Церебролізином були підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок.

Для математичного аналізу застосовували статистичні методи оцінки: параметричні критерії Стьюдента і точний критерій Фішера, метод описової статистики: середнє, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення, розмах, число валідних випадків для кількісних змін; число, частка і розподіл для якісних параметрів; результати розцінювалися як вірогідні при $p < 0,05$. Для оцінки ефективності реабілітаційного втручання, фармакологічного менеджменту і прогностичної цінності результатів дослідили динаміку відношення шансів [Odds ratio (OR), 95% довірчий інтервал (CI), значення p].

Результати

Оцінка неврологічного стану пацієнтів за шкалою NIHSS показала (табл. 1), що з легкими неврологічними порушеннями було 35,1 % пацієнтів, це відповідало $4,31 \pm 0,21$ бала, середньої тяжкості — 51,4 % ($9,37 \pm 0,47$ бала), з тяжкими — відповідно 13,5 % обстежених ($14,60 \pm 0,22$ бала).

Відповідно до кількісного розподілу пацієнтів із синдромом афазії, які перенесли ГРМК, за шкалою NIHSS спостерігається тенденція до незначної відмінності між групами порівняння за точним критерієм Фішера з вірогідністю $p < 0,05$.

Відповідно до неокласичної Бостонської класифікації (табл. 2) ТММ виявив у пацієнтів, які брали участь в обстеженні, такі типи афазії: у 19,0 % діагностовано глобальну афазію, у 13,5 % — сенсорну афазію Верніке та кондуктивну відповідно, у 5,4 % — транскортикальну сенсорну, у 16,2 % — транскортикальну моторну та Брока, по 8,1 % — міксований та аномічний типи афазії. Груповий розподіл пацієнтів за типом реабілітаційного втручання та фармакологічного менеджменту показав незначну різницю між групами учасників за типами

Таблиця 1. Кількісний розподіл пацієнтів із синдромом афазії, які перенесли ГРМК, за шкалою NIHSS (в абсолютних числах та відсотках; $M \pm m$)

Тяжкість неврологічного стану при інсульті (NIHSS)	NIHSS, бали (n = 37)	Загальна кількість пацієнтів (n = 37)	I група (n = 17)	II група (n = 20)	Точний критерій Фішера	Вірогідність показника, p
Легкий	$4,31 \pm 0,21$	13 (35,1)	7 (41,2)	6 (30,0)	0,5119	= 0,05
Середньої тяжкості	$9,37 \pm 0,47$	19 (51,4)	9 (53,0)	10 (50,0)	1,0	= 0,05
Тяжкий	$14,60 \pm 0,22$	5 (13,5)	1 (5,8)	4 (20,0)	0,3479	= 0,05

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів, які перенесли ГРМК, за типами афазії відповідно до первинного оцінювання ТММ за неокласичною Бостонською класифікацією (в абсолютних числах та відсотках)

Типи афазій	Загальна кількість пацієнтів (n = 37)	I група (n = 17)	II група (n = 20)	Точний критерій Фішера	Вірогідність показника, p
Глобальна (тотальна)	7 (19,0)	3 (17,6)	4 (20,0)	= 1,0	= 0,05
Сенсорна афазія Верніке	5 (13,5)	2 (11,8)	3 (15,0)	= 1,0	= 0,05
Транскортикальна сенсорна	2 (5,4)	1 (5,9)	1 (5,0)	= 1,0	= 0,05
Транскортикальна моторна	6 (16,2)	2 (11,8)	4 (20,0)	= 0,6665	= 0,05
Міксована	3 (8,1)	3 (17,6)	1 (5,0)	= 0,3153	= 0,05
Моторна афазія Брока	6 (16,2)	4 (23,5)	2 (10,0)	= 0,3831	–
Кондуктивна	5 (13,5)	1 (5,9)	2 (10,0)	= 1,0	= 0,05
Аномічна	3 (8,1)	1 (5,9)	3 (15,0)	= 0,6068	= 0,05

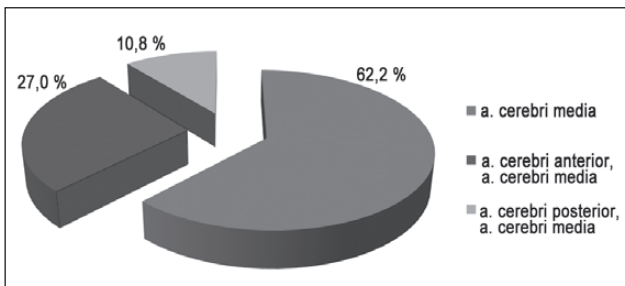


Рисунок 1. Частота локалізації порушення кровопостачання головного мозку в системі вілізієвого кола в пацієнтів, які перенесли ГРМК, з розладами мовлення

афазій, що відповідало рівномірному розподілу досліджуваних вибірок за точним критерієм Фішера з вірогідністю $p < 0,05$.

У 28 (75,7 %) пацієнтів було діагностовано за даними СКТ ішемічний інсульт, а у 9 (24,3 %) — геморагічний. Відповідно до топічної локалізації найчастіше порушення мозкового кровообігу діагностовано у басейні a. cerebri media — у 62,2 % пацієнтів, у 27,0 % — в a. cerebri anterior, a. cerebri media одночасно, у 10,8 % — в a. cerebri posterior, a. cerebri media (рис. 1).

Скринінг когнітивних функцій довів, що за шкалою MMSE у 7 (19,0 %) пацієнтів було діагностовано предметні когнітивні порушення, що відповідало $24,75 \pm 0,41$ бала, у 10 (27,0 %) пацієнтів встановлено когнітивні порушення легкого ступеня, що становило $21,67 \pm 0,45$ бала, 20 (54,0 %) пацієнтам діагностовано помірні когнітивні порушення ($15,13 \pm 0,52$ бала). Оцінка когнітивних розладів за шкалою MoCa показала, що у 17 (45,9 %) пацієнтів встановлено слабкі когнітивні порушення ($22,9 \pm 0,29$ бала), а у 15 (54,0 %) осіб діагностовано помірні когнітивні порушення ($18,36 \pm 0,76$ бала).

Відповідно до структурних рівнів МКФ були визначені наступні домени та конструкції з негативним аспектом. А саме на рівні функції діагностовано порушення розумових функцій, голосу і мовлення за дворівневим класифікатором та детальною класифікацією

з визначенням зміни на рівні структури нервової системи, зокрема головного мозку, що зумовлювало обмеження активності та участі пацієнтів і вплив факторів навколишнього середовища на функціонування пацієнта (табл. 3).

Так, у більшості пацієнтів при реабілітаційному оцінюванні спостерігали порушення функції пам'яті та уваги (83,8 та 78,4 %). У 92 % обстежених були порушені розумові функції мовлення, в половині обстежених спостерігали порушення функції сприйняття, мислення, обчислення внаслідок порушення когнітивних функцій (62,2; 59,5; 48,6 %).

Дисбаланс комунікативної функції проявлявся порушенням артикуляції, швидкості та ритму мовлення — у 78,4 та 67,6 % пацієнтів.

На рівні активності та участі найчастіше спостерігали обмеження спілкування та сприйняття за допомогою письмових повідомлень — у 70,3 % пацієнтів, сприйняття усних повідомлень під час спілкування — у 62,2 % випадків, продукування невербальних повідомлень — у 56,8 %, сприйняття повідомлень на мові формальних символів під час спілкування — 54,1 %, говоріння — 92 %. У 100 % пацієнтів спостерігалось обмеження в розмові.

Динаміка вираженості і величини змін за кваліфікатором МКФ на рівні порушення функції та структури організму в пацієнтів, які перенесли ГРМК, з розладами мовлення наведено в табл. 4.

Після завершення циклу реабілітації при заключному оцінюванні пацієнтів спостерігалася вірогідна динаміка за кваліфікатором МКФ на рівні порушення функції та структури організму. Так, інтелектуальні функції b117 у пацієнтів, у яких використовували методику реактивації та індивідуальну комунікативну терапію (I група), вірогідно поліпшилися на 16,0 % ($p < 0,05$), тоді як у групі, яка додатково до мовленнєвої терапії отримувала Церебралізін (II група), відповідна функція поліпшилася на 41,2 % ($p < 0,001$). Глобальні психосоціальні функції b122 у пацієнтів I групи поліпшилися на 20,4 % ($p < 0,05$), а у пацієнтів II групи — на 32,0 % ($p < 0,01$). Функції уваги b140, пам'яті b144,

Таблиця 3. Структурний розподіл за доменами МКФ (в абсолютних числах та відсотках)

Структурні рівні МКФ	Домени МКФ	Загальна кількість пацієнтів (n = 37)
Функція	<i>Розумові функції</i>	
	Інтелектуальні функції b117	20 (54,0)
	Глобальні психосоціальні функції b122	15 (40,5)
	Функції уваги b140	29 (78,4)
	Функції пам'яті b144	31 (83,8)
	Функції сприйняття b156	23 (62,2)
	Функції мислення b160	22 (59,5)
	Пізнавальні функції високого рівня b164	16 (28,6)
	Розумові функції мовлення b167	34 (92,0)
	Функції обчислення b172	18 (48,6)
	<i>Функції голосу і мовлення</i>	
	Функції артикуляції b320	29 (78,4)
	Функції швидкості та ритму мовлення b330	25 (67,6)
Структура	<i>Структури нервової системи</i>	
	Структура головного мозку s110	37 (100,0)
Активність та участь (комунікація)	Сприйняття усних повідомлень під час спілкування d310	23 (62,2)
	Сприйняття повідомлень під час невербального спілкування d315	18 (48,6)
	Сприйняття повідомлень на мові формальних символів під час спілкування d320	20 (54,1)
	Спілкування та сприйняття за допомогою письмових повідомлень d325	26 (70,3)
	Говоріння d330	34 (92,0)
	Спів d332	19 (51,4)
	Продуктування невербальних повідомлень d335	21 (56,8)
	Продуктування повідомлень на мові формальних символів d340	18 (48,6)
	Письмові повідомлення d345	18 (48,6)
	Розмова d350	37 (100,0)
	Дискусія d355	21 (56,8)
Використання засобів зв'язку і технік спілкування d360	15 (40,5)	
Контекстуальні фактори	<i>Особистісні фактори</i>	
	Мотивація	32 (86,5)
	<i>Фактори зовнішнього середовища</i>	
	Вироби і технології для комунікації e125	26 (70,3)
	Найближчі родичі e310	28 (75,7)
	Персонал, що здійснює догляд і допомогу e340	37 (100,0)
	Професійні медичні працівники e355	37 (100,0)
	Індивідуальні стосунки найближчих родичів у суспільстві e410	26 (70,3)
	Соціальні стосунки індивіда в суспільстві e460	13 (35,1)
Служби, системи та політика комунікації e535	12 (32,4)	

сприйняття b156 в I групі поліпшилися відповідно на 10,5; 22,5; 17,2 % ($p < 0,05$), у пацієнтів II групи — на 26,0; 39,3; 30,5 % ($p < 0,001$, $p < 0,01$). Мовленнєва терапія сприяла вірогідній динаміці функції мислення b160, пізнавальної функції високого рівня b164, розумової функції мовлення b167, артикуляції b320 відповідно на 22,1; 22,8; 21,44; 34,2 % ($p < 0,05$), тоді як у пацієнтів, що в комплексі отримували ще фармако-терапію Церебролізином, — на 31,2; 31,0; 40,0; 42,1 % ($p < 0,001$, $p < 0,01$). Функції швидкості та ритму мовлен-

ня b330 у пацієнтів, що займалися мовленнєвою терапією, поліпшилися на 43,4 % ($p < 0,001$), а у пацієнтів, які з мовленнєвою терапією отримували Церебролізин, — на 39,8 % ($p < 0,01$). Проте у пацієнтів I групи не спостерігали вірогідної динаміки функції обчислення, яка поліпшилася тільки на 14,5 % ($p > 0,05$), тоді як у пацієнтів, які додатково отримували Церебролізин, на 44,4 % ($p < 0,01$).

Так, через 14 днів мовленнєвої терапії (табл. 5) у пацієнтів I групи вірогідно поліпшилася здатність до

Таблиця 4. Динаміка вираженості і величини змін за кваліфікатором МКФ на рівні порушення функції та структури організму в пацієнтів, які перенесли ГРМК, з розладами мовлення ($M \pm m$)

Домени МКФ	I група, мовленнєва терапія (n = 17)			II група, мовленнєва терапія + Церебролізин (n = 20)		
	До втручання	Після втручання	p*	До втручання	Після втручання	p*
b117	3,58 ± 0,14	3,01 ± 0,24	< 0,05	3,54 ± 0,14	2,08 ± 0,35	< 0,001
b122	3,67 ± 0,14	2,92 ± 0,32	< 0,05	3,62 ± 0,13	2,46 ± 0,37	< 0,01
b140	3,92 ± 0,08	3,51 ± 0,14	< 0,05	3,85 ± 0,11	2,85 ± 0,28	< 0,01
b144	3,33 ± 0,06	2,58 ± 0,32	< 0,05	3,31 ± 0,06	2,01 ± 0,33	< 0,001
b156	3,83 ± 0,11	3,17 ± 0,26	< 0,05	3,77 ± 0,12	2,62 ± 0,38	< 0,01
b160	3,75 ± 0,13	2,92 ± 0,36	< 0,05	3,69 ± 0,13	2,54 ± 0,31	< 0,01
b164	3,25 ± 0,13	2,51 ± 0,32	< 0,05	3,23 ± 0,12	2,23 ± 0,33	< 0,01
b167	3,92 ± 0,08	3,08 ± 0,36	< 0,05	3,85 ± 0,11	2,31 ± 0,39	< 0,001
b172	2,75 ± 0,24	2,35 ± 0,34	> 0,05	2,77 ± 0,22	1,54 ± 0,28	< 0,01
b320	2,92 ± 0,25	1,92 ± 0,34	< 0,05	2,92 ± 0,23	1,69 ± 0,27	< 0,01
b330	2,67 ± 0,25	1,51 ± 0,25	< 0,001	2,69 ± 0,23	1,62 ± 0,23	< 0,01
s110	3,92 ± 0,08	3,58 ± 0,22	> 0,05	3,85 ± 0,11	3,08 ± 0,29	< 0,05

Примітка: * — вірогідність динаміки показника до та після втручання.

Таблиця 5. Динаміка вираженості та величини змін за кваліфікатором МКФ при обмеженні активності та участі у пацієнтів, які перенесли ГРМК, з розладами мовлення ($M \pm m$)

Домени МКФ	I група, мовленнєва терапія (n = 17)			II група, мовленнєва терапія + Церебролізин (n = 20)		
	До втручання	Після втручання	p*	До втручання	Після втручання	p*
d310	3,42 ± 0,08	2,83 ± 0,23	< 0,05	3,38 ± 0,13	2,08 ± 0,33	< 0,01
d315	3,17 ± 0,23	2,42 ± 0,22	< 0,05	3,15 ± 0,21	2,15 ± 0,26	< 0,01
d320	3,08 ± 0,26	2,42 ± 0,18	< 0,05	3,08 ± 0,23	2,08 ± 0,25	< 0,01
d325	3,83 ± 0,11	3,17 ± 0,26	< 0,05	3,77 ± 0,12	2,54 ± 0,37	< 0,01
d330	2,83 ± 0,19	1,67 ± 0,32	< 0,05	2,85 ± 0,18	1,38 ± 0,23	< 0,01
d332	2,42 ± 0,34	1,42 ± 0,25	< 0,05	2,46 ± 0,32	1,38 ± 0,22	< 0,01
d335	2,17 ± 0,16	1,67 ± 0,14	< 0,05	2,23 ± 0,16	1,62 ± 0,13	< 0,01
d340	3,33 ± 0,25	2,33 ± 0,41	< 0,05	3,21 ± 0,23	1,85 ± 0,36	< 0,01
d345	2,83 ± 0,26	1,58 ± 0,29	< 0,01	2,62 ± 0,26	1,54 ± 0,28	< 0,01
d350	3,92 ± 0,07	3,42 ± 0,14	< 0,01	3,85 ± 0,07	2,92 ± 0,28	< 0,01
d355	3,92 ± 0,08	3,17 ± 0,34	> 0,05	3,85 ± 0,11	2,69 ± 0,37	< 0,01
d360	3,77 ± 0,14	3,01 ± 0,26	< 0,05	3,62 ± 0,13	2,54 ± 0,26	< 0,01

Примітка: * — вірогідність динаміки показника до та після втручання.

сприйняття усних повідомлень під час спілкування d310 на 17,3 % ($p < 0,05$), а у пацієнтів II групи — на 38,5 % ($p < 0,01$). Вірогідно поліпшилася здатність до сприйняття повідомлень під час невербального спілкування d315 у пацієнтів I групи на 23,7 % ($p < 0,05$), II групи — на 32,7 % ($p < 0,01$). Сприйняття повідомлень на мові формальних символів під час спілкування d320 змінилося на 21,4 % ($p < 0,05$) у пацієнтів I групи та на 32,5 % ($p < 0,01$) — у пацієнтів II групи.

Спілкування та сприйняття за допомогою письмових повідомлень d325, говоріння d330, спів d332 мали тенденцію до вірогідного поліпшення в обох групах: в I відповідно — на 17,2; 41,0; 41,3 % ($p < 0,05$), а в II групі — на 32,6; 51,6; 43,9 % ($p < 0,01$). Продукування невербальних повідомлень d335, повідомлень на мові формальних символів d340 вірогідно поліпшилося на 23,0 і 30,0 % у I групі ($p < 0,05$) та на 27,4 і 42,4 % ($p < 0,01$) — у II групі. Проте у I групі поліпшилася можливість письмових повідомлень d345 на 44,2 %, а у II групі — на 41,2 % ($p < 0,01$). У II групі пацієнти після завершення циклу реабілітації вірогідно краще могли вступати в дискусію d355 — на 30,1 % ($p < 0,01$), що відображало когнітивний компонент терапії, тоді як мовленнєва терапія сприяла зміні кваліфікатора тільки на 19,1 % ($p > 0,05$). Функція розмови у пацієнтів II групи поліпшилася на 24,2 %, а у I — на 19,1 % ($p < 0,01$).

Як видно з табл. 6, у пацієнтів, які проходили мовленнєву терапію, та тих пацієнтів, які водночас з мовленнєвою реабілітацією отримували Церебралізін, мовленнєві та комунікативні навички мали вірогідну тенденцію до поліпшення. Так, кількість слів, які пацієнт почув, міг зіставити їх із зображенням, після реабілітації на 17 % більше в обох групах ($p < 0,01$). Візуалізація слів зросла на 24,6 %

($p < 0,05$) у пацієнтів I групи та на 29,7 % — II групи ($p < 0,001$). Семантичні зв'язки та пам'ять поліпшилися на 13,4 та 15,9 % ($p < 0,05$) в I групі та на 17,7 і 20,1 % ($p < 0,01$, $p < 0,001$) у II групі. Після завершення реабілітації пацієнти I групи могли сортувати на 4 картинки більше, ніж до реабілітації, а в II групі — на 6 картинок більше ($p < 0,05$ і $p < 0,001$).

Пацієнти I групи після реабілітації називали та писали назви картинок в 1,9 раза більше, а II — у 2,2 раза більше ($p < 0,05$ і $p < 0,001$). Пацієнти, які разом із мовленнєвою терапією отримували Церебралізін, писали та читали на 4 слова більше після завершення реабілітації, тоді як пацієнти, які мали тільки сесії мовленнєвої терапії, читали та писали на 3 слова більше ($p < 0,001$, $p < 0,05$). Кількість повторюваних жестів в обох групах була практично однаковою після завершення циклу реабілітації ($p < 0,01$, $p < 0,01$).

Відповідно до результатів дослідження пацієнти, які проходили мовленнєву реабілітацію, та пацієнти, які додатково до мовленнєвої терапії отримували Церебралізін, мали позитивну динаміку мовленнєвих навичок (табл. 7). Так, до втручання 6 (35,5 %) пацієнтів I групи могли повторити склади та слова, після реабілітації кількість таких пацієнтів зросла до 10 (58,8 %), статистичне значення за точним критерієм Фішера $p = 0,3028$, результат є значущим при $p < 0,05$. У II групі така навичка, як повторювання складів та слів, була наявна у 4 (30,8 %) пацієнтів до втручання та у 16 (80,0 %) після реабілітаційного циклу, статистичне значення за точним критерієм Фішера становить $p = 0,004$, результат є значущим при $p < 0,05$.

Аудиторне сприймання (розуміння мовлення) спостерігали у 4 (23,5 %) пацієнтів I групи до реабілітації та в 9 (52,9 %) після, зі статистичним значенням за точним

Таблиця 6. Динаміка мовленнєвих та комунікативних навичок у пацієнтів з афазією, які перенесли ГРМК ($M \pm m$)

Комунікативні навички (кількість виконаних завдань)	I група, мовленнєва терапія (n = 17)			II група, мовленнєва терапія + Церебралізін (n = 20)		
	До втручання	Після втручання	p^*	До втручання	Після втручання	p^*
Зіставлення почутого слова та зображення	8,08 ± 0,53	9,75 ± 0,24	< 0,01	8,07 ± 0,48	9,77 ± 0,22	< 0,01
Зіставлення побаченого слова та зображення	6,42 ± 0,66	8,51 ± 0,39	< 0,05	6,38 ± 0,61	9,08 ± 0,17	< 0,001
Семантичні зв'язки	8,08 ± 0,42	9,33 ± 0,22	< 0,05	7,92 ± 0,41	9,62 ± 0,17	< 0,01
Семантична пам'ять	7,08 ± 0,21	8,42 ± 0,45	< 0,05	7,07 ± 0,22	8,85 ± 0,41	< 0,001
Сортування картинок	18,42 ± 1,66	22,51 ± 0,68	< 0,05	18,54 ± 1,54	24,53 ± 0,26	< 0,001
Називання картинок усно	5,92 ± 1,71	11,25 ± 1,51	< 0,05	6,62 ± 1,72	13,83 ± 0,91	< 0,01
Називання картинок письмово	4,08 ± 1,21	8,08 ± 0,91	< 0,05	4,54 ± 1,19	9,62 ± 0,66	< 0,01
Читання	5,25 ± 0,99	8,01 ± 0,91	< 0,05	5,54 ± 0,95	9,46 ± 0,66	< 0,01
Жести	4,58 ± 0,29	5,58 ± 0,32	< 0,05	4,54 ± 0,28	5,77 ± 0,12	< 0,01
Письмо	3,75 ± 0,74	6,67 ± 0,74	< 0,05	3,62 ± 0,69	7,23 ± 0,64	< 0,001

Примітка: * — вірогідність динаміки показника до та після втручання.

Таблиця 7. Співвідношення динаміки мовленнєвих та комунікативних навичок у пацієнтів з афазією, які перенесли ГРМК (в абсолютних числах та відсотках)

Комунікативні навички (кількість виконаних завдань)	I група, мовленнєва терапія (n = 17)			II група, мовленнєва терапія + Церебралізін (n = 20)		
	До втручання	Після втручання	Точний критерій Фішера*	До втручання	Після втручання	Точний критерій Фішера*
Повторення складів та слів	6 (35,3)	10 (58,8)	= 0,3028	4 (30,8)	16 (80,0)	= 0,004
Аудиторне сприймання (розуміння мовлення)	4 (23,5)	9 (52,9)	= 0,3030	2 (10,0)	15 (75,0)	= 0,0001
Називання	3 (17,6)	10 (58,8)	= 0,0324	3 (15,0)	13 (65,0)	= 0,0031
Зв'язне мовлення	2 (11,3)	9 (52,9)	= 0,0255	1 (5,0)	12 (60,0)	= 0,0004

Примітка: * — значення за точним критерієм Фішера до та після реабілітаційного втручання.

критерієм Фішера $p = 0,3030$, результат є значущим при $p < 0,05$, а в пацієнтів II групи таку навичку спостерігали у 2 (10,0 %) до втручання, після — у 15 (75,0 %), зі статистичним значенням за точним критерієм Фішера $p = 0,0001$, результат є значущим при $p < 0,05$. Називання та зв'язне мовлення діагностували відповідно у 3 (17,6 %) та у 2 (11,3 %) пацієнтів I групи до проведення мовленнєвої терапії, після — у 10 (58,8 %) і у 9 (52,9 %), зі статистичним значенням за точним критерієм Фішера $p = 0,0324$ і $p = 0,0255$ ($p < 0,05$). У II групі після циклу реабілітації спостерігалось вірогідне збільшення кількості пацієнтів, які могли називати вказані предмети чи картини та зв'язно висловлюватися, до 65,0 та 60,0 %, зі статистичним значенням за точним критерієм Фішера $p = 0,0031$ і $p = 0,0004$ ($p < 0,05$).

Для визначення прогностичної цінності результатів реабілітації досліджували динаміку відношення шансів прогностично несприятливого порушення функції за доменами МКФ на структурному рівні функції, активності та участі. Так, у пацієнтів I групи відношення шансів після реабілітаційного циклу за доменом МКФ «розумові функції мовлення b167» становило OR = 0,37 при 95% CI 0,19–2,16 ($p = 0,42$), а в II групі ризик порушення розумових функцій мовлення b167 зменшився до OR = 0,11 при 95% CI 0,03–0,49 ($p = 0,002$). Ризик порушення функції швидкості та ритму мовлення b330 в I групі становив OR = 0,37 при 95% CI 0,10–1,54 ($p = 0,280$), в II групі він став мінімальним та становив OR = 0,10 при 95% CI 0,02–0,48 ($p = 0,001$). Відношення шансів прогностично несприятливого порушення говоріння d330 та розмови d350 в пацієнтів I групи становило відповідно OR = 0,29 при 95% CI 0,07–1,24 ($p = 0,17$) та OR = 0,32 при 95% CI 0,09–1,27 ($p = 0,18$). У II групі прогностично несприятливе порушення говоріння та розмови становило OR = 0,06 при 95% CI 0,01–0,32 ($p = 0,001$) та OR = 0,08 при 95% CI 0,02–0,39 ($p = 0,002$).

Обговорення

З огляду на літературні джерела реабілітаційне втручання включає індивідуальні заняття з пацієнтом та роботу з найближчим оточенням пацієнта щодо ме-

тодів комунікації з ним задля перенесення відпрацьованих комунікативних навичок в звичне середовище. Індивідуальні підходи, які залежать від виду афазії, включають роботу над відновленням пошкоджених рівнів обробки мовлення, як-от лексичний пошук, дискримінація слів, зіставлення слів аудиторно, зіставлення картинок усно чи письмово, аналіз семантичних ознак, аналіз фонологічних компонентів, терапія підбору семантичних асоціацій, вибір послідовності, фонем у словах тощо [23].

Фармакологічний менеджмент при афазії спрямований на зміцнення зв'язків, які підтримують мовлення та когнітивні функції, як-от увага та пам'ять. При афазії відповідно до даних літератури виникає розбалансування нейромедiatorів, які посилюють нейрональну активність у ділянках, які забезпечують увагу, вивчення слів та пам'ять, тому препарати, що мають катехоламінергічний, холінергічний, ноотропний та серотонінергічний вплив, вивчаються при лікуванні афазії [19].

У цьому дослідженні проаналізовано синдром афазії та його залежність від тяжкості ГРМК за шкалою NIHSS, подано кількісний розподіл пацієнтів за типами афазії та частотою порушень кровопостачання головного мозку у системі вілізівового кола з розладами комунікації.

Проведено скринінг когнітивних функцій у пацієнтів із синдромом афазії, встановлено помірні когнітивні порушення відповідно до шкал реабілітаційного оцінювання MoCa та MMSE. Деякими авторами відзначається виражена залежність функції мови та мовлення від когнітивних особливостей пацієнтів.

Підібрано структурний розподіл за доменами МКФ у пацієнтів із розладами мовлення та комунікації, що дасть можливість терапевтам мови та мовлення використовувати його у своїй практичній діяльності для відображення кваліфікаторів порушення в індивідуальному реабілітаційному плані.

Висновки

Проаналізувавши пацієнтів за неокласичною Бостонською класифікацією афазій, встановили, що найчастіше зустрічалася глобальна афазія — в 19,0 %

та транскортикальна моторна і моторна афазія Брока, відповідно в структурному розподілі по 16,2 % випадків.

За структурним розподілом за доменами МКФ на рівні функції, структури, активності та участі у більшості пацієнтів спостерігалось поєднання з когнітивними дисфункціями: порушення функції пам'яті та уваги — 83,8 та 78,4 %. У 92 % обстежених були порушені розумові функції мовлення у поєднанні з порушеннями функцій артикуляції і швидкості та ритму мовлення — у 78,4 та 67,6 % пацієнтів.

На рівні активності та участі найчастіше спостерігали обмеження спілкування та сприйняття за допомогою письмових повідомлень — у 70,3 % пацієнтів, сприйняття усних повідомлень під час спілкування — 62,2 % випадків, говоріння — 92 %, у всіх пацієнтів (100,0 %) спостерігалось обмеження в розмові.

Дослідивши динаміку вираженості і величини змін за кваліфікатором МКФ на рівні порушення функції та структури організму, активності та участі, встановили, що у пацієнтів, які отримували мовленнєву терапію, такі домени, як b144, b164, b320, b330, b160, d330, d332, d335, d345, змінили кваліфікатор до слабких порушень, в інших досліджуваних кваліфікатор залишився на рівні помірних порушень, хоча в них спостерігалась вірогідна динаміка ($p < 0,05$), окрім домена b320 та домена структури sl 10 ($p > 0,05$). У пацієнтів, які з мовленнєвою терапією отримували Церебралізін, спостерігалась вірогідна динаміка за кваліфікатором МКФ на рівні функції та структури організму, активності та участі й зміна кваліфікатора до незначних порушень ($p < 0,01$). Динаміка комунікативних навичок, за даними обстеження, була більш стабільною і вираженою у пацієнтів, які з мовленнєвою терапією отримували Церебралізін ($p < 0,01$). Так, візуалізація слів зросла на 29,7 % у пацієнтів II групи ($p < 0,001$), семантичні зв'язки та пам'ять поліпшилися на 17,7 і 20,1 % ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Пацієнти II групи склали на 6 картинок більше порівняно з пацієнтами I групи, які могли в середньому підібрати 4 картинки. Пацієнти II групи після реабілітації називали та писали назви картинок в 2,2 раза більше, читали та писали в кількісному рахунку на 4 слова більше, ніж пацієнти I групи ($p < 0,001$). Поліпшення повторення складів і слів та автоматичного мовлення спостерігали у 80,0 та 75,0 % пацієнтів після циклу реабілітації, який включав фармакотерапію Церебралізином. Динаміка відношення шансів прогностично несприятливого порушення функції за доменами МКФ на структурному рівні функції, активності та участі b167, b330, d330, d350 була мінімальною у пацієнтів саме II групи, які разом з мовленнєвою терапією отримували Церебралізін (OR = 0,11, OR = 0,10, OR = 0,06, OR = 0,08).

Таким чином, поєднання мовленнєвої терапії з Церебралізином має виражений ефект щодо відновлення мовленнєвих навичок, це впливає на комунікативну функцію пацієнтів на рівні активності та участі, що дає можливість поліпшити їх якість життя.

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

Інформація про внесок кожного автора. Баблюк Л.А. — тлумачення даних для роботи, математичний аналіз даних, написання оригінальної статті; Кобзей М.В. — критичне доопрацювання роботи з урахуванням важливого інтелектуального вмісту; Нестерак Р.В. — рецензування та редагування остаточної версії для публікації; Грицько Х.М. — збирання даних і проведення дослідження.

Список літератури

1. <https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/aphasia/>
2. Benganem S., Rosso C., Arbizu C. [et al.] Aphasia outcome: The interactions between initial severity, lesion size and location. *Journal of Neurology*. 2019; 266(6): 1303-1309. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09259-32019>.
3. Gronberg A., Henriksson I., Stenman M., Lindgren A.G. Incidence of aphasia in ischemic stroke. *Neuroepidemiology*. 2022; 56: 174-182. <https://doi.org/10.1159/000524206>.
4. Hillis A.E., Beh Y.Y., Sebastian R. [et al.] Predicting recovery in acute poststroke aphasia. *Annals of Neurology*. 2018; 83(3): 612-622. <https://doi.org/10.1002/ana.25184>.
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559315/>
6. Kadojic D., Bijelic B.R., Radanovic R. [et al.] Aphasia in patients with ischemic stroke. *Acta Clin Croatica*. 2012; 51: 221.
7. Kuzmina E., Goral M., Norvik M., Weekes B.S. What influences language impairment in bilingual aphasia? A meta-analytic review. *Frontiers in Psychology*. 2019; 10: 445. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00445>.
8. Rose M.L., Mok Z., Sekine K. Communicative effectiveness of pantomime gesture in people with aphasia. *International Journal of Language & Communication Disorders*. 2017; 52(2): 227-237. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12268>.
9. Kempf S., Lauer N., Corsten S., Voigt-Radloff S. Potential analysis of research on speech therapy-led communication training in aphasia following stroke. *Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2014; 108(1): 45-52. doi: 10.1016/j.zefq.2014.08.002.
10. Sheppard S.M., Sebastian R. Diagnosing and managing post-stroke aphasia. *Expert Rev Neurother*. 2021; 21(2): 221-234. doi: 10.1080/14737175.2020.1855976.
11. <https://www.aphasia.com/aphasia-library>
12. <https://www.physio-pedia.com/Aphasia>
13. Wortman-Jutt S, Edwards D. Poststroke Aphasia Rehabilitation: Why All Talk and No Action? *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2019; 22; 33(4): 235-44.
14. Fridriksson J., den Ouden D.B., Hillis A.E., Hickok G., Rorden C., Basilakos A., et al. Anatomy of aphasia revisited. *Brain*. 2018; 141(3): 848-62.
15. Karidas S., Hinckley J.J., Brekhera I. Replication in Evidence-Based Aphasia Treatments. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2023; 66: 1958-1966.
16. Xiaoyan Zhang, Bohui Shu, Dongdong Zhang. The Efficacy and Safety of Pharmacological Treatments for Post-stroke Aphasia. *CNS and Neurol Disord Drug Targets*. 2018; 17(7): 509-521. doi: 10.2174/1871527317666180706143051.
17. Yuying Zhou's, Xiaoxia Du's, Jun Xiao's, Yunpeng Cao's [et al.]. A physician survey of poststroke aphasia diagnosis and treat-

ment in China: *SPEECH study Medicine*. 2021; 100(22): 1-5. e25833. DOI: 10.1097/MD.00000000000025833.

18. Berthier M.L., Dávila G. *Pharmacotherapy for post-stroke aphasia: what are the options? Expert Opin Pharmacother*. 2023; 24(11): 1221-1228. doi: 10.1080/14656566.2023.2221382.

19. Katsari M., Angelopoulou G., Laskaris N. *Common Neuroanatomical Substrate of Cholinergic Pathways and Language-Related Brain Regions as an Explanatory Framework for Evaluating the Efficacy of Cholinergic Pharmacotherapy in Post-Stroke Aphasia: A Review. Brain Sci*. 2022; 12(10): 1273. doi: 10.3390/brainsci12101273.

20. Трищинська М.А. Віддалений період ішемічного інсульту: сучасні можливості захисту нейроваскулярного юніту. *Здоров'я України. Тематичний номер «Інсульт»*. 2022. № 1. С. 43-45.

21. Свиридова Н.К., Парнікоза Т.П., Чуприна Г.М. Алгоритм прогнозування розвитку когнітивних порушень. *Східно-європейський журнал з неврології*. 2015. № 03. С. 28-38.

22. Наказ МОЗ України від 23.05.2018 № 981 «Про затвердження перекладу Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я та Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я дітей і підлітків».

23. Goral M., Lerman A. *Variables and mechanisms affecting response to language treatment in multilingual people with aphasia. Behavioral Sciences*. 2020; 10(9): 144. <https://doi.org/10.3390/bs10090144>.

Отримано/Received 20.02.2024

Рецензовано/Revised 22.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.03.2024 ■

Information about authors

Liudmyla A. Babliuk, doctor of physical and rehabilitation medicine, PhD, associate professor of department of physical and rehabilitation medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1349-6282>

Mykhailo Kobzei, doctor of physical and rehabilitation medicine, head of the rehabilitation and restorative medicine department of the communal non-commercial enterprise, the central city clinical hospital of the Ivano-Frankivsk City Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Roksolana V. Nesterak doctor of physical and rehabilitation medicine, MD, PhD, professor, head of department of physical and rehabilitation medicine Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4062-0939>

Christina M. Hrytsko, speech therapist teachers, master's degree of the rehabilitation and restorative medicine department of the communal non-commercial enterprise, the central city clinical hospital of the Ivano-Frankivsk City Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine

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

Authors' contribution. L.A. Babliuk — interpretation of data for work, mathematical analysis of data, writing the original article; M.V. Kobzei — critical revision of the work taking into account important intellectual content; R.V. Nesterak — reviewing and editing the final version for publication; H.M. Hrytsko — collecting data and conducting research.

L.A. Babliuk¹, M.V. Kobzei², R.V. Nesterak¹, H.M. Hrytsko²

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

²Communal Non-Profit Enterprise "Central City Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk City Council", Ivano-Frankivsk, Ukraine

Rehabilitation management of aphasia in patients after an acute cerebrovascular accident with speech therapy and nootropic agents

Abstract. Background. Aphasia occurs in 15–42 % of patients with acute stroke and 25–50 % of those with recurrent stroke. The purpose of the study: to analyze the effectiveness of Cerebrolysin in patients with aphasia who experienced an acute cerebrovascular accident using speech therapy in the post-acute period of rehabilitation. **Materials and methods.** The study included 37 patients who had acute cerebrovascular accident with speech disorders, 19 (51.4 %) men, 18 (48.6 %) women aged 63.08 ± 1.76 years. In one sample, the effectiveness of speech therapy for aphasia was studied in 17 patients. The second sample included 20 people in which the effectiveness of speech therapy for aphasia in combination with Cerebrolysin pharmacotherapy was investigated. **Results.** Global aphasia (19.0 % of cases), transcortical motor and Broca's aphasia (16.2 % of cases each) were most common in the structural distribution. Having studied the dynamics of the severity and magnitude of changes according to

the International Classification of Functioning, Disability and Health qualifier at the level of impaired body function and structure, activity and participation, we have found that in patients who received speech therapy, the qualifier was changed to mild impairments ($p < 0.05$), and in those who received Cerebrolysin concentrate together with speech therapy, there was a reliable pronounced dynamics ($p < 0.01$). According to the examination, speech and communication skills improved more stable and significant in patients who received Cerebrolysin concentrate with speech therapy ($p < 0.01$). Repetition of syllables and words, automatic speech was observed in 80.0 and 75.0 % of patients in group II. Minimal prognostically unfavorable impairment of function, activity and participation was observed in patients of group II (OR = 0.11, OR = 0.10, OR = 0.06, OR = 0.08).

Keywords: aphasia; rehabilitation; speech and language therapy; neuroprotectants

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.3.2024.1066>M. Kekenadze^{1, 2}, N. Kvirkvelia³, M. Beridze^{1, 2}, Sh. Vashadze⁴¹National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK²The First University Clinic of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia³Petre Sarajishvili Institute of Neurology, Tbilisi, Georgia⁴Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia

Functional disorders in amyotrophic lateral sclerosis

Abstract. Background. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a disease of the parts of the nervous system that control voluntary muscle movement. In ALS, motor neurons (nerve cells that control muscle cells) are gradually lost. As this happens, the muscles they control become weak and then nonfunctional, thus leading to muscle weakness, disability, and eventually death. ALS is the most common form of motor neuron disease. Recent studies widely demonstrated that the pattern of progression in sporadic ALS patients is unsolved mystery, especially what factors influence the progression of the disease. Therefore, we conducted a study using ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) for disease progression and investigated factors contributing to its rapid rate in The First University Clinic of Tbilisi State Medical University in 2019–2022. **Materials and methods.** A total of 60 patients with ALS were examined, among them 31 male (51.67%), 29 female (48.33%) aged 21–84 years. Riluzole takers, patients with sporadic ALS underwent brain magnetic resonance imaging, and electrophysiological studies were done in all patients. Participants were diagnosed using the Gold Coast criteria and examined with the ALSFRS-R. Survey for factors affecting disease progression was performed with a help of the patient's caregiver (a disease-specific questionnaire was invented for this purpose, investigating probable progression modifiers). **Results.** It has been found that recent falls, trauma, surgery, and infection have a drastic impact on disease progression. ALS was found to be a not linear progressive disease and can vary. We have found that 5% of patients had improvement on ALSFRS-R, not explained by medication, nor lifestyle change. **Conclusions.** The rate of ALS progression appears to be a mystery by itself. Predicting the progression rate, and the factors affecting it would be beneficial for ALS patients and may even bring chances to slow or halt the progression. Further research is essential.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis; ALS Functional Rating Scale-Revised

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a disease of the parts of the nervous system that control voluntary muscle movement. In ALS, motor neurons (nerve cells that control muscle cells) are gradually lost. As this happens, the muscles they control become weak and then nonfunctional, thus leading to muscle weakness, disability, and eventually death. ALS is the most common form of motor neuron disease [5–9].

Amyotrophic lateral sclerosis is one of the severe neurodegenerative diseases [6–9], a progressive neuromuscular disease, first records of which have been made in medical literature in the first half of 19th century (Charles Bell, 1824; François-Amilcar Aran, 1850) [1–4].

The clinical symptoms of the disease, in line with developed neurological deficit, were described by Jean-Martin Charcot in 1869. He also was the one who coined the term “amyotrophic lateral sclerosis”. This disease was very rare in 19th century and there were only a few methods developed for its diagnosis [7–10].

Recent studies widely demonstrate that the pattern of progression in sporadic ALS patients is unsolved mystery, especially what factors influence the progression of the disease. Therefore, we conducted a study using ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) for disease progression and investigated factors contributing to its rapid rate in The First University Clinic of Tbilisi State Medical University in 2019–2022.

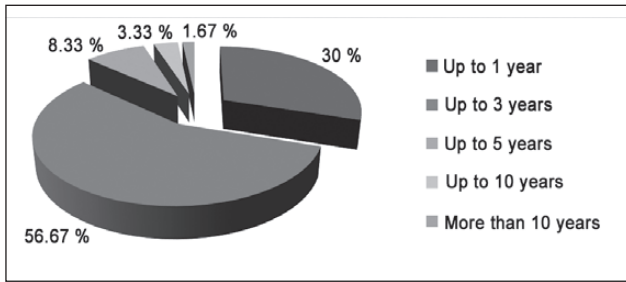


Figure 1. Distribution of patients depending on ALS duration

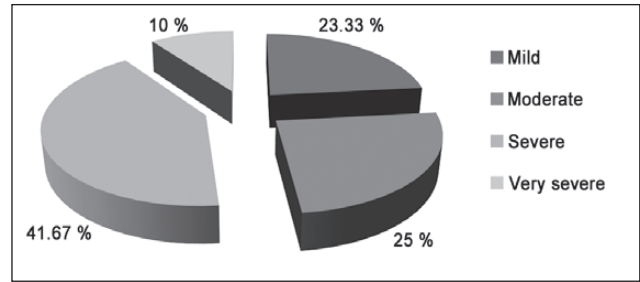


Figure 2. The condition of patients during the examination according to ALSFRS

Materials and methods

A total of 60 patients with ALS were examined, 31 male (51 %), 29 female (49 %) aged 21–84 years.

Pedigree analysis was also performed: a pedigree was compiled using standard symbols, which includes information on the health status of the proband's relatives. As a result, relatives who are at risk of developing the disease or are carriers of the pathogenic allele have been identified. Such individuals were given appropriate genetic counseling and recommended for genetic testing.

Results

Upon necessity, the risk of developing the disease for the next generation was calculated. Five (8.33 %) patients had confirmed diabetes mellitus, one (1.67 %) had a family history of athetosis, 4 (6.67 %) had to contact with poisonous chemicals, 2 (3.33 %) have a history of brain trauma, 35 patients (58.33 %) were tobacco users.

The duration of ALS was as follows: up to 1 year — in 18 (30 %) patients, up to 3 years — in 34 (56.67 %), up to 5 years — in 5 (8.33 %), up to 10 years — 2 (3.33 %), more than 10 years — in 1 (1.67 %) (Fig. 1).

Patients' functional condition was evaluated by the ALSFRS according to the following symptoms: speech, salivation, swallowing, writing, chewing, and processing food (with or without a gastrostomy), dressing and hygiene, turning in bed and dressing, walking, stair-climbing, breathing.

The higher the total score, the more the patient's vital functions are preserved.

Mild functional changes (31 to 40 points according to ALSFRS) were found in 14 (23.33 %) patients, moderate severity at the time of examination (21 to 30 points) was detected in 15 (25 %) cases, severe form (10 to 20 points) — in 25 (41.67 %) patients, and 6 (10 %) participants had very severe form (0 to 10 points), which is shown in Fig. 2.

The disease started with symptoms such as numbness of muscles, weakness of limbs, fasciculations in 36 (60 %) patients.

According to our research, the diagnosis of ALS is difficult until muscle atrophy and tremors are detected. In 23 (38.33 %) cases, ALS started with symptoms on one or both legs. Patients felt uncomfortable while walking, the ankle lost its flexibility, its range of motion was limited. Muscle weakness was expressed, muscle spasms, increase of deep reflexes or expansion of the reflexogenic zone, pathological reflexes, pronounced muscle atrophy, increased spasticity were also

detected. At this time, the upper limbs were less damaged, although the flexibility of the fingers was limited.

Bulbar-onset ALS was detected in 24 (40 %) patients with difficulty speaking, the patient spoke “through the nose”, later had difficulty swallowing. Speech disorders (dysarthria, anarthria), voice production disorders (dysphonia, aphonia), disappearance of gag reflex, salivation, breathing disorders soon added to the symptoms. In 11 (18.33 %) patients with ALS confirmed by us, the symptoms included signs of both lower and upper motor neuron lesions. Upper motor neuron lesion manifested in muscle hypertonia, hyperreflexia, pathological Babinski sign. In case of damage to the lower motor neurons, muscle weakness and atrophy, fasciculations were present. According to our study, patients lost their ability to move independently, but their mental abilities were not limited. They survive through artificial lung ventilation and artificial nutrition.

Riluzole takers, patients with sporadic ALS underwent brain magnetic resonance imaging, and electrophysiological studies were done in all patients. Participants were diagnosed using the Gold Coast criteria and examined with the ALSFRS-R. Survey for factors affecting disease progression was performed with a help of the patient's caregiver (a disease-specific questionnaire was invented for this purpose, investigating probable progression modifiers).

Conclusions

It has been found that recent falls, trauma, surgery, and infection have a drastic impact on disease progression. ALS was found to be a not linear progressive disease and can vary. We have found that 5 % of patients had improvement on ALSFRS-R, not explained by medication, nor lifestyle changes.

The rate of ALS progression appears to be a mystery by itself. Predicting the progression rate, and the factors affecting it would be beneficial for ALS patients and may even bring chances to slow or halt the progression. Further research is essential.

References

1. Kekenadze M, et al. WE-150. Role of neuromuscular junction discharges in the pathophysiology of ALS. *Clinical Neurophysiology*. 2022;141:S74.
2. Kekenadze M, Rocca C, Kaiyrzhanov R, Nagy S, Kvirkvelia N, et al. Analysis of C9orf72 repeat expansions in Georgian patients with ALS. *F1000Res*. 2024 Mar 6;12:1113. doi: 10.12688/f1000research.138436.1.

3. Kekenadze M, Beridze M, Kvirkvelia N, Vashadze S. Anxiety — prognostic marker of ALS? *European Journal of Neurology*. 2022;29(1):EPV-529.

4. Kekenadze M, et al. Clinical characteristics of ALS in Georgian patients. *Georgian Medical News*. 2021;319:71-75.

5. Monarch Disease Ontology, released 2018-06-29.

6. Stanford Medicine School of Medicine. *Epidemiology of Sporadic ALS*. 2015.

7. Al-Chalabi A, Leigh PN. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2000 Aug;13(4):397-405. doi: 10.1097/00019052-200008000-00006.

8. Garnier C, Devred F, Byrne D, Puppo R, Roman AY. Zinc binding to RNA recognition motif of TDP-43 induces the formation

of amyloid-like aggregates. *Scientific Reports*. 2017;7:6812. doi: 10.1038/s41598-017-07215-7.

9. Caragounis A, Price KA, Soon CPW, Filiz G, Masters CL. Zinc induces depletion and aggregation of endogenous TDP-43. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010 May 1;48(9):1152-61. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.01.035.

10. ALSUntangled Group. *ALSUntangled Update 1: Investigating a bug (Lyme Disease) and a drug (Iplex) on behalf of people with ALS*. *Amyotrophic Lateral Scler*. 2009 Aug;10(4):248-50. doi: 10.1080/17482960903208599.

Received 03.03.2024

Revised 14.03.2024

Accepted 23.03.2024 ■

Information about authors

Mariam Kekenadze, MD, PhD, Department of Clinical Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK; The First University Clinic of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia; e-mail: mariam.kekenadze@gmail.com; phone: +995 (55) 720-20-06; <https://orcid.org/0000-0002-5578-7213>

Nana Kvirkvelia, MD, PhD, Professor, Petre Sarajishvili Institute of Neurology, Tbilisi, Georgia; e-mail: info@saron.eu; phone: +995 (32) 234-76-27

Maia Beridze, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK; The First University Clinic of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia; e-mail: postdoc2002@gmail.com; phone: +995 (32) 261-01-01; <https://orcid.org/0000-0002-1295-5360>

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

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

Authors' contribution. Mariam Kekenadze, Nana Kvirkvelia, Shorena Vashadze — study design and gathering, writing, and submitting manuscript; Maia Beridze — study design and gathering, editing and approval of final draft.

M. Kekenadze^{1,2}, N. Kvirkvelia³, M. Beridze^{1,2}, Sh. Vashadze⁴

¹National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK

²The First University Clinic of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

³Petre Sarajishvili Institute of Neurology, Tbilisi, Georgia

⁴Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia

Функціональні розлади при бічному аміотрофічному склерозі

Резюме. Актуальність. Бічний аміотрофічний склероз (БАС) — це захворювання ділянок нервової системи, які контролюють довільні рухи м'язів. При БАС рухові нейрони (нервові клітини, що контролюють м'язові клітини) поступово втрачаються. При цьому м'язи, якими вони керують, стають слабкими, а потім нефункціональними, що призводить до м'язової слабкості, інвалідності та зрештою смерті. БАС є найпоширенішою формою хвороби моторних нейронів. У недавніх дослідженнях продемонстровано, що схема прогресування в пацієнтів зі спорадичним БАС, а також те, які фактори впливають на прогресування патології, залишається незрозумілою. Тому ми провели дослідження з використанням переглянутої функціональної шкали БАС (ALSFRS-R) та вивчили фактори, що сприяли його швидкому прогресуванню, у Першій університетській клініці Тбіліського державного медичного університету в 2019–2022 роках. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 хворих на БАС: 31 чоловік (51,67 %) та 29 жінок (48,33 %) віком 21–84 роки. Магнітно-резонансну томографію головного мозку виконано в пацієнтів, які приймали рилузол, осіб зі спорадичним БАС, електрофізіологічні дослідження

проводили усім хворим. Діагноз встановлювали за критеріями Gold Coast, пацієнтів обстежували з використанням шкали ALSFRS-R. Опитування щодо факторів, які впливають на прогресування захворювання, проводилося за допомогою опікуна пацієнта (розроблено спеціальну анкету для оцінки ймовірних модифікаторів прогресування захворювання). **Результати.** Виявлено, що нещодавні падіння, травми, хірургічні втручання та інфекції мають значний вплив на прогресування захворювання. Було встановлено, що БАС є нелінійно прогресуючим захворюванням і може варіюватися. Ми виявили, що в 5 % пацієнтів спостерігалось покращення за шкалою ALSFRS-R, що не пояснювалось ні прийомом ліків, ні зміною способу життя. **Висновки.** Швидкість прогресування БАС сама по собі залишається загадкою. Прогнозування швидкості прогресування та факторів, що впливають на нього, було б корисним для пацієнтів з БАС і навіть може дати шанс уповільнити або зупинити прогресування. Необхідні подальші дослідження.

Ключові слова: бічний аміотрофічний склероз; переглянута функціональна шкала оцінки бічного аміотрофічного склерозу

УДК 616.832-004.2-036.17:616.89-008.46/.47J-073.756.8 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.3.2024.1067>Тесленко О.С., ТОВАЖНЯНСЬКА О.Л., КАУК О.І., МАРКОВСЬКА О.В., ШАПКІН А.С.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Структурно-функціональні зіставлення при когнітивних порушеннях у хворих на розсіяний склероз

Резюме. Актуальність. Розсіяний склероз (РС) — це запальне демієлінізуюче та нейродегенеративне захворювання, що характеризується широким різноманіттям неврологічної симптоматики. Когнітивні порушення є важливим клінічним аспектом РС і вимагають ретельного опитування та нейропсихологічного тестування для їх виявлення. Основним методом діагностики РС є магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастним підсиленням, яка допомагає підтвердити наявність та оцінити поширення структурних пошкоджень у головному та спинному мозку. Метою дослідження було визначити наявність та вираженість когнітивних порушень у хворих на рецидивуюче-ремітуючий тип розсіяного склерозу з урахуванням локалізації вогнищ ураження головного мозку за даними МРТ. **Матеріали та методи.** Було обстежено 72 пацієнти зі встановленим діагнозом РС, рецидивуюче-ремітуючий тип перебігу, відповідно до критеріїв McDonald (2017 рік). Усі пацієнти у цьому дослідженні пройшли ретельне неврологічне, нейропсихологічне і інструментальне обстеження. Середня тривалість захворювання становила $8,2 \pm 0,8$ року. Середній бал за розширеною шкалою інвалідизації (EDSS) становив $3,38 \pm 0,18$. Для оцінки нейропсихологічного статусу хворих були використані тести SDMT, PASAT-3 та MoCA. Всім пацієнтам було проведено МРТ головного мозку 1,5 Т з контрастним підсиленням дотавістом. **Результати.** Ретельне опитування обстежених пацієнтів з РС визначило наявність скарг на когнітивне зниження у 91,67% випадків (66 хворих). Середній показник в групі обстежених за тестом SDMT становив $32,6 \pm 1,6$ знака (контроль — $57,1 \pm 0,9$), за тестом PASAT-3 — $30,3 \pm 1,8$ знака (у контролі — $56,8 \pm 0,5$), оціночний бал за шкалою MoCA був $22,4 \pm 0,5$ порівняно з контрольною групою — $28,4 \pm 0,2$ бала. Проведений кореляційний аналіз виявив статистично значущі негативні кореляції у мозолистому тілі (MoCA: $r = -0,255$; SDMT: $r = -0,263$; PASAT: $r = -0,171$ ($p < 0,05$)) та у стовбурі мозку (MoCA: $r = -0,191$; SDMT: $r = -0,209$; PASAT: $r = -0,214$ ($p < 0,05$)). Результати аналізу дисперсії (ANOVA) підтвердили описані вище кореляції між локалізацією уражень у головному мозку і результатами нейропсихологічного тестування та виявили статистично значущі різниці у результатах тестів MoCA і SDMT залежно від локалізації уражень (MoCA: $F(14, 57) = 5,052$, $p < 0,001$; SDMT: $F(14, 57) = 2,609$, $p < 0,05$). **Висновки.** У пацієнтів з рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом досить часто виявляються когнітивні порушення, що підтверджується результатами нейропсихологічного тестування. Кореляційний аналіз виявив значущий негативний зв'язок між локалізацією вогнищ у мозолистому тілі та стовбурі мозку й зниженням когнітивних функцій за результатами тестів (MoCA, SDMT, PASAT). Результати нашого дослідження підтверджують наявність структурно-функціональних зв'язків між локалізацією вогнищевого ураження головного мозку й розвитком когнітивних порушень, що має важливе діагностичне та прогностичне значення.

Ключові слова: розсіяний склероз; когнітивні порушення; нейропсихологічне тестування; магнітно-резонансна томографія; локалізація уражень

Вступ

Розсіяний склероз (РС) — це запальне демієлінізуюче та нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке є досить поширеним серед осіб молодого та середнього віку [1, 2]. РС характеризується втратою мієліну та пошкодженням нейронів, що призводить до ураження як білої, так і сірої речовини ЦНС [20]. У переважній більшості випадків перебіг захворювання є ремітуючим, з періодами загострень та ремісій.

Основу клінічної картини РС зазвичай становлять моторні порушення, мозочково-атактичний синдром, порушення функції тазових органів, сенсорні та зорові порушення, порушення черепної іннервації (стовбурові порушення) та психічні розлади (тривога, депресія) [21].

Останнім часом увагу клініцистів та дослідників привертають когнітивні порушення, які при ретельному опитуванні та нейропсихологічному тестуванні зустрічаються приблизно у 50–70 % пацієнтів з РС [3]. При цьому когнітивний дефіцит може включати порушення у сферах пам'яті, уваги, виконавчої функції, швидкості обробки інформації, мовленнєвих функцій та інших когнітивних доменів [3, 4].

Стандартна нейропсихологічна оцінка когнітивних дисфункцій у хворих на РС здійснюється за допомогою тестів Symbol Digit Modalities Test (SDMT) та Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) [4–6]. SDMT є швидким тестом, який вимірює швидкість обробки інформації, пам'ять та увагу. У цьому тесті пацієнтам пропонується зіставити числа з відповідними символами в межах визначеного часу [4]. Тест PASAT-3 визначає швидкість обробки інформації та робочу пам'ять шляхом послідовного додавання чисел, які читаються з частотою одне число кожні три секунди. PASAT-3 вимагає від пацієнта концентрації уваги та здатності вирішувати завдання за обмежений час, що робить його цінним інструментом для виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з РС [5, 6].

Останнім часом було показано можливості Монреальської шкали оцінки пізнавальних функцій (шкала MoCA) для визначення порушень у різних когнітивних доменах (пам'яті, уваги, зорово-просторових, вербальних та виконавчих функцій) у пацієнтів з РС [7].

У стандарти діагностики та ведення хворих на розсіяний склероз як основний метод входить нейровізуалізаційне обстеження за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) з контрастним підсиленням [8, 9, 19]. Результати МРТ використовуються для підтвердження наявності та поширення структурних пошкоджень речовини головного та спинного мозку в просторі та часі, уражень, характерних для запальної демієлінізації, та оцінки структури вогнищ [8, 9, 11], що відіграє значну роль для ранньої діагностики, моніторингу прогресування захворювання та ефективності лікування у пацієнтів з РС.

Для підтвердження наявності поширення в просторі та часі уражень за даними МРТ використовуються діагностичні критерії McDonald 2017 та MAGNIMS 2016 [12–14]. Дисемінація в просторі включає: 1) об'єктивні клінічні ознаки ≥ 2 уражень або об'єктивні клінічні ознаки 1 ураження з обґрунтованими даними анамнезу попереднього нападу, що включав іншу ділянку ЦНС, або 2) ураження ≥ 1 T2 принаймні у 2 із 4 типових для РС ділянок ЦНС (перивентрикулярна, юкстакортикальна, інфратенторіальна, спинний мозок). Дисемінація у часі: 1) ≥ 2 напади, між якими минув мінімум 1 місяць, або 2) одночасна наявність безсимптомних уражень, що підсилюються і не підсилюються гадолінієм, у будь-який час, або 3) нове ураження, що посилюється T2 та/або гадолінієм, на контрольній МРТ незалежно від часу її проведення з посиленням на попередній сканування.

МРТ є найбільш чутливим методом виявлення навіть безсимптомної дисемінації уражень. Чутливість цього методу діагностики РС протягом першого року після одноразового нападу становить 94 %, специфічність — 83 % [15].

МРТ з контрастуванням гадолінієм, яка включає T1- та T2-зважену візуалізацію, використовується для ідентифікації уражень, визначення активності нових вогнищ ураження і кількісної оцінки атрофії тканин [9]. Більшість активних вогнищ ураження при РС, що посилюються контрастною речовиною, є гіперінтенсивними на T2-зваженому зображенні. T2-гіперінтенсивні вогнища виникають у різних відділах ЦНС, з типовим розподілом у перивентрикулярній білій речовині більше, ніж у периферичній білій речовині, але вони зазвичай зустрічаються в обох ділянках [8, 9]. У білій речовині T2-ураження можуть бути дискретними (відокремленими від поверхні шлуночка) або периферичними, коли вогнища торкаються сірої речовини (юкстакортикально). Ураження можуть поширюватися на сіру та білу речовину (прилеглу до кори), або рідше, за даними МРТ, можуть повністю знаходитись всередині.

У низці досліджень було продемонстровано, що запальна демієлінізація та пошкодження аксонів мозолистого тіла (MT) є характерними ознаками РС і можуть частково пояснити погіршення когнітивних функцій [10]. При цьому ураження мозолистого тіла призводить до зниження швидкості обробки інформації, пам'яті, виконавчих та вербальних функцій [16].

У деяких дослідженнях було визначено, що ділянка мозолистого тіла була найбільш чутливим МРТ-маркером порушення пам'яті та швидкості обробки інформації [17]. Атрофія мозолистого тіла передбачає клінічно значуще зниження когнітивних функцій, що впливає на якість життя пацієнтів з РС та їх працездатність [16, 18].

Визначення локалізації та особливостей уражень головного мозку у зіставленні з клінічною симптоматикою дає поглиблене розуміння клінічної картини і відіграє важливу роль у довгостроковому спостереженні та лікуванні пацієнтів з РС. При цьому подальшого

дослідження потребують клініко-морфологічні зіставлення при когнітивних порушеннях у пацієнтів з РС, що має не тільки діагностичне, але й прогностичне значення.

Метою дослідження було визначити наявність та вираженість когнітивних порушень у хворих на рецидивуюче-ремітуючий тип РС (PPPC) з урахуванням локалізації вогнищ ураження головного мозку за даними МРТ.

Матеріали та методи

Було обстежено 72 пацієнти, жителі Харківської області (28 чоловіків, 44 жінки), які перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні № 1 КНП «ОКЛ» ХОР, зі встановленим діагнозом «РС, рецидивуюче-ремітуючий тип перебігу» відповідно до критеріїв McDonald (2017 рік). Вік хворих коливався в межах від 19 до 65 років, середній вік становив $41,3 \pm 1,2$ року. Середня тривалість захворювання — $8,2 \pm 0,8$ року.

На проведення наукового дослідження було отримано дозвіл від експертної комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету. Дослідження проводилось з дотриманням прав людини відповідно до чинного в Україні законодавства та Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Усі хворі надали добровільну інформовану згоду для участі у дослідженні.

Усі пацієнти у цьому дослідженні пройшли ретельне неврологічне, нейропсихологічне й інструментальне обстеження. Ступінь тяжкості РС встановлювалася відповідно до шкали інвалідизації за J. Kurtzke (EDSS). Середній бал за розширеною шкалою інвалідизації (EDSS) становив $3,38 \pm 0,18$ бала. Для оцінки нейропсихологічного статусу хворих були використані тести «число — символ» SDMT, PASAT-3 та Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій (шкала MoCA). Усім пацієнтам було проведено МРТ головного мозку 1,5 Т з контрастним підсиленням дотавістом у дозуванні відповідно до маси тіла.

МРТ проводилася на апараті Signa HD 1,5Т, зображення оцінювалися в режимах T2-FLAIR в аксіальній площині, 3D T2-FLAIR у сагітальній площині та 3D T1 із введенням контрастної речовини.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 12.0 з використанням кореляційного аналізу Пірсона та аналізу варіансу (ANOVA). Коефіцієнт кореляції Пірсона використовується для вимірювання сили та напрямку лінійного зв'язку між двома змінними. Коефіцієнт кореляції Пірсона використовувався нами для вивчення зв'язку між кількісними змінними, як-от результати тестів та локалізація уражень. ANOVA (аналіз дисперсії) використовується для порівняння середніх значень між трьома чи більше групами. ANOVA використовувався нами для перевірки статистичної значущості різниці у середніх значеннях балів за тестами MoCA, SDMT і PASAT між різними локалізаціями уражень.

Результати та обговорення

Ретельне опитування обстежених хворих визначило наявність скарг на когнітивне зниження у 91,67 % випадків (66 хворих). Нейропсихологічне тестування встановило погіршення оціночних показників за всіма використаними шкалами. Так, середній показник в групі обстежених за тестом SDMT становив $32,6 \pm 1,6$ знака (контроль — $57,1 \pm 0,9$). За тестом PASAT-3 результат у групі пацієнтів з РС був $30,3 \pm 1,8$ знака, помилок — $12,67 \pm 7,54$, пропусків — $15,64 \pm 8,98$ (у контролі — $56,8 \pm 0,5$ знака, помилок — $1,93 \pm 0,5$, пропусків — $1,12 \pm 0,4$). Оціночний бал за шкалою MoCA був вірогідно знижений до $22,4 \pm 0,5$ бала порівняно з контрольною групою — $28,4 \pm 0,2$ бала. Отже, нейропсихологічне тестування підтверджувало когнітивне зниження у хворих на PPPC.

Аналіз результатів МРТ з контрастуванням визначив, що характерним розташуванням вогнищ ураження в речовині головного мозку було: перивентрикулярне — 80,56 %, субкортикальне — 58,33 % та юкстакортикальне — 36,11 %. Найчастіше вогнища демієлінізації були виявлені в таких структурах головного мозку: у мозолистому тілі — 83,33 %, у мозочку та ніжках мозочка — 69,44 %, у стовбурі мозку (середній мозок, довгастий мозок, варолів міст) — 69,44 %, ізольовані вогнища в білій речовині часток мозку — 41,67 %, у таламусі — 13,89 %.

Серед ізольованих вогнищ в білій речовині часток мозку відсоток ураження становив: у лобній частці — 43,33 %, у тім'яній частці — 33,33 %, у скроневій — 13,33 %, у потиличній — 10 % (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл локалізації вогнищ серед ізольованих уражень головного мозку у хворих на PPPC, n (%)

Уражена ділянка головного мозку	Кількість пацієнтів (n = 30)
Лобна частка	13 (43,33)
Скронева частка	4 (13,33)
Тім'яна частка	10 (33,33)
Потилична частка	3 (10)

Нами було проаналізовано варіабельність результатів нейропсихологічного тестування обстежених хворих на PPPC залежно від локалізації вогнищ ураження в речовині головного мозку за даними МРТ, які наведені в табл. 2.

Згідно з результатами зіставлення, найнижчі середні значення за тестом MoCA спостерігалися у групах пацієнтів з локалізаціями вогнищ уражень: МТ + ізольовані ($19,33 \pm 3,54$), МТ + стовбур ($20,86 \pm 3,75$), МТ + мозочок + стовбур + ізольовані ($20,9 \pm 3,75$) — порівняно з середнім значенням по групі обстежених ($p < 0,05$). Також найнижчі бали за MoCA були отримані в одного хворого на РС з локалізацією вогнищ ураження МТ + мозочок + стовбур + таламус (табл. 2), але ці дані потребують подальшого підтвердження на більшій кількості хворих.

Найнижчі середні значення тесту SDMT були зафіксовані у групах МТ + ізольовані ($20,33 \pm 8,26$), МТ

+ стовбур ($26,88 \pm 13,64$) порівняно з середнім значенням по групі обстежених ($p < 0,05$). Крім того, у пацієнтів з локалізацією вогнищ ураження МТ + мозочок + стовбур + таламус та МТ + стовбур + таламус також був визначений наднизький бал за тестом SDMT. Але, урахувавши малу кількість хворих у цих групах (по одному пацієнту), отримані результати у пацієнтів з такою комбінацією морфологічного пошкодження речовини головного мозку потребують подальших досліджень для їх підтвердження.

Найменші середні значення тесту PASAT-3 були зафіксовані в групах МТ + ізолювані ($19,67 \pm 12,47$), МТ + мозочок + стовбур + таламус (25), МТ + мозочок + стовбур + ізолювані ($25,5 \pm 14,45$) порівняно з середнім значенням по групі обстежених ($p < 0,05$) (табл. 2). Наднизьке значення за тестом PASAT-3 було отримано у пацієнта групи МТ + стовбур + таламус (табл. 2), що потребує уточнення на більшій кількості хворих.

Проведений кореляційний аналіз за методом Пірсона виявив негативні кореляції між результатами нейропсихологічного тестування когнітивних функцій (MoCA, SDMT, PASAT) та вогнищевим ураженням різних структур мозку за даними МРТ. Вірогідні кореляції були виявлені для уражень у мозолистому тілі та стовбурі мозку. Так, для уражень у мозолистому тілі виявлені статистично значущі негативні кореляції із бальною оцінкою за тестом MoCA — $r = -0,255$; результатами за тестом SDMT — $r = -0,263$ та тестом PASAT — $r = -0,171$ ($p < 0,05$). Коефіцієнти кореляції для уражень у стовбурі мозку становили: для тесту

MoCA — $r = -0,191$; тесту SDMT — $r = -0,209$; тесту PASAT — $r = -0,214$ ($p < 0,05$).

Проведений аналіз показав також наявність негативних кореляцій між результатами тестів когнітивних функцій (MoCA, SDMT, PASAT) та вогнищевим ураженням мозочка, таламуса й ізолюваних уражень головного мозку за даними МРТ. Для мозочка коефіцієнти кореляції для кожного тесту становили: MoCA: $r = -0,279$, SDMT: $r = -0,313$, PASAT: $r = -0,149$; для ізолюваних уражень: MoCA: $r = -0,281$, SDMT: $r = -0,182$, PASAT: $r = -0,075$; для таламуса коефіцієнти кореляції становили: MoCA: $r = -0,007$, SDMT: $r = -0,013$, PASAT: $r = -0,086$. Однак жодна з цих кореляцій не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність вірогідного зв'язку між результатами тестів та ураженнями в цих ділянках.

Результати аналізу дисперсії (ANOVA) підтвердили описані вище кореляції між локалізацією уражень у головному мозку та результатами нейропсихологічного тестування у пацієнтів з PPPC. Зокрема, ANOVA виявив статистично значущі різниці у результатах тестів MoCA і SDMT залежно від локалізації уражень (MoCA: $F(14, 57) = 5,052$, $p < 0,001$; SDMT: $F(14, 57) = 2,609$, $p < 0,05$). Це підтверджує наявність значущого впливу формування вогнищ ураження в ділянках мозолистого тіла та стовбура головного мозку на когнітивні функції пацієнтів з PPPC, що підтверджувалося зниженням результатів цих тестів порівняно з контролем. Проте для тесту PASAT-3 не було виявлено статистично значущих різниць у результатах між групами ($F(14, 57) = 1,693$, $p > 0,05$).

Таблиця 2. Результати нейропсихологічних тестів у пацієнтів з РС залежно від локалізації уражень у головному мозку

Локалізація уражень	n = 72	MoCA	SDMT	PASAT-3
МТ + мозочок + стовбур	18	$23,00 \pm 3,78$	$36,20 \pm 13,46$	$32,89 \pm 15,54$
МТ + мозочок + стовбур + ізолювані	10	$20,90 \pm 3,75$	$29,00 \pm 10,46$	$25,50 \pm 14,45$
МТ + стовбур	8	$20,86 \pm 3,75$	$26,88 \pm 13,64$	$34,00 \pm 15,56$
МТ + мозочок + таламус	6	$23,33 \pm 3,82$	$37,50 \pm 13,24$	$32,33 \pm 14,71$
МТ + стовбур + ізолювані	6	$22,67 \pm 3,91$	$39,33 \pm 13,28$	$36,50 \pm 14,62$
МТ + мозочок	4	$23,50 \pm 3,65$	$35,75 \pm 14,03$	$29,50 \pm 15,08$
МТ + мозочок + ізолювані	4	$22,25 \pm 3,49$	$37,50 \pm 13,43$	$33,00 \pm 14,87$
Ізолювані	4	$24,00 \pm 3,48$	$28,75 \pm 10,41$	$28,25 \pm 13,15$
Мозочок + стовбур	3	$27,00 \pm 3,42$	$39,00 \pm 13,81$	$32,50 \pm 15,61$
МТ + ізолювані	2	$19,33 \pm 3,54$	$20,33 \pm 8,26$	$19,67 \pm 12,47$
Мозочок + стовбур + ізолювані	2	$24,50 \pm 3,44$	$35,50 \pm 14,8$	$33,00 \pm 16,31$
МТ + стовбур + таламус	1	21	20	8
Мозочок + стовбур + ізолювані + таламус	1	21	29	31
МТ + мозочок + стовбур + таламус	1	20	20	25
Ізолювані + таламус	1	24	29	39
Мозочок	1	27	33	34
Середнє значення по групі обстежених	72	$22,4 \pm 0,5$	$32,6 \pm 1,6$	$30,3 \pm 1,8$

Висновки

Узагальнюючи отримані результати, було встановлено, що у хворих на РППС когнітивні порушення зустрічаються досить часто (91,67 % випадків), що підтверджується результатами нейропсихологічного тестування з використанням тестів SDMT, PASAT-3 та MoCA. Серед усіх локалізацій вогнищевого ураження при РППС найбільш поширеними є ураження мозолистого тіла та його комбінації з іншими ділянками мозку. Формування когнітивних порушень корелює з локалізацією вогнищевого ураження структур головного мозку за даними МРТ. Найбільший дефіцит когнітивних функцій спостерігається у групі пацієнтів з ураженнями мозолистого тіла в поєднанні зі стовбуром та/або ізольованими ураженнями головного мозку.

На основі аналізу кореляцій між результатами тестів когнітивних функцій (MoCA, SDMT, PASAT) та локалізацією уражень у різних структурах мозку значущі негативні кореляції були виявлені для уражень у мозолистому тілі та стовбурі мозку. Інші структури мозку, як-от мозочок, ізольовані ураження головного мозку та таламус, також показали негативні кореляції з когнітивними показниками, але ці кореляції не були статистично значущими.

Виявлені взаємозв'язки свідчать, що ураження мозолистого тіла та стовбура мозку мають суттєвий вплив щодо формування когнітивних порушень у хворих на РППС.

Отже, результати нашого дослідження підтверджують наявність структурно-функціональних зв'язків між локалізацією вогнищевого ураження головного мозку й розвитком когнітивних порушень, що має важливе діагностичне та прогностичне значення. Подальшого дослідження потребують зв'язки між когнітивними порушеннями та комбінаціями морфологічного пошкодження МТ + мозочок + стовбур + таламус та МТ + стовбур + таламус для більш детального їх розуміння.

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

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

Внесок авторів. Тесленко О.С. — концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті; ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л. — аналіз та інтерпретація даних, редагування статті, остаточне затвердження статті; КАУК О.І. — збір даних, редагування статті; МАРКОВСЬКА О.В. — написання статті; ШАПКІН А.С. — редагування статті.

Список літератури

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review. *European Journal of Neurology*. 2019;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
2. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine*. 2016;16(6): s53. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s53>.

3. Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, Higuera Y, Téllez-Lara N, Carreres-Polo J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *Neurological Sciences*. 2021 Dec;42(12):5183-5193. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05165-7>.

4. Benedict RH, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurology*. 2020 Oct;19(10):860-871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5).

5. Riccitelli GC, Pagani E, Rodegher M, et al. Imaging patterns of gray and white matter abnormalities associated with PASAT and SDMT performance in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Feb;25(2):204-216. <https://doi.org/10.1177/1352458517743091>.

6. Sonder JM, Burggraaff J, Knol DL, et al. Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Apr;20(4):481-8. <https://doi.org/10.1177/1352458513501570>.

7. Freitas S, Batista S, Afonso AC, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening test for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol Adult*. 2018 Jan-Feb;25(1):57-70. <https://doi.org/10.1080/23279095.2016.1243108>.

8. Kolb H, Al-Louzi O, Beck ES, Sati P, Absinta M, Reich DS. From pathology to MRI and back: Clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions. *NeuroImage Clinical*. 2022;36:103194. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103194>.

9. Simon JH. MRI in Multiple Sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2005;16(2):383-409. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2005.01.012>.

10. Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS. *Acta Neurol Scand*. 2016 Sep;134 Suppl 200:24-33. doi: 10.1111/ane.12649.

11. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 May 1;8(5):a028969. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028969>.

12. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

13. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019;92(1):26-33. doi: 10.1212/WNL.0000000000006659.

14. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al.; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurology*. 2016 Mar;15(3):292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2. Epub 2016 Jan 26.

15. Hoseinipourasl M, Zandkarimi M, Abdolmohammadi J, Sharifi K, Miraki S. Evaluation of FLAIR Sensitivity and DWI Post-inject in Comparison with Delayed Enhancement T1w for Better Detection of Active MS Lesions. *J Biomed Phys Eng*. 2018 Dec 1;8(4):365-374. doi: 10.31661/jbpe.v0i0.1009.

16. Huang SY, Fan Q, Machado N, Eloyan A, Bireley JD, Russo AW, et al. Corpus callosum axon diameter relates to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019 May;6(5):882-892. doi: 10.1002/acn.3.760.

17. Ozturk A, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Harrison DM, Shiee N, Pham DL, et al. MRI of the corpus callosum in multiple scle-

rosis: association with disability. *Mult Scler.* 2010 Feb;16(2):166-177. doi: 10.1177/1352458509353649.

18. Platten M, Brusini I, Andersson O, Ouellette R, Piehl F, Wang C, Granberg T. Deep learning corpus callosum segmentation as a neurodegenerative marker in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2021 May;31(3):493-500. doi: 10.1111/jon.12838.

19. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336-1346. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.

20. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015 Sep;5(9):e00362. doi: 10.1002/brb3.362. Epub 2015 Aug 3.

21. Schiess N, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2016 Aug;36(4):350-6. doi: 10.1055/s-0036-1585456. Epub 2016 Sep 19.

Отримано/Received 06.03.2024

Рецензовано/Revised 17.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.03.2024 ■

Information about authors

Oleksandra S. Teslenko, PhD-student, Department of Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: osteslenko.int15@knmu.edu.ua; phone: + 380 (95) 468-29-26; <https://orcid.org/0000-0002-3712-423X>

Olena L. Tovazhnyanska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ol.tovazhnyanska@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7551-3818>

Oksana I. Kauk, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oi.kauk@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5645-7603>

Olena V. Markovska, PhD, Associate Professor, Department of Sports, Physical and Rehabilitative Medicine, Physical Therapy, Ergotherapy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ov.markovska@knmu.edu.ua

Anton S. Shapkin, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: as.shapkyn@knmu.edu.ua

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

Information about funding. The study was conducted in the absence of external funding.

Authors' contribution. O.S. Teslenko — research concept and design, collection and/or assembly of data, writing the article; O.L. Tovazhnyanska — data analysis and interpretation, critical revision of the article, final approval of the article; O.I. Kauk — collection and/or assembly of data, critical revision of the article; O.V. Markovska — writing the article; A.S. Shapkin — critical revision of the article.

O.S. Teslenko, O.L. Tovazhnyanska, O.I. Kauk, O.V. Markovska, A.S. Shapkin
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Structural and functional comparisons in cognitive impairments in patients with multiple sclerosis

Abstract. Background. Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating and neurodegenerative disease characterized by a variety of neurological symptoms. Cognitive impairment is an important clinical aspect of MS and require careful interviewing and neuropsychological testing to detect it. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) is the primary diagnostic method in MS, which helps confirm the presence and assess the extent of structural damage to the brain and spinal cord. The purpose of the study was to determine the frequency and severity of cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, taking into account the localization of brain lesions according to MRI. **Materials and methods.** Seventy-two patients with a diagnosis of relapsing-remitting MS according to the McDonald criteria (2017) were examined. All of them underwent a thorough neurological, neuropsychological, and instrumental examination. The average duration of the disease was 8.2 ± 0.8 years. The average score on the Expanded Disability Status Scale was 3.38 ± 0.18 points. Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Paced Auditory Serial Addition Test 3 (PASAT-3), and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were used to assess the neuropsychological status of patients. All participants underwent a 1.5T MRI of the brain with dotavist contrast enhancement. **Results.** A thorough survey of examined patients with MS revealed the presence of complaints of cognitive decline in 91.67 % of cases (66 patients). The average score on the SDMT

was 32.6 ± 1.6 (controls 57.1 ± 0.9), on the PASAT-3 — 30.3 ± 1.8 (controls 56.8 ± 0.5), the evaluation score on the MoCA was 22.4 ± 0.5 points compared to the control group (28.4 ± 0.2 points). The conducted correlation analysis revealed statistically significant negative correlations in the corpus callosum (MoCA: $r = -0.255$; SDMT: $r = -0.263$; PASAT-3: $r = -0.171$; $p < 0.05$) and in the brainstem (MoCA: $r = -0.191$; SDMT: $r = -0.209$; PASAT-3: $r = -0.214$; $p < 0.05$). The results of the analysis of variance confirmed the correlations described above between the localization of brain lesions and the results of neuropsychological testing and revealed statistically significant differences in the scores on the MoCA and SDMT depending on the localization of lesions (MoCA: $F(14, 57) = 5.052$, $p < 0.001$; SDMT: $F(14, 57) = 2.609$, $p < 0.05$). **Conclusions.** Patients with relapsing-remitting multiple sclerosis quite often have cognitive impairment, which is confirmed by the results of neuropsychological testing. Correlation analysis revealed a significant negative relationship between the localization of foci in the corpus callosum and the brainstem and cognitive decline according to the results of tests (MoCA, SDMT, PASAT-3). The results of our study confirm the presence of structural and functional connections between the localization of focal brain lesions and the development of cognitive disorders, which has important diagnostic and prognostic value.

Keywords: multiple sclerosis; cognitive impairment; neuropsychological testing; magnetic resonance imaging; localization of lesions

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

КСАВРОН – БЛОКАТОР ІШЕМІЧНОГО КАСКАДУ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

КОЖЕН РУХ МАЄ ЗНАЧЕННЯ!



Скорочена інструкція

Склад: діючі речовини: едаравон; 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону; допоміжні речовини: натрію метабісульфіт (Е 223), натрію хлорид, натрію гідроксид, фосфорна кислота, вода для ін'єкцій. Лікарська форма: розчин для ін'єкцій. Показання. Полегшення неврологічних симптомів, проявів порушень діяльності у повсякденному житті та функціональних розладів, пов'язаних з гострим ішемічним інсультом. Сповільнення прогресування функціональних розладів у хворих на бічний аміотрофічний склероз. Протипоказання. Тяжка форма ниркової недостатності. Піпер-чутливість до складових лікарського засобу. Спосіб застосування та дози. Неврологічні симптоми, пов'язані з гострим ішемічним інсультом, прояви порушень повсякденної діяльності, полегшення різного роду дисфункцій: 30 мг едаравону (1 ампула) двічі на добу, вранці та ввечері, шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин. Перед введенням вміст ампули слід розчинити у 100 мл 0,9% натрію хлориду. Терапію слід розпочати впродовж 24 годин після появи симптомів, тривалість лікування — не менше 14 днів. Інгібує вплив на прогресування дисфункції при бічному аміотрофічному склерозі (БАС): призначати 60 мг едаравону (2 ампули) шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 60 хвилин, 1 раз на добу. Перед введенням вміст ампули слід розчинити в достатньому об'ємі 0,9% натрію хлориду. Як правило, період введення лікарського засобу і період спокою у сумі становлять 28 днів і вважаються як один курс, такі курси повторюються. У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом тривалість терапії може бути скорочена залежно від клінічного стану пацієнта. Категорія відпуску: за рецептом. Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника: Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01. Даний матеріал призначений для медичних спеціалістів та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «Юрія-Фарм» не рекомендує використовувати препарат в цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції. Перед призначенням препарату, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції виробника. Реєстраційне посвідчення: UA/16780/01/01. Наказ МОЗ № 68 від 12.01.2023.

 ЮРІЯ-ФАРМ

WWW.UF.UA



УДК 616-035.1616.831-005

Онопрієнко О.П.¹, Тріщинська М.А.²¹КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня», м. Бровари, Київська область, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Сучасні цитопротекторні тренди в лікуванні гострого ішемічного інсульту і психогенні фактори ризику в умовах воєнного часу

Резюме. Інсульт посідає друге місце серед причин смерті осіб віком понад 60 років і є найчастішою причиною стійкої втрати працездатності. У клінічній практиці є нагальна потреба в пошуку цитопротекторів, які були б безпечними й ефективними в поєднанні з базовою терапією і реканалізаційними методами, поліпшували результат лікування як у гострій, так і у відновний період захворювання. Відомо, що вчасне застосування нейроцитопротекторних агентів має запобігати дії або гальмувати дію патогенетичних механізмів, які призводять до апоптозу клітин мозку при гострій ішемії, можливо, в ядрі інфаркту, але переважно — у зоні ішемічної пенумбри. Існуюча концепція нейропротекції має достатнє теоретичне обґрунтування, проте з огляду на відомі результати клінічних досліджень питання її ефективності, безпечності й оптимальних точок прикладання і надалі залишається дискусійним. На сьогодні як цитопротекторні засоби при ішемічному інсульті найчастіше розглядаються декілька фармакологічних агентів: цитиколін (Нейроцитин), FPF-1070 — репрезентативна формула нейротрофічного препарату, едаравон (в Україні — Ксаврон), що мають найширшу доказову базу і тривалий час користуються прихильністю неврологів, які намагаються забезпечити потенціал відновлення функцій як у гострому, так і у відновному післяінсультному періоді. **Мета:** вивчити наявну доказову базу щодо застосування й ефективності цитопротекторних агентів, поєднавши FPF-1070 і Ксаврон після тромболітичної терапії ішемічного інсульту у вертебробазиллярному басейні та Нейроцитин і Ксаврон — після механічної тромбекстракції в каротидному басейні в комплексній базовій терапії гострої фази ішемічного інсульту, вплив на результат гострого госпітального періоду лікування і на 90-й день. Оцінку результатів лікування проводили за такою градацією: висока ефективність — зменшення неврологічного дефіциту за National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) більше ніж на 4 бали і відновлення життєдіяльності за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) більше ніж на 1 бал; помірна — зниження показників на 4 і 1 бал відповідно, відсутність ефекту — зменшення неврологічного дефіциту менше ніж на 4 бали і відсутність динаміки за mRS. Терапевтичну ефективність цитопротекторів оцінювали на 21-й день лікування за NIHSS і mRS. Комплексна цитопротекція з одночасним використанням Нейроцитину і Ксаврону істотно підвищувала ефективність терапії гострого ішемічного інсульту за рахунок синергічної та поєднаної дії застосованих лікарських засобів, антидепресивної терапії, що забезпечувало більш повне відновлення неврологічних функцій, підвищення показника повного неврологічного одужання і зниження ранньої смертності. Застосування комплексної цитопротекції (FPF-1070 + Ксаврон) позитивно впливало на відновлення мозкової діяльності на боці вогнища ураження і водночас знижувало ступінь неврологічного дефіциту за NIHSS. Цитопротекція гострого ішемічного інсульту з використанням Ксаврону і Нейроцитину на фоні

базової терапії була ефективнішою, ніж сама базова терапія. Застосування сучасного цитопротектора Нейроцитину в поєднанні з Ксавроном у комплексній терапії гострого ішемічного інсульту має, безумовно, найважливіше значення для підвищення ефективності лікування хворих, значного зменшення неврологічного дефіциту за шкалами NIHSS, mRS, індексу Бартел. На результат 21-го і 90-го дня лікування могли впливати такі чинники, як коморбідна патологія, ускладнення госпітального періоду, а також різні підходи до реабілітаційних заходів. Звідси випливає необхідність подальших проспективних досліджень з більш продуманими критеріями відбору для з'ясування вагомості комплексного застосування цитопротекторних засобів у лікуванні ішемічного інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт; цитопротекція; едаравон; Нейроцитин; FPF-1070; тромболізіс; тромбекстракція

Вступ

Здебільшого відомо, що цитопротекторні препарати гальмують патогенетичні механізми, які потенційно ведуть до збільшення продукції вільних радикалів, що чинять руйнівну дію на клітинні мембрани, мітохондрії, ядро, а далі призводять до апоптозу клітин головного мозку за умови гострої ішемії. Актуальним напрямом у лікуванні пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) є застосування цитопротекторів, які можуть бути ефективним доповненням до тромболітичної терапії (ТЛТ). Ці засоби захищають ішемізовані нейрони й нейросудинні одиниці від необоротних руйнувань, посилюють нейропластичність і сприяють процесу відновлення нервової тканини. До сьогодні спірним є питання їх ефективності. Декілька фармакологічних агентів розглядаються як цитопротекторні засоби при ішемічному інсульті (ІІ) — цитиколін (Нейроцитин), FPF-1070 — репрезентативна формула нейротрофічного препарату, едаравон (в Україні — Ксаврон), які мають найширшу доказову базу і тривалий час користуються прихильністю неврологів як у гострому, так і у відновному періоді після перенесеного інсульту. Механізм дії едаравону, хоча і не до кінця з'ясований, полягає в усуненні (скавенджингу) перекисних радикалів, що відбувається за рахунок донації їм вільного електрону, який нейтралізує шкідливі речовини. Ксаврон опосередковано блокує нейрозапалення і сприяє активності репаративних процесів, прискорюючи відновлення. Нейротрофічний препарат FPF-1070 — мультимодальний засіб, тобто він водночас чинить нейропротекторну і нейрорегенеруючу дію, що сприяє виживанню нейронів як у гострому періоді інсульту, так і у відновному — під час реабілітації. Більшість повідомлень підкреслюють нейротрофічну дію препарату [4, 14, 15]. Отже, дотримуючись трьох постулатів доказової медицини в лікуванні ішемічного інсульту — базова терапія, реканалізація (ТЛТ, МАТЕ), цитопротекція та відновлення, у нашому дослідженні ми зробили акцент на цитопротекції, що продовжує розпочате нами у 2019–2022 рр. науково-практичне дослідження Ксаврону СТИКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном) — відкрите багатоцентрове дослідження «випадок — контроль» [8, 12, 13]. Цитопротекція гострого ішемічного інсульту з використанням Ксаврону і Нейроцитину на фоні базової терапії була ефективнішою, ніж сама базова терапія. Застосування сучасного цитопротектора Нейроцитину в поєднанні з Ксавроном

у комплексній терапії гострого ішемічного інсульту має, безумовно, найбільше значення для підвищення ефективності лікування хворих, значного зменшення неврологічного дефіциту. Застосування інтервенційних процедур з метою проведення внутрішньовенного тромболізісу в пацієнтів з ішемічним інсульту у вертебробазиллярному басейні (ВББ) не продемонструвало значущих переваг порівняно з традиційним фармакологічним лікуванням. Доказова медицина довела доцільність і безпечність досліджуваних нами препаратів, але відносно комбінованого застосування Ксаврону і цитопротекторів відомостей у доступній літературі досить мало, тому є підстави для подальших науково-практичних досліджень їх застосування при інсульті в різні періоди відносно вертебробазиллярного, каротидного басейнів, а також при травматичних ушкодженнях головного мозку. З огляду на результати досліджень клінічні ефекти нейропротекторної терапії є значущими. Однак є повідомлення про сумнівні результати, імовірною причиною яких може бути неврахування рівня неврологічного дефіциту на момент госпіталізації, терапевтичного вікна для призначення лікарського засобу і режиму дозування препарату. На результат 21-го і 90-го дня лікування могли впливати такі чинники, як коморбідна патологія, ускладнення госпітального періоду, а також різні підходи до реабілітаційних заходів. Звідки випливає, що необхідні подальші проспективні дослідження з більш продуманими критеріями відбору для з'ясування вагомості комплексного застосування цитопротекторних засобів у лікуванні ішемічного інсульту.

Мета: вивчити наявну доказову базу щодо застосування й ефективності цитопротекторних агентів, поєднавши FPF-1070 і Ксаврон після ТЛТ у ВББ і Нейроцитин і Ксаврон — після механічної тромбекстракції у каротидному басейні в комплексній базовій терапії гострої фази ішемічного інсульту, вплив на результат гострого госпітального періоду лікування і на 90-й день.

Матеріали та методи

Проведено пошук і аналіз бази PubMed і метааналізів Кокранівської бібліотеки за ключовими словами «ішемічний інсульт», «нейроцитопротекція», «препарат FPF-1070», «цитиколін», «едаравон — Ксаврон» за період 2007–2022 рр. До критеріїв відбору належали публікації повного тексту або розгорнутого резюме англійською мовою. Сьогодні прийнятий консенсус, згідно з яким термін «нейропротекція» не враховує всіх типів

клітин головного мозку, які зазнають пошкодження чи смерті при ішемічному інсульті, оскільки він уражає весь нейроваскулярний юніт (нейрони, глію, ендотелій судин, білу речовину). Тому правильніше говорити про цитопротекцію, оскільки цей термін точніше відповідає меті захисту всіх компонентів мозку, уражених гострим порушенням мозкового кровообігу [14–16]. Активним напрямом у лікуванні пацієнтів з ГПМК є застосування цитопротекторів, які можуть бути ефективним доповненням до тромболізу. Ці засоби захищають ішемізовані нейрони і нейросудинні одиниці від необоротних ушкоджень, посилюють нейропластичність і сприяють процесу відновлення нервової тканини [14]. Слід звернути увагу, що при проведенні механічної тромбекстракції ризик отримати реперфузійний феномен вищий, ніж при тромболізісі (ймовірність 100 %). Тромбекстракцію роблять у межах від 6 до 24 годин.

Проведено клініко-лабораторне обстеження 68 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом (47 чоловіків і 21 жінка) віком від 41 до 76 років (середній вік — $60,7 \pm 1,7$ року). Діагноз мозкового інсульту встановлювали за даними неврологічного обстеження, спіральної комп'ютерної томографії, а також магнітно-резонансної томографії. В окремих випадках виконували церебральну ангіографію, за показаннями — екстракцію чи аспірацію тромбу.

Основною причиною захворювання були *патогенетичні фактори ризику інсульту*: артеріальна гіпертензія в поєднанні з атеросклерозом судин або цукровим діабетом, сучасні психогенні фактори ризику інсульту, особливо актуальні в умовах воєнного часу: гострий і хронічний стрес, тривога, депресія; інші модифіковані чинники, відомі як тригери інсульту, що прискорюють розвиток і прогресування захворювання: гнів, вагітність, хронічне запалення, інфекція, мігрень, вживання наркотиків, тривалий робочий день, психосоціальний стрес, розлади сну, а також *поведінкові фактори ризику інсульту*: тютюнопаління, гіподинамія. Проводили загальноприйнятні аналізи крові, визначали рівні глюкози в цільній крові, фібриногену, фібрину.

Залежно від застосованої терапії хворих на ішемічний інсульт розподілили на три групи. 1-шу (контрольну) групу становили 27 пацієнтів віком від 48 до 75 років (середній вік — $61,5 \pm 1,3$ року), яким призначалася лише традиційна базова терапія: латрен 200,0 в/в краплинно 2 рази на добу протягом 7–10 діб, гепарин у низьких дозах підшкірно в навколопупкову ділянку живота чи ацетилсаліцилову кислоту 320 мг перорально в перші 2 доби, а потім по 100 мг/добу, тівортін 100,0 в/в краплинно 2 рази на добу 10–14 діб, далі перорально в сиропі по 2 столові ложки на добу до 1 місяця, за потреби — гіпотензивні засоби, антидепресанти — есцитам 10 мг 1 раз на добу до 12 тижнів, метаболічні, стимулюючі засоби — мілдронат 500 мг 2 рази на добу до 3 місяців. 2-гу групу становили 19 хворих з ішемічним інсультом у ВББ віком від 49 до 76 років (середній вік — $58,4 \pm 2,4$ року), які отримували базову терапію + FPF-1070 20,0 в/в на 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію двічі на добу

протягом 14 діб і Ксаврон 30 мг (20 мл) у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію двічі на добу протягом 14 діб. Тромболітична терапія в пацієнтів 2-ї групи з ішемічним інсультом у ВББ за показаннями була виконана у 20 % (3 хворі). До 3-ї групи увійшли 22 пацієнти з ішемічним інсультом у каротидному басейні віком від 45 до 76 років (середній вік — $62,6 \pm 1,1$ року), які отримували базову терапію + Нейроцитин у поєднанні з Ксавроном 30 мг (20 мл). Нейроцитин призначали за такою схемою: 1-ша — 10-та доба — 100 мл внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу 14 діб; 16–45-та доба — Нейроцитин С 100 мг (200,0 мл) перорально 3 рази на добу. Ксаврон призначався за схемою: 30 мг (20 мл) у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію двічі на добу протягом 14 діб. Тромболітична терапія чи тромбекстракція в пацієнтів 3-ї групи з ішемічним інсультом у каротидному басейні проводилася за показаннями, її частка становила 3 %. Хворі на ішемічний інсульт були госпіталізовані в першу добу після його виникнення. Критеріями включення пацієнтів до груп дослідження були вік > 18 років; дані нейровізуалізації, що підтверджували діагноз; вихідний рівень неврологічного дефіциту ≥ 8 і ≤ 22 бали за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США). Оцінку результатів лікування проводили за такою градацією: висока ефективність — зменшення неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS більше ніж на 4 бали і відновлення життєдіяльності за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) більше ніж на 1 бал; помірна — зниження показників на 4 і 1 бал відповідно, відсутність ефекту — зменшення неврологічного дефіциту менше ніж на 4 бали і відсутність динаміки за mRS. Терапевтичну ефективність цитопротекторів оцінювали на 21-й день лікування за шкалами NIHSS і mRS. Для визначення показника повного відновлення неврологічних функцій (неврологічної шкали NIHSS (≤ 1 бал), індексу Бартел (≥ 95 балів), mRS (≤ 1 бал)). Контроль за станом хворих здійснювали в умовах відділення щоденно, в амбулаторних умовах — на 30-й і 90-й день. Статистична обробка матеріалу включала використання двовибіркового t-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

Обґрунтування доцільності використання комбінації FPF-1070 + Ксаврон. CASTA (багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження препарату FPF-1070 у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, проведене в Азії) було останнім дослідженням, що включало велику кількість медичних центрів і понад 1 тис. учасників (Heiss, Brainin et al., 2012). Це був кінець епохи, коли ми орієнтувалися тільки на глобальні результати, які загалом виявилися нейтральними. Проте одночасно спостерігалися й цікаві позитивні тенденції, які було покладено в основу дизайну інших випробувань, що дозволили отримати більш точні результати. Саме так було у CARS (рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні впливу препарату FPF-1070 на відновлення після інсульту) (Muresanu

et al., 2016). Зокрема, було розглянуто відновлення функції верхніх кінцівок як позитивний результат реабілітації після інсульту в пацієнтів, які отримували препарат FPF-1070, порівняно з групою плацебо. Як наслідок, спостерігався значущий сприятливий ефект цього препарату в цій когорті хворих. Призначення FPF-1070 (по 20 мл внутрішньовенно двічі на добу впродовж щонайменше 10 днів) є доцільним для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після інсульту середнього й тяжкого ступенів [13]. Окрім того, у канадському науково обґрунтованому огляді доказових даних щодо методів реабілітації після інсульту (EBRSR, 2020) оцінено ефективність методів відновлення функцій верхньої кінцівки при геміплегічній формі ураження. Для фармакотерапії використовують антидепресанти, пептиди й ботулінічний токсин, але найчастіше — препарати групи пептидів, зокрема FPF-1070, діючими речовинами якого є низькомолекулярні нейропептиди і вільні амінокислоти. Серед властивостей препарату варто відзначити (Muresanu et al., 2016): нейропротекторний ефект; зменшення ексайтотоксичності; інгібування утворення вільних радикалів; сприяння зниженню нейрозапалення; здатність впливати на апоптоз через його ефектор — протеазу кальпаїн. Зазначається, що ефективність FPF-1070 стосовно відновлення рухових функцій пацієнтів після інсульту доведено в якісних рандомізованих клінічних дослідженнях. Поєднання лікування FPF-1070 зі стандартною програмою реабілітації може сприяти потенційному синергічному ефекту в осіб з підгострою стадією інсульту. Препарат FPF-1070 поліпшує відновлення моторної функції верхньої кінцівки (I, A), якість життя (II, A) і знижує тяжкість інсульту (II, A) [13]. При цьому безпека препарату порівнянна з такою в плацебо, що свідчить про сприятливе співвідношення користі/ризиків. Загалом комбінування стандартної реабілітаційної терапії з FPF-1070 зумовлює отримання додаткової користі для відновлення рухової функції та зміни пластичності кортикоспінального тракту в осіб з тяжкими порушеннями моторики внаслідок інсульту [4, 7, 8, 13–15].

Обґрунтування доцільності використання комбінації Нейроцитин + Ксаврон. На одному з перших круглих столів, що відбулися в рамках щорічного 7-го Конгресу Європейської інсультної організації (ESOC-2021) 1 вересня 2021 року, провідні фахівці з інсультної медицини (професори Philip M. Bath, Kennedy Lees, Велика Британія, Werner Hacke, Німеччина, Charlotte Cordonnier, Франція, і Else Charlotte Sandset, Норвегія) обговорювали прогрес за останні 30 років у питанні лікування інсульту. Окрім прийняття концепції пенумбри, «часового вікна», невідкладної нейровізуалізації, лікування в спеціально пристосованих інсультних відділеннях, тромболізує й тромбекстракції, було відзначено необхідність переглянути з нових позицій і питання цитопротекції, що залишаються вельми важливими для захисту мозку, розтягнення часу існування пенумбри (а не стрімкого переходу її до необоротного ішемічного ураження тканини мозку) з метою надати можливості виконати, зокрема, певні втручання чи взагалі зберегти

хоч якусь частину мозку від загибелі. Одночасно наголошувалось, що очікувати якихось грандіозних, всеохоплюючих, інтернаціональних досліджень з того чи іншого питання марно через складність їх організації та проведення, величезні витрати, і до того ж сила такого дослідження поступається потенціалу сукупності менших випробувань на національному чи регіональному рівні, дані яких, однак, за подібністю методології проведення можуть бути об'єднані в метааналіз і надати більш вірогідний результат.

Дослідження СТИКс [9–11] — це мультицентрове дослідження за узгодженим протоколом, що максимально наближений до поточної клінічної практики й містить стандартні, прийняті у світі критерії оцінки результатів. Дослідження планувалось як суто клінічне, за принципом «випадок — контроль», і первинною кінцевою точкою якості результату було обрано оцінку функціонального стану пацієнта через 90 днів від початку захворювання за модифікованою шкалою Ренкіна. Додатковим параметром була частка пацієнтів у кожній з досліджуваних груп (основна і контроль), у яких оцінка за mRS зменшилась від моменту виписки до 90-го дня на 1 бал чи більше, що є загальноприйнятим критерієм у подібного роду випробуваннях (вплив фармакологічного препарату чи іншої методики лікування на наслідки захворювання). У результаті при дихотомічному аналізі розподілу оцінки за mRS на 90-й день захворювання виявлена перевага на користь 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): частка хворих у контрольній групі в цьому діапазоні становила 56,1 %, а в групі активного лікування — 65,4 % ($p = 0,0029$). Результат підтверджується і за вторинною точкою оцінки: очевидна позитивна динаміка (зменшення оцінки за mRS на 1 бал чи більше) в групі контролю була виявлена в 136 пацієнтів (34,8 %), а в основній групі — у 345 випадках (62,6 %). Хі-квадрат Пірсона за оцінкою різниці становив 69,78 ($df = 1$), $p < 0,001$. Але найбільш цікаво, з нашої точки зору, було продемонструвати, за рахунок яких змін упродовж перебігу госпітального періоду отриманий кінцевий результат і чи не був він випадковим математичним феноменом. Отже, дослідження показало, що у вірогідно меншій кількості пацієнтів у групі активного лікування виникало погіршення стану свідомості й неврологічного дефіциту в гострому періоді інсульту, а тривалість такого погіршення була вірогідно коротшою. Хворі раніше стабілізувались у соматичному й неврологічному сенсі, у них виникало вірогідно менше соматичних ускладнень перебігу, а частота клінічно значущих геморагічних трансформацій була більше ніж удвічі нижчою. І хоча в основній групі пацієнти мали в середньому більш тяжкий за дефіцитом інсульт, динаміка відновлення переважала порівняно з контрольною групою. Вплив на механізми інтими, що розвиваються в

гострому періоді хвороби (агресивні кисневі радикали, захист інтими ендотелію, зменшення набряку мозкової тканини тощо) [5], у кінцевому результаті дав загальний позитивний клінічний наслідок. Наші дані доволі близькі до результатів інших подібних досліджень, проаналізованих в останньому метааналізі С. Chen et al. 2021 року [10, 11, 17–19], у якому об'єднані матеріали 4 доволі великих сучасних спостережень, проведених за схожими методичними підходами. Едаравон (1-феніл-3-метил-5-празолон) — потужний скавенджер вільних радикалів, схвалений для лікування гострого ішемічного інсульту в Японії. Це блокатор ішемічного каскаду, який завдяки пасивній дифузії проникає через клітинні мембрани і активно видаляє пероксильні радикали за допомогою механізму донорства електронів. Тому автори впевнені, що отримані нами результати будуть з довірою сприйняті національною неврологічною спільнотою і допоможуть обґрунтувати доцільність застосування Ксаврону як додаткової терапії гострого ішемічного інсульту [14, 15].

У клінічній неврології та інших галузях медицини впродовж тривалого часу успішно застосовується препарат Нейроцитин. Вибір препарату був зумовлений тим, що, на відміну від багатьох відомих нейропротекторів, він єдиний має високий рівень доказової бази, безпеки в лікуванні пацієнтів з гострим мозковим інсультом у межах першої доби після його розвитку. Цитопротекторна дія Нейроцитину на різні клітинні й молекулярні ланки ушкодження тканини мозку визначається такими механізмами: він запобігає розвитку феномену глутаматної ексайтотоксичності за рахунок зменшення надлишкового вивільнення з аксональних терміналів ексайтотоксинів, стимулює зворотне внутрішньоклітинне захоплення нейромедіаторних амінокислот, запобігає руйнуванню зовнішніх та інтрацелюлярних мембран, відновлює їх структурну цілісність, пластичність за рахунок стимуляції синтезу фосфатидилхоліну, активує енергетичні процеси в нейронах, відновлює активність Na^+ - K^+ -АТФази і рівень АТФ (Adibhatla R.M. et al., 2002); інгібує продукцію вільних радикалів, активує систему внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту (Adibhatla R.M. et al., 2003; Adibhatla R.M., Hatcher J.F., 2005); стимулює антиагрегантні властивості тромбоцитів, інгібує експресію білків, відповідальних за апоптоз (Adibhatla R.M. et al., 2001; 2003). Отже, цитопротекторні властивості препарату Нейроцитин забезпечуються нейрометаболічними, нейромедіаторними і нейротрофічними механізмами [3, 7, 8, 16].

Порівняльний аналіз фармакологічної дії Нейроцитину (200 мл/добу) одночасно з Ксавроном (60 мг/добу) дає підставу вважати, що комплексне застосування цих засобів є найоптимальнішим і відкриває нові можливості в лікуванні мозкового інсульту незалежно від його виду. Така комбінована цитопротекція відповідає низці обов'язкових умов, таких як: безпека і ефективність компонентів; позитивний внесок кожного з них в очікуваний результат; збалансованість компонентів за біодоступністю й тривалістю дії; посилення цито-

протекторних властивостей, вплив на універсальні механізми ураження тканини мозку після розвитку інсульту; зменшення кількості небажаних побічних дій, поліпшення переносимості. На нашу думку, поєднане застосування Нейроцитину (200 мл/добу) і Ксаврону (60 мг/добу) зумовлює адитивний цитопротекторний, метаболотропний, антиоксидантний, нейротрофічний ефект, що передбачає зупинку апоптозу й активацію антиапоптозного захисту і репаративних процесів. У хворих 2-ї та 3-ї клінічних груп здебільшого виявляли супратенторіальний ішемічний інсульт — 19 і 22 випадки відповідно (загалом 41), у тому числі інфаркти у вертебробазиллярному басейні — 19. Аналогічну локалізацію вогнища ішемії виявляли у контрольній групі: півкульні інфаркти — 20, інфаркти у ВББ — 7. У хворих 2-ї та 3-ї клінічних груп атеротромботичний підтип ішемічного інсульту виявлено у 24 пацієнтів, кардіоемболічний — у 10, нез'ясований — у 7 (відзначали в обстежених цих груп з однаковою частотою). У групі порівняння ці підтипи ішемічного інсульту виявляли відповідно у 21, 14 і 6 випадках. Ішемічний інфаркт у каротидному басейні проявлявся порушеннями моторики (геміпарез або геміплегія) здебільшого в поєднанні з геміанестезією всіх видів чутливості на протилежному щодо вогнища боці, а також порушеннями полів зору на тому ж боці, розладами вищих кіркових функцій відповідно до ураженої півкулі головного мозку. Клінічна картина нелакунарних інфарктів у ВББ залежала від рівня ураження артеріального русла. Окрім класичних ознак, характерних для даної локалізації, у 7 з 9 пацієнтів виявляли ознаки нейрогенної ротоглоткової дисфагії різного ступеня тяжкості. Вихідний рівень неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у пацієнтів 2-ї групи у середньому становив $12,60 \pm 0,45$ бала: у 15 хворих порушення були середнього ступеня тяжкості ($10,20 \pm 0,25$ бала), у 4 — тяжкими ($15,20 \pm 0,62$ бала). У хворих 3-ї групи фоновий рівень неврологічного дефіциту становив $13,60 \pm 0,75$ бала: у 15 — був середнього ступеня тяжкості ($10,90 \pm 0,28$ бала), у 7 — тяжким ($15,50 \pm 0,92$ бала). У пацієнтів контрольної групи загальний клінічний бал неврологічного дефіциту — $12,20 \pm 0,36$: у 30 він був середньої тяжкості ($10,60 \pm 0,27$ бала), в 11 — тяжким ($14,40 \pm 0,51$ бала). Отже, досліджувані групи пацієнтів були порівнянні за початковим рівнем неврологічного дефіциту. Результати аналізу динаміки клінічного бала за шкалою NIHSS свідчать, що на фоні комплексної цитопротекторної терапії Нейроцитином і Ксавроном у пацієнтів з інсультом середньої тяжкості в обох групах на 7-му добу наставав вірогідний ($p < 0,05$) регрес середнього рівня неврологічного дефіциту. На 14-ту добу лікування (завершення парентерального введення цитопротекторів) у групах обстежених, які отримували Нейроцитин і особливо комплекс засобів Нейроцитин + Ксаврон, відзначали вірогідне прискорення відновлення неврологічних функцій порівняно з початковим рівнем ($p < 0,001$) і контрольною групою пацієнтів, які лікувалися традиційними засобами ($p < 0,05$). На фоні базової терапії вірогідний регрес неврологічного дефіциту порівняно з вихідним рівнем наставав лише на

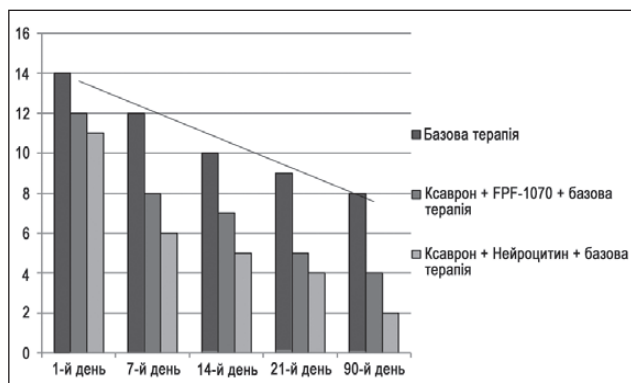


Рисунок 1. Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих з ішемічним інсультом середньої тяжкості на фоні лікування

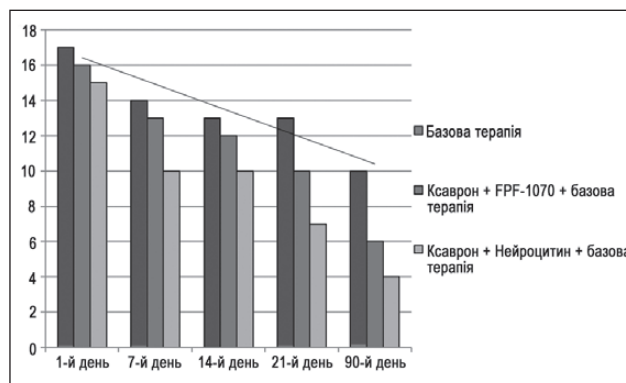


Рисунок 2. Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих з тяжким ішемічним інсультом на фоні лікування

14-ту добу. Така тенденція зберігалась і на 21-шу, і на 90-ту добу спостереження ($p < 0,05$), тобто поєднання Ксаврону з Нейроцитином дає вірогідний регрес неврологічного дефіциту порівняно з контрольною групою, а також з групою Ксаврон + FPF-1070 + базова терапія ($p < 0,001$).

Усі хворі з ішемічним інсультом мають бути негайно розглянуті як кандидати на проведення тромболітичної терапії, якщо є можливість розпочати лікування протягом перших 4,5 год від початку захворювання. Тромболізис протягом перших 3 год слід проводити тільки у хворих, які відповідають критеріям відбору (рівень доказовості А) (CSS, 2008; RCP, 2008; АНА/АSА, 2007). Специфічне лікування ішемічного інсульту ефективно лише в межах вузького терапевтичного вікна, що суттєво обмежує застосування цього методу терапії.

Для інсульту в басейні задньої циркуляції характерна наявність синдрому «запаморочення плюс», коли разом з вертиго є додаткові вогнищеві симптоми: мозочкова атаксія, моторний і/або сенсорний дефіцит, ураження краніальних нервів [6–8]. На наш погляд, надійним тестом для диференціальної діагностики периферичної вестибулопатії та інсульту в стовбурі і/або мозочку є приліжковий триступінчастий протокол HINTS, де: HI означає Head-Impulse (імпульс-тест); N — Nystagmus (оцінка ністагму); TS — Test-of-Skew (тест косої девіації), він не потребує зайвих витрат, дорогої апаратури. Процедура внутрішньовенного тромболізису була виконана в 9 хворих (48,5 %) 2-ї групи та 3 хворих (13 %) контрольної групи в середньому через 4 год після гострої судинної події; сприятливий результат без втрати рухової та когнітивної функції спостерігався в 9 пацієнтів контрольної групи (37,7 %) і 6 хворих 2-ї групи (34,2 %) (відношення ризиків (relative risk — RR) = 1,18; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,92–1,5); симптоматичний внутрішньомозковий крововилив стався в 2,5 % пацієнтів інтервенційної групи і 0,7 % пацієнтів контрольної групи (RR = 6,9; 95% ДІ 0,9–53); частота летального кінця у 2-ї і контрольній групі становила 8,3 і 3,2 % відповідно (RR = 0,87; 95% ДІ 0,68–1,12).

Відбувається масове поширення нейровізуалізації, створення ангіоневрологічних відділень і запровадження тромболізису, хоча багато дослідників вважають, що майбутні терапії цього захворювання — нові селективні медикаменти гострої фази, ендovasкулярні втручання, стовбурові клітини й генетика.

Висновки

Результати проведеного дослідження свідчать, що цитопротекторна, антидепресивна терапія з включенням Нейроцитину в дозі 200 мл/добу в лікуванні середньої тяжкості і тяжкого ішемічного інсульту в перші 24 год після його розвитку зумовлювала на 21-шу добу спостереження високу ефективність відновлення неврологічних функцій за шкалами NIHSS і mRS у 70,4 % пацієнтів, помірну — у 22,2 %; комплексна цитопротекція з використанням Нейроцитину в дозі 2000 мг/добу і Ксаврону (60 мг/добу) забезпечувала високу ефективність відновлення неврологічних функцій у 77,8 % хворих, помірну — у 16,7 %; терапія з використанням традиційних засобів зумовлювала в кінці гострого періоду високу ефективність відновлення неврологічних функцій лише в 34,9 %, помірну — у 51,2 %, відсутність ефекту — у 4,7 %. Рання смертність пацієнтів досліджених груп становила на фоні комплексної нейропротекції препаратами Нейроцитин у дозі 2000 мг/добу + Ксаврон (60 мг/добу) — 2,5 %, цитопротекторної терапії FPF-1070 (20,0 на добу) + Ксаврон (60 мг/добу) — 4,4 %, базової терапії — 7,3 %. Показник повного неврологічного одужання, виражений комбінацією параметрів шкал NIHSS (≤ 1 бал), mRS (≤ 1 бал) та індексу Бартел (≥ 95 балів), через 3 міс. спостереження був досягнутий на фоні комплексної цитопротекції Нейроцитином у дозі 2000 мг/добу + Ксаврон (60 мг/добу) — у 49,5 % пацієнтів, комплексної цитопротекції препаратами FPF-1070 (20,0 на добу) + Ксаврон (60 мг/добу) — у 37,9 %, що вірогідно перевищувало результати базової терапії — 23,3 % ($p < 0,05$). Комплексна цитопротекція з одночасним використанням препаратів Нейроцитин + Ксаврон істотно підвищувала ефективність терапії гострого ішемічного інсульту за рахунок синергічної та поєднаної дії застосованих лікарських засобів базової

та, звісно, антидепресивної терапії, які забезпечували більш повне відновлення неврологічних функцій, підвищення показника повного неврологічного одужання і зниження ранньої смертності. Застосування комплексної цитопротекції FPF-1070 + Ксаврон позитивно впливало на відновлення мозкової діяльності на боці вогнища ураження і водночас знижувало ступінь неврологічного дефіциту. Цитопротекція гострого ішемічного інсульту з використанням препаратів Ксаврон + Нейроцитин на фоні базової терапії є більш ефективною, ніж сама базова терапія. Застосування сучасного цитопротектора Нейроцитин у поєднанні з Ксавроном у комплексній терапії гострого ішемічного інсульту має, безумовно, найбільше значення для підвищення ефективності лікування хворих, значного зменшення неврологічного дефіциту. Застосування інтервенційних процедур з метою проведення внутрішньовенного тромболізу в пацієнтів з ішемічним інсультом у вертебробазиллярному басейні не продемонструвало значущих переваг порівняно з традиційним фармакологічним лікуванням. Доказова медицина довела доцільність і безпечність досліджуваних нами препаратів, але відомостей відносно досліджень комбінацій Ксаврону і цитопротекторів у доступній літературі досить мало, тому є підстави для подальших науково-практичних досліджень інсульту в різні періоди відносно вертебробазиллярного, каротидного басейнів, а також застосування їх при травматичних ушкодженнях головного мозку. З огляду на результати досліджень клінічні ефекти нейроцитопротекторної терапії є значущими. Однак є повідомлення про сумнівні результати, імовірно причиною яких може бути неврахування рівня неврологічного дефіциту на момент госпіталізації, а також терапевтичного вікна для призначення лікарського засобу і режиму дозування препарату. На результат 21-го і 90-го днів лікування могли впливати такі чинники, як коморбідна патологія, ускладнення госпітального періоду, а також різні підходи до реабілітаційних заходів. Звідки випливає, що необхідні подальші проспективні дослідження з більш продуманими критеріями відбору для з'ясування вагомості цитопротекторних засобів у комплексному застосуванні для лікування ішемічного інсульту.

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

Список літератури

1. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia. *Stroke*. 2001;32(10):2376-2381.
2. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem*. 2002;80(1):12-23.
3. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Phospholipase A2, hydroxyl radicals, and lipid peroxidation in transient cerebral ischemia. *Antioxid. Redox Signal*. 2003;5(5):647-654.
4. Борнштейн Н., Пун В. Клінічна ефективність нейротрофічної терапії при інсультах та травмах головного мозку. *Drugs of Today*. 2012;48, Suppl. A:41-61.
5. Віничук С.М., Пустова О.А., Мохнач В.О., Прокопів М.М., Волосовець А.О., Третет Л.М. Нейропротекція в сучасній стратегії лікування гострого ішемічного інсульту: доцільність застосування комплексного підходу. *Український медичний часопис*. 2008. 4(66).
6. Віничук С.М., Прокопів М.М. *Гострий ішемічний інсульт*. Київ: Наукова думка, 2006. 286 с.
7. Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Онопрієнко О.П. *Інсульт: тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогнози*. Київ, 2010. 320 с.
8. Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Зозуля А.І., Онопрієнко О.П., Волосовець А.О. Основні принципи діагностики, формування діагнозу, лікування та профілактики мозкового інсульту. *Укр. мед. часопис*. 2015. № 5(109). С. 1-10.
9. Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С., Онопрієнко О.П. та ін. Протокол відкритого багатоцентрового дослідження «випадок — контроль» щодо безпеки та ефективності використання едаравону (Ксаврон®) у гострому періоді ішемічного інсульту в умовах реальної клінічної практики. *Здоров'я України. Інсульт*. 2020. № 1(52). С. 15-16.
10. Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С., Онопрієнко О.П. та ін. Проміжні результати дослідження СТИКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном) — відкритого багатоцентрового дослідження «випадок — контроль». *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2021. Т. 9. № 1.
11. Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С., Онопрієнко О.П. та ін. Остаточна оцінка результатів дослідження СТИКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2021. Т. 17. № 5.
12. Негрич Т.І. Застосування препаратів едаравону, цитиколіну й електролітів та L-аргініну в пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу. *Нейроnews*. 2020. 9(120).
13. Онопрієнко О.П. Клінічний випадок поетапного лікування ішемічного інсульту в осіб середнього та похилого віку. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. Т. 16. № 3. С. 7-11. www.mif-ua.com, <http://inj.zaslavsky.com.ua>.
14. Стаднік С.М. Ішемічний інсульт: маско, я вас знаю? *Медична газета. Інсульт*. 2022. № 1.
15. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein N. et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012;43(3):630-636.
16. Ganesh A, Luengo-Fernandes R, Wharton RM, Rothwell PM. Ordinal vs dichotomous analysis of modified Rankin Scale, 5-year outcome, and cost of stroke. *Neurology*. 2018;91:e1951-e1960. Doi: 10.1212/WNL.0000000000006554.
17. Chen C, Li M, Lin L, Chen S, Chen Y, Hong L. Clinical effects and safety of edaravone in treatment of acute ischaemic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Feb 27. doi: 10.1111/jcpt.13392.
18. Langezaal LC, van Hoveen EJ, Monti'Alverne FJ et al. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med*. 2021;384:1910-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2030297.
19. Watanabe K. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2018;62(1):20-8. <https://doi.org/10.3164/jcbn.17-622>.

Отримано/Received 07.04.2024

Рецензовано/Revised 12.05.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.05.2024 ■

Information about authors

Oleksiy Onopriyenko, PhD, Head of the Neurovascular Department, Communal non-commercial enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Brovary, Kyiv region, Ukraine; e-mail: aponeurology@ukr.net
Maryna Trishchynska, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com;
phone: +380 (67) 749-52-57; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

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

O.P. Onopriyenko¹, M.A. Trishchynska²

¹Communal Non-Commercial Enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Brovary, Kyiv Region, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Modern cytoprotective trends in the treatment of acute ischemic stroke and psychogenic risk factors in wartime conditions

Abstract. Stroke ranks second among the causes of death in people over 60 years of age and is the most frequent cause of permanent disability. In clinical practice, there is an urgent need to find neuroprotectors that would be safe and effective in combination with basic therapy and recanalization methods, improving treatment outcomes, both in the acute period of the disease and in the recovery period. It is known that the timely use of neurocytoprotective agents should prevent or inhibit pathogenetic mechanisms that lead to brain cell apoptosis during acute ischemia, possibly in the infarct core, but mainly in the ischemic penumbra zone. The existing concept of neuroprotection has sufficient theoretical justification. However, in view of the known results of clinical trials, the question of its effectiveness, safety, and optimal points of application remains debatable. At the moment, several pharmacological agents are most often considered as cytoprotective agents for ischemic stroke: citicoline (neurocitin), FPF-1070 — a representative formula of a neurotrophic drug, edaravone (in Ukraine — Xavron), which have the broadest evidence base and have long been used by neurologists both in the acute and rehabilitation periods in an effort to ensure the potential for functional recovery after stroke. The goal: to study the available evidence base on the use and effectiveness of cytoprotective agents combining FPF-1070 and Xavron after thrombolytic therapy for ischemic stroke in the vertebrobasilar system and neurocitin and Xavron — after mechanical thrombus extraction in the carotid basin in the comprehensive basic therapy of the acute phase of ischemic stroke, the effect on the outcome of acute hospital period of treatment and on the 90th day. The results of treatment were evaluated according to the following gradation: high efficiency — reduction of neurological deficit according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scale by more than 4

points and restoration of vital activity according to the modified Rankin scale (mRS) by more than 1 point; moderate — a decrease in indicators by 4 and 1 point, respectively, no effect — a decrease in neurological deficit by less than 4 points and no dynamics on mRS. The therapeutic effectiveness of cytoprotectors was assessed on the 21st day of treatment according to the NIHSS and mRS. A combined cytoprotection with the simultaneous use of neurocitin and Xavron significantly increased the effectiveness of treatment for acute ischemic stroke due to the synergistic effect of the drugs used, antidepressant therapy, which ensured a fuller restoration of neurological functions, an increase in the rate of full neurological recovery and a decrease in early mortality. The use of a combined cytoprotection (FPF-1070 agent + Xavron) had a positive effect on the recovery of brain activity on the side of the lesion and at the same time reduced the degree of neurological deficit according to the NIHSS. Cytoprotection for acute ischemic stroke using Xavron and neurocitin against the background of basic therapy was more effective than basic therapy alone. The use of neurocitin, a modern cytoprotector, in combination with Xavron in the comprehensive therapy for acute ischemic stroke is undoubtedly of the greatest importance for increasing the effectiveness of treatment, a significant reduction in the neurological deficit according to the NIHSS, mRS, Barthel index. Comorbid pathology, complications of the hospital period, as well as different approaches to rehabilitation could influence the outcomes of the 21st and 90th day of treatment. Hence, further prospective studies with more thoughtful selection criteria are needed to clarify the significance of a combined use of cytoprotective agents in the treatment for ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke; cytoprotection; edaravone; neurocitin; FPF-1070; thrombolysis; thrombectomy

УДК 616.8:616.711+616.832]-001:616.711.5/.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.3.2024.1068>

Нехлопочин О.С., Вербов В.В., Чешук Є.В., Вороді М.В.

ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна

Особливості неврологічної симптоматики в пацієнтів із хребетно-спинномозковою травмою на рівні груднопоперекового переходу

Резюме. *Актуальність.* Частка травматичного пошкодження ділянки груднопоперекового переходу становить понад 60 % від усіх травм груднопоперекового відділу хребта. Неврологічна симптоматика, що супроводжує травми на цьому рівні, характеризується різноманітними патернами як моторної, так і сенсорної дисфункції, що зумовлено топографо-анатомічними особливостями цієї зони. Неврологічний дефіцит може бути спричинений провідниковими, сегментарними і корінцевими порушеннями. **Мета:** визначити характер і частоту неврологічних розладів у постраждалих із хребетно-спинномозковою травмою на рівні груднопоперекового переходу залежно від імовірного субстрату травматичної дії. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз результатів оцінки неврологічного статусу 101 пацієнта, які перенесли хребетно-спинномозкову травму на рівні груднопоперекового переходу. Середній вік пацієнтів — 41 рік (95% довірчий інтервал: 36–44). Серед пацієнтів переважали чоловіки (75,25 %). Визначали кількість моторних сегментів, що мають ознаки пошкодження верхнього і нижнього мотонейронів, і дерматомів із порушенням сенсорної функції за радикулярним, сегментарним або провідниковим типом. **Результати.** Встановлено, що 83,5 % рухових сегментів з дисфункцією мали клініку ушкодження нижнього мотонейрона, 41,3 % дерматомів з порушенням чутливості — травматичне ушкодження корінців, у 57,9 % дерматомів виявлено порушення за сегментарним типом, у 28,9 % — за провідниковим. **Висновки.** Отримані дані свідчать про велику роль сегментарних порушень у формуванні симптомокомплексу в пацієнтів із хребетно-спинномозковою травмою на рівні груднопоперекового переходу.

Ключові слова: хребетно-спинномозкова травма; груднопоперековий перехід; неврологічний дефіцит; моторна дисфункція; сенсорні розлади

Вступ

Травматичне пошкодження спинного мозку (ТПСМ) — стан, що характеризується тимчасовими чи постійними змінами його функціональної активності, спричинений впливом на організм певного механічного травмувального чинника [1]. Таке пошкодження має значні наслідки для постраждалих, оскільки призводить до зниження якості життя, підвищення ризику розвитку ускладнень, прогресування коморбідних станів. Пацієнти, які перенесли ТПСМ, часто потребують стороннього догляду, працездатність їх значно знижена або втрачена [2]. Соціальна адаптація та регулярна ре-

білітаційна терапія є необхідними умовами підтримки життєдіяльності на адекватному рівні [3].

У більшості випадків ТПСМ є результатом хребетно-спинномозкової травми (ХСМТ), оскільки ізольоване ураження спинного мозку (СМ) при інтактному хребті спостерігається вкрай рідко і, на думку деяких дослідників, більшою мірою зумовлене дефектами діагностики, ніж будь-яким специфічним механізмом пошкодження [4, 5].

У контексті закритої ХСМТ, яка в умовах мирного часу трапляється в понад 90 % випадків, клінічний результат ТПСМ визначається первинними і вторин-

ними механізмами пошкодження СМ. До первинних належить механічна дія, спричинена впливом на організм людини травмувального агента, що призводить до зміни нормального співвідношення кісткових структур хребта. Фактично існують 3 принципово різні за характером травмувальні дії — компресія, контузія та тракція. Хоча в більшості випадків при ХСМТ відбувається їхній комбінований вплив на СМ, комплекс ультрапатоморфологічних змін може значно відрізнятися залежно від переважання дії певного чинника [6].

Вторинне пошкодження СМ є каскадом патологічних змін, які виникають через декілька хвилин після первинної травми й тривають упродовж декількох тижнів або місяців [7]. У гострий період вторинного пошкодження відбувається ушкодження судин, виникає іонний дисбаланс, утворення вільних радикалів, початкова запальна відповідь і накопичення нейромедіаторів. Підгострий період характеризується демієлінізацією збережених аксонів, валлеровою дегенерацією, ремоделюванням нейронної матриці й утворенням гліального рубця [8, 9]. Очевидно, що весь комплекс терапевтичних впливів при лікуванні ТПСМ спрямований саме на вторинні зміни [10]. Роль великої кількості ланок патологічного процесу, що розглядається, мало вивчено, а доцільність корекції з метою активації або інгібування певного етапу травматичної хвороби СМ є предметом активних досліджень [11].

З огляду на те, що клінічна картина ТПСМ досить типова і характеризується чутливими, руховими і вегетативними розладами різного ступеня вираженості нижче від рівня ушкодження, закономірно, що саме провідникові розлади СМ при ХСМТ є основним неврологічним критерієм при клінічній оцінці потерпілого. Сучасний деталізований і поширений інструмент оцінки тяжкості ТПСМ — ISNCSCI (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury) — орієнтується лише на провідникову функцію СМ [12]. Така тенденція призводить до того, що більшість досліджень методів поліпшення функції СМ, що постраждала внаслідок ХСМТ, сконцентровані лише на провідникових розладах [13]. Однак при розгляді ХСМТ як сукупності травматичних змін комплексу різнорідних анатомічних структур очевидно, що неврологічні розлади залежно від ступеня, характеру, механізму і рівня травми можуть бути зумовлені провідниковими, сегментарними й корінцевими розладами [14].

Клінічна симптоматика і диференціальна діагностика ушкодження верхнього й нижнього мотонейро-

нів добре вивчені й не становлять значних труднощів. У контексті ХСМТ сегментарні розлади розглядають спорадично, переважно щодо травми шийного відділу, коли різниця в межах одного сегмента має критичне значення для функціонування верхньої кінцівки. Найбільш виражена поліетиологічність неврологічних порушень при ХСМТ спостерігається в зоні грудопоперекового переходу (ГПП), до складу якого входять два нижні грудні та два верхні поперекові хребці. З огляду на взаєморозташування хребців, сегментів СМ і спинномозкових корінців, які проходять у хребтовому каналі, неврологічні розлади можуть бути спричинені ушкодженням окремих структур чи різною комбінацією таких ушкоджень (табл. 1).

Неврологічна картина ХСМТ на рівні ГПП характеризується широким спектром проявів, не характерним для ушкодження СМ на інших рівнях [15]. Саме ХСМТ на рівні ГПП є єдиним випадком, коли сегментарні порушення можуть переважати над провідниковими в клінічній картині. Однак ця специфіка не завжди пояснює профіль дисфункції окремих груп м'язів нижніх кінцівок, який часто спостерігають у постраждалих [16]. Крім неврологічної специфіки, ушкодження в ділянці ГПП мають велике клінічне значення, оскільки понад 60 % травм грудопоперекового відділу припадає на цю зону через особливості біомеханіки [17]. Саме тому детальний аналіз неврологічної картини в постраждалих із ХСМТ на рівні ГПП можна розглядати як інструмент верифікації ушкодження, що в перспективі може вплинути на особливості терапії та визначення прогнозу.

Мета роботи: визначити характер і частоту неврологічних розладів у постраждалих із хреботно-спинномозковою травмою на рівні грудопоперекового переходу залежно від імовірного субстрату травматичної дії.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження: проспективне й ретроспективне обсерваційне.

Учасники дослідження

Для проведення дослідження використано дані пацієнтів, які звернулися по консультацію або перебували на лікуванні в Інституті нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України в період із 2020 до 2023 р.

Усі пацієнти надали інформовану згоду на обробку результатів лікування за умови дотримання конфіденційності. Проведення дослідження схвалено комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол № 4 від

Таблиця 1. Топографо-патоморфологічні передумови виникнення моторної дисфункції в пацієнтів із хреботно-спинномозковою травмою на рівні грудопоперекового переходу

Хребець	Можливі порушення		
	Корінцеві	Сегментарні	Провідникові
Th11	Th10-L1	L1-L3	L1 і нижче
Th12	Th11-L2	L3-L5	L3 і нижче
L1	Th12-S3	S1-S4	S1 і нижче
L2	L1-Co	S5-Co	—

05.09.2018). Робота є фрагментом науково-дослідної роботи (номер держреєстрації 0119U000110).

Критерії включення:

- наявність перенесеного травматичного ушкодження зони ГПП у терміни від 3 до 6 міс. до контрольного огляду;
- наявність спонділограм і комп'ютерних томограм належної якості, виконаних після перенесеної травми, які дають змогу визначити тип ушкодження відповідно до загальноприйнятої класифікації;
- неврологічний дефіцит, який за шкалою ASIA (American Spinal Injury Association) відповідає A-D;
- наявність інформованої згоди пацієнта.

Критерії виключення:

- зареєстровані інфекційно-запальні післяопераційні ускладнення в будь-які терміни спостереження;
- повторні хірургічні втручання;
- некоректна первинна установка систем стабілізації: розташування гвинтів транспедикулярної системи у хребтовому каналі чи паравертебрально;
- ознаки неефективності хірургічного лікування: фрагментація або дислокація систем стабілізації або тілозамінних систем;
- наявність в анамнезі травм і/або хірургічних втручань на хребті або органах шиї до отримання травми, аналізованої в цьому дослідженні;
- наявність неопластичного процесу будь-якої локалізації або будь-якої соматичної патології в стадії декомпенсації;
- наявність стійких порушень психіки й поведінки.

Методи оцінки клінічних даних

Базові демографічні дані — стать, вік, механізм отримання травми. На підставі даних доопераційної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії визначали рівень пошкодження і характер кістково-травматичних змін згідно з AOSpine Thoracolumbar Spine Injury Classification System [18]. Функціональний клас неврологічних розладів установлювали із застосуван-

ням шкали ASIA. Оцінку неврологічного статусу проводили відповідно до рекомендацій ISNCSCI [12].

Визначений сегментарний рівень моторної дисфункції верифікували відповідно до даних, наведених у табл. 2. Критерії 1–5 використовували для основної діагностики (ключові м'язи), а критерії 6–10 — у разі складності з верифікацією. Диференціальну діагностику пошкодження верхнього і нижнього мотонейрона проводили, ґрунтуючись на загальновідомих ознаках: стан м'язового тону, наявність гіпотрофії певної групи м'язів, збереження рефлексів тощо. Ознакою ізольованого ушкодження вентрального корінця чи спинномозкового нерва була гіпотонія певної групи м'язів у межах іннервації одного сегмента на тлі гіпертонузу.

Визначення рівня сенсорної дисфункції виконували згідно із загальноприйнятою схемою дерматомів, рекомендованою ISNCSCI (рис. 1). Для обліку, візуалізації та обробки даних використано онлайн-калькулятор, доступний за посиланням <https://ais.emsci.org/>. Відповідно до завдання дослідження оцінку модифікували. Замість дослідження тактильної чутливості, що має провідники, які дублюються (пучок Голя гомолатерально і tractus spino-thalamicus контралатерально), ми використовували оцінку пропріоцепції, а саме тих її видів, які не мають сегментарної прив'язки через відсутність тіл відповідних нейронів у структурі СМ (суглобово-м'язове відчуття).

Спершу виявляли дерматоми з явищами корінцевої симптоматики, потім — дерматоми з порушеннями больової чутливості й суглобово-м'язового відчуття або з їх комбінацією. У нашому дослідженні вираженість моторних і сенсорних порушень за рівнем інтенсивності не диференціювали.

Статистична обробка

Статистичну обробку даних виконано з використанням R (версія 4.0.5, R Foundation for Statistical Computing) у середовищі розробки RStudio (версія 1.4.1106). При аналізі за ймовірність статистичної по-

Таблиця 2. Схема верифікації рівня сегментарних порушень у пацієнтів з моторною дисфункцією

Функція	М'яз	Сегмент СМ
Приведення стегна	Mm. adductores тощо	L2
Розгинання в колінному суглобі	M. quadriceps femoris	L3
Розгинання стопи	M. tibialis anticus	L4
Розгинання пальців стопи	Mm. extensores digitorum	L5
Згинання стопи	M. triceps surae	S1
Відведення стегна	Mm. gluteus minimus	L4-L5
Відведення стопи	Mm. peronei	L4-L5
Розгинання в кульшовому суглобі	M. gluteus maximus	L5-S1
Згинання в колінному суглобі	M. biceps femoris, m. semitendinosus, m. semimembranosus тощо	L5-S1
Приведення стопи	Mm. tibiales ant., post.	S1-S2

хибки першого роду (α) приймали 0,05, похибки другого роду (β) — 0,2. Оцінку відповідності ознаки нормальному закону розподілу проводили із застосуванням критерію Шапіро — Уїлка. Для оцінки характеру частот розподілу ознаки використовували критерій Пірсона χ^2 зі симуляцією за методом Монте-Карло. Оцінку статистичної значущості відмінностей за частотою певної ознаки між групами в таблицях спряженості виконували з використанням β -регресійних моделей. Дані наведено у вигляді медіани і 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Результати та обговорення

Загальна характеристика пацієнтів

У результаті первинної обробки даних постраждалих виявлено 127 випадків, що задовольняли критеріям пошуку, із них 26 було вилучено з подальшого аналізу через некоректну установку системи стабілізації ($n = 8$), фрагментацію стабілізуючої системи ($n = 3$), явища запалення в післяопераційному періоді ($n = 3$), наявність в анамнезі хірургічного втручання на хребті ($n = 4$), онкопатології ($n = 4$) або цукрового діабету тяжкого ступеня ($n = 4$). Отже, надалі аналізували результати обстеження 101 пацієнта. Середній вік пацієнтів — 41 рік (95% ДІ: 36–44). Серед пацієнтів переважали чоловіки (75,25%). Детальнішу характеристику постраждалих наведено в табл. 3.

Наводимо приклад розрахунку. Пацієнт Т., 35 років, військовослужбовець, постраждав під час воєнних дій. Механізм травм — падіння з висоти. На підставі даних спіральної комп'ютерної томографії (рис. 2А) діагностовано переломовивих у сегменті Th12-L1 (тип С). Відповідно до класичного ортопедичного підходу рівнем

ураження ми вважали Th12, оскільки прогнозована лінія пошкодження структур хребтового каналу розташована на межі між хребцями Th12 і L1, а комплекс патоморфологічних змін зачіпав структури, які лока-

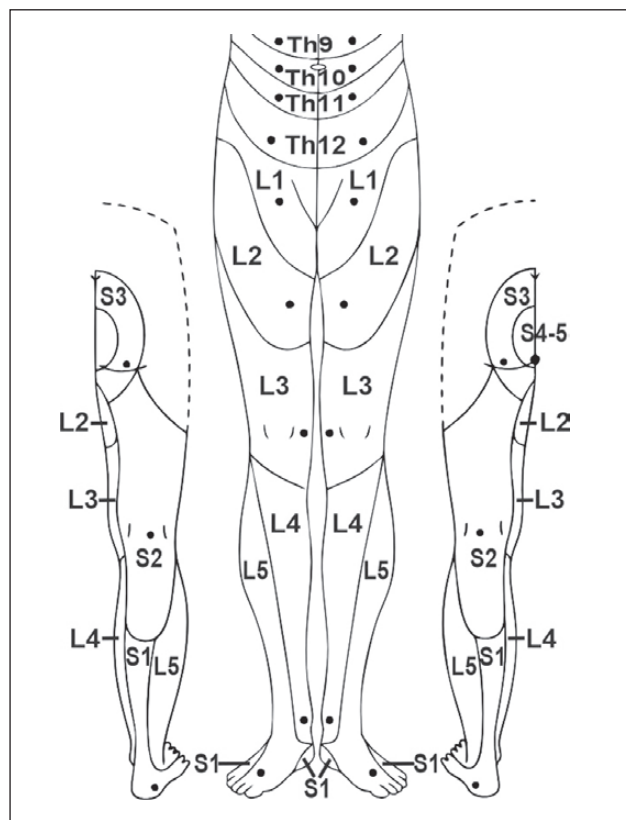


Рисунок 1. Схема дерматомів, використана для аналізу порушень чутливості

Таблиця 3. Клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Значення
Стать: чоловіки жінки	76 (75,25 %; 95% ДІ: 65,5–83 %) 25 (24,75 %; 95% ДІ: 17–34,5 %)
Вік, роки	41 (19–65; 95% ДІ: 36–44)
Обставини отримання травми: падіння дорожньо-транспортна пригода інше	48 (47,52 %; 95% ДІ: 37,6–57,7 %) 42 (41,58 %; 95% ДІ: 31–51,8 %) 11 (10,86 %; 95% ДІ: 5,8–19 %)
Рівень пошкодження: Th11 Th12 L1 L2	14 (13,86 %; 95% ДІ: 8,1–22,5 %) 27 (26,73 %; 95% ДІ: 18,6–36,6 %) 41 (40,59 %; 95% ДІ: 31–50,8 %) 19 (18,81 %; 95% ДІ: 11–28,1 %)
Тип пошкодження: А В С	49 (48,51 %; 95% ДІ: 38,6–58,6 %) 28 (27,72 %; 95% ДІ: 19,5–37,7 %) 24 (23,76 %; 95% ДІ: 16,1–33,5 %)
Функціональний клас за ASIA: А В С D	26 (25,74 %; 95% ДІ: 17,8–35,6 %) 27 (26,73 %; 95% ДІ: 18,6–36,6 %) 29 (28,71 %; 95% ДІ: 20,3–38,7 %) 19 (18,81 %; 95% ДІ: 11–28,1 %)

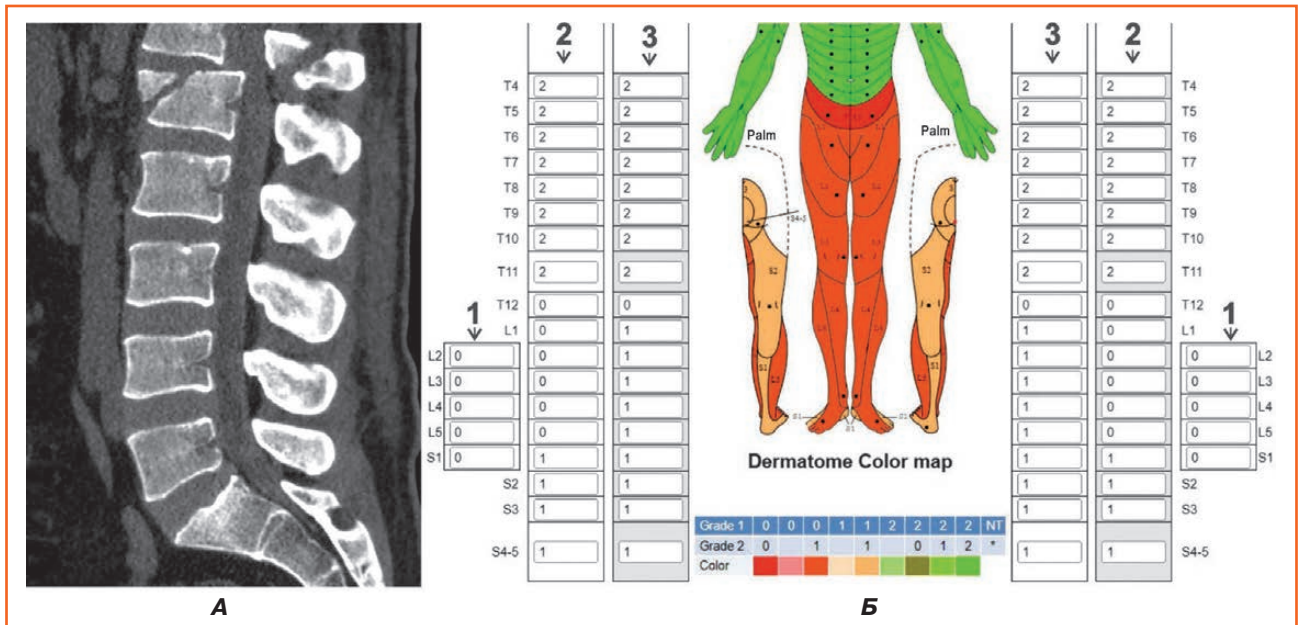


Рисунок 2. Пацієнт Т.: А) спіральна комп'ютерна томографія, сагітальна реконструкція: візуалізується пошкодження типу С у сегменті Th12-L1; Б) схема неврологічних порушень (1 – рухова сфера; 2 – больова чутливість; 3 – проприоцепція)

лізуються на рівні хребця, розташованого вище, тобто Th12. Це стосувалося лише пошкодження типу С.

Пацієнт перебував на лікуванні у військовому госпіталі. Хірургічне лікування не проведено через тяжкі екстравертебральні пошкодження. При госпіталізації встановлено функціональний клас ASIA A. З анамнезу відомо, що через 2 міс. після травми зареєстровано часткове відновлення чутливості в нижніх кінцівках. Через 4 міс. після травми переведений в Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України для проведення хірургічного втручання.

На момент огляду неврологічний статус відповідав функціональному класу В. Рухи в нижніх кінцівках були відсутні, рефлекси не викликалися, елементи спастичності не зареєстровано. При оцінці чутливості визначалася повна анестезія на рівні дерматому Th12, глибока пальпація м'язів і суглобово-м'язове відчуття збережені з рівня дерматому L1 і нижче, елементи больової чутливості зареєстровано в зоні дерматомів S1-S5. Описані порушення симетричні. Картина неврологічних порушень подана на схемі, рекомендованій ISNCSCI (рис. 2Б).

При аналізі використано такі дані: рівень пошкодження — Th12, функціональний клас ASIA B, моторна дисфункція: 10 сегментів, що відповідають пошкодженню нижнього мотонейрона, сенсорна дисфункція: корінцевий тип — 2 сегменти, сегментарний — 20, провідниковий — 20.

Порушення моторної функції

При оцінці рухових розладів в аналізованій групі пацієнтів отримано специфічні дані (рис. 3).

Вартий уваги факт, що для травматичного пошкодження, локалізованого на рівні хребця Th11, незалежно від ступеня тяжкості детальний неврологічний

огляд дає змогу виявити певну дисфункцію мотонейронів — від повної відсутності рухів до легкої пірамідної недостатності. Залучення всіх аналізованих рухових сегментів у патологічний процес характерне також для травм на рівні Th12 і L1 із функціональними класами неврологічних порушень ASIA A і ASIA B. Згідно з отриманими даними, неврологічний дефіцит, що відповідає ASIA C унаслідок ХСМТ на рівні хребця Th12, характеризується залученням 6 із 10 рухових сегментів (95% ДІ: 6–6). Травма з функціональним класом ASIA D на цьому рівні демонструє дисфункцію 5 сегментів (95% ДІ: 4–6).

Розташування рівня ураження каудальніше закономірно пов'язане зі зменшенням кількості рухових сегментів з порушенням функціональної активності (рис. 3А), за винятком пацієнтів із порушенням ASIA C на рівні хребця L1, у яких аналізований показник становив 8 (95% ДІ: 6–8). При порушенні ASIA D у патологічний процес залучено 4 сегменти (95% ДІ: 4–6).

Травма на рівні хребця L2 на відміну від травм, локалізованих більш краніально, у деяких випадках характеризується певною асиметрією ураження, про що свідчать отримані дані. Так, при ASIA A медіана кількості рухових сегментів з порушенням функціональної активності становить 9 (95% ДІ: 8,5–10,0), демонструючи збереження моторної функції в одному чи двох найбільш краніально розташованих сегментах (при іншій локалізації збережених сегментів верифікують інший функціональний клас). Близькі значення отримано для ASIA B — 8 сегментів (95% ДІ: 8–10), тоді як для ASIA C і ASIA D аналізований показник становив 6 (95% ДІ: 6–8) і 4 (95% ДІ: 2–4) сегменти відповідно.

Описана структура розподілу рухових розладів може характеризуватися різними клінічними проявами залежно від того, ушкодження якого мотонейрона (верхнього

чи нижнього) переважає. Загальна картина результатів диференціального аналізу подана на рис. 3Б. Закономірно, що через використання лише клінічних даних до групи «пошкодження нижнього мотонейрона» віднесено всі випадки сегментарного й корінцевого ушкодження, а також комбінації провідникових і сегментарних пору-

шень. Незважаючи на зазначену апроксимацію, результати становлять великий практичний інтерес.

Згідно з отриманими даними, при ХСМТ на рівні Th11 і функціональному класі ASIA A у 73,33 % випадків реєструють моторну дисфункцію за периферичним типом, при ASIA B і ASIA C — у 65 і 25 % відповідно,

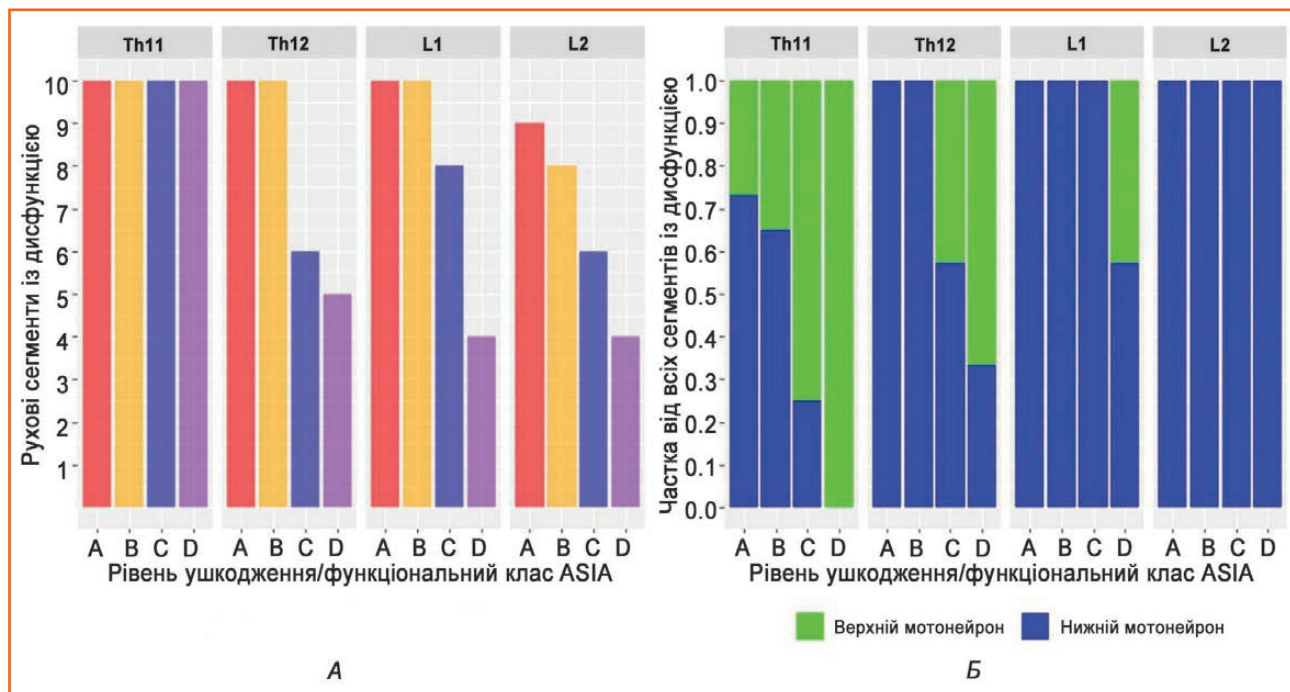


Рисунок 3. Розподіл порушень моторної функції залежно від рівня ХСМТ і функціонального класу за ASIA: А) загальна кількість моторних сегментів з дисфункцією (медіана); Б) частка клінічно верифікованих сегментів з дисфункцією верхнього чи нижнього мотонейрона

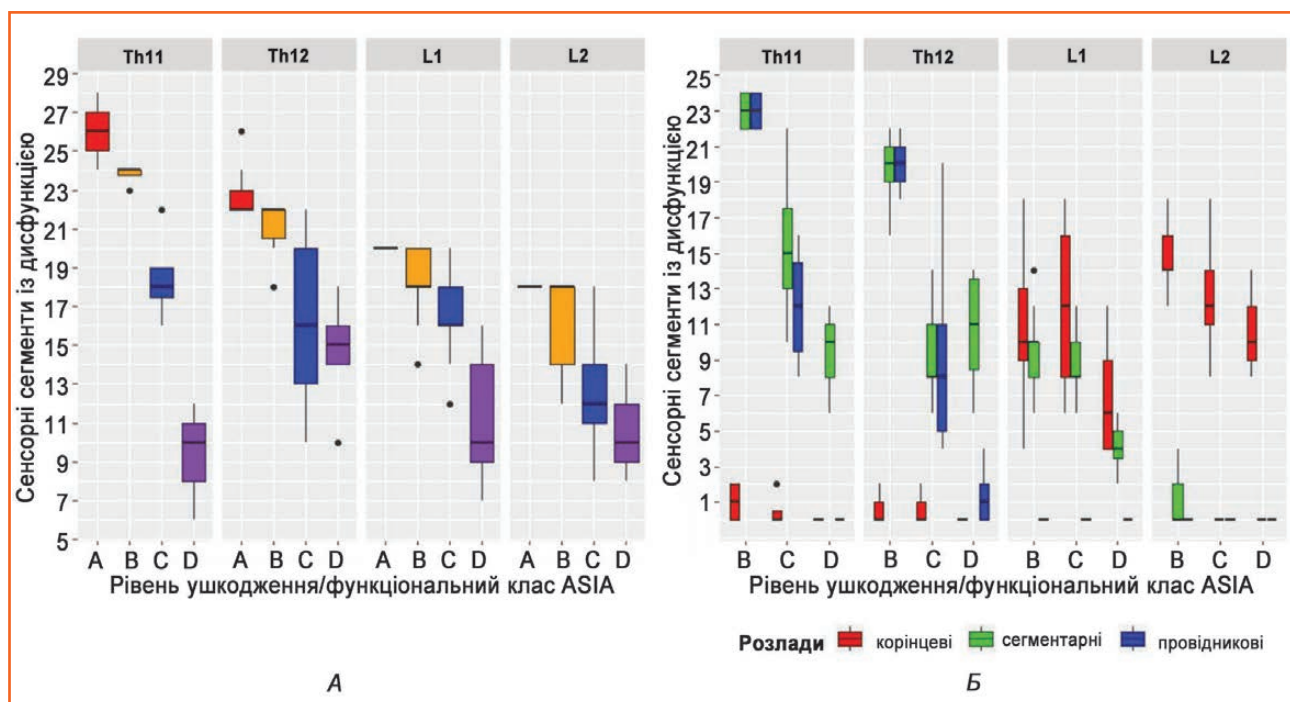


Рисунок 4. Розподіл сенсорних порушень залежно від рівня ХСМТ і функціонального класу за ASIA: А) загальна кількість сенсорних сегментів з дисфункцією (медіана); Б) розподіл порушень залежно від клінічно верифікованого субстрату травматичної дії

тоді як при ASIA D у всіх пацієнтів фіксують лише пірамідну недостатність. При травмі на рівні Th12 центральний тип пошкодження зумовлює клінічну симптоматику при ASIA C у 42,86 % спостережень, при ASIA D — у 66,67 %. Лише при ХСМТ на рівні Th11 і Th12 у нашій вибірці пацієнтів зареєстровано випадки ($n = 5$) одночасної наявності периферичного парезу в проксимальних сегментах й елементів гіпертонусу і гіперрефлексії в дистальних. У більшості пацієнтів зафіксовано один тип рухових порушень у досліджувані терміни після травми.

При ХСМТ на рівні L1 клініка ушкодження верхнього мотонейрона зареєстрована лише в пацієнтів з ASIA D (42,86 %), тоді як більш грубі функціональні розлади характеризувалися порушеннями за периферичним типом. Усі травми на рівні L2 супроводжувалися клінікою ураження нижнього мотонейрона різного ступеня вираженості, що визначає функціональний клас за ASIA.

Для оцінки розподілу частоти різних типів порушення моторної функції проведено статистичну обробку отриманих результатів. Виявлено значні відмінності за частотою при ХСМТ на різних рівнях ($\chi^2 = 88,821$; $df = 9$; $p < 0,0001$). Для детальнішого аналізу впливу як рівня ушкодження, так і функціонального класу на частоту аналізованої ознаки побудовано бета-регресійну модель (табл. 4).

З огляду на результати аналізу можна зробити декілька висновків про ступінь впливу рівня пошкодження і функціонального класу за ASIA на частоту пошкодження нижнього мотонейрона. Коефіцієнти для рівнів Th12, L1 і L2 значно відрізняються від базової категорії Th11, що свідчить про статистично значущі відмінності за середніми значеннями між цими рівнями. Коефіцієнти для ASIA C і ASIA D від'ємні та статистично значущі, що свідчить про зменшення частоти порівняно з базовою категорією ASIA A, тоді як ASIA B не демонструє статистично значущого впливу. Коефіцієнт ϕ статистично значущий, що свідчить про високу прогностичну ефективність моделі, а велике значення коефіцієнта — про незначну дисперсію та високу точність оцінки залежної змінної.

Порушення чутливості

Аналіз сенсорних порушень мав низку особливостей. Загальну картину порушень чутливості подано на рис. 4.

При аналізі загальної кількості сегментів з явищами чутливих порушень (рис. 4А) привертав увагу той факт, що мінімальний розкид показника відзначено при максимальному ступені функціональних порушень (ASIA A). Так, для пацієнтів із ХСМТ на рівні L1 цей показник у всіх випадках становив 20, а для пацієнтів із ХСМТ на рівні L2 — 18, тоді як травми на рівні Th11 і Th12 характеризувалися невеликою дисперсією — 26 (95% ДІ: 24–28) і 22 (95% ДІ: 22–24) сегменти відповідно. Цей факт можна пояснити тим, що у випадках, коли основним субстратом травматичного впливу є СМ і, відповідно, страждає сегментарна й провідникова іннервація, клінічна картина верхнього рівня сенсорних порушень у низці випадків є досить розмитою (зазвичай у межах одного, рідше — двох сегментів), що пояснюється перехресною іннервацією, тоді як пошкодження корінців у більшості випадків має чітко верифіковану межу.

Зменшення ступеня тяжкості неврологічних порушень, що певною мірою корелює з інтенсивністю травматичної дії, очікувано характеризувалося зменшенням загальної кількості сегментів із сенсорними порушеннями. Так, для пацієнтів із ASIA B унаслідок ХСМТ на рівні Th11 цей показник становив 24 (95% ДІ: 23–24), для Th12 — 20 (95% ДІ: 20–22) сегментів, для травми на рівні поперекових хребців — 18 (95% ДІ: 18–20) і 18 (95% ДІ: 12–18) сегментів відповідно для L1 і L2. У пацієнтів з неповною моторною дисфункцією сенсорні порушення також демонстрували значно більшу варіативність, що можна пояснити меншою інтенсивністю впливу, а також його асиметричністю. Так, при травмі на рівні Th11 у пацієнтів з ASIA C зареєстровано сенсорні порушення 18 (95% ДІ: 16–22) сегментів, на рівні Th12 — 16 (95% ДІ: 12–20), на рівні L1 — 16 (95% ДІ: 16–18), на рівні L2 — 12 (95% ДІ: 8–18). Вартий уваги факт, що загальна кількість сенсорних сегментів з явищами функціональної дисфункції для ASIA C на рівні Th12 і L1 однакова, хоча через

Таблиця 4. Результати бета-регресійного аналізу щодо прогнозування частоти пошкодження нижнього мотонейрона в загальній структурі рухових розладів у пацієнтів із хреботно-спинномозковою травмою на рівні грудопоперекового переходу

Змінна	Оцінка коефіцієнта	Стандартна похибка	z	p
(Intercept)	0,5208	0,5609	0,929	0,3531
Рівень Th12	2,6198	0,6700	3,910	< 0,0001
Рівень L1	3,8057	0,7298	5,215	< 0,0001
Рівень L2	5,5037	0,8000	6,879	< 0,0001
ASIA B	-0,1291	0,6522	-0,198	0,8431
ASIA C	-1,6118	0,6602	-2,441	0,0146
ASIA D	-3,5229	0,7127	-4,943	< 0,0001
ϕ	6,010	2,642	2,275	0,0229

топографо-анатомічні особливості їхня кількість має зменшуватися. Ми пояснюємо це тим, що з урахуванням значущих анатомічних відмінностей структур, які визначають рухові порушення на зазначених рівнях, на формування схожого за клінічними проявами неврологічного дефіциту потрібний різний за ступенем інтенсивності травматичний вплив — для L1 більший, ніж для Th12. У пацієнтів з мінімальними неврологічними розладами (ASIA D) отримано такі показники. Для пошкодження на рівні Th11 і Th12 кількість зареєстрованих сегментів становила 10 (95% ДІ: 6–12) і 15 (95% ДІ: 12–17) відповідно, для пошкодження на рівні L1 і L2 — 10 (95% ДІ: 8–16) і 10 (95% ДІ: 8–14).

При розгляді сенсорних розладів у пацієнтів із ХСМТ на рівні ГПП значний інтерес становить верифікація анатомічних структур, що зумовлюють певні порушення. Очевидно, що в пацієнтів із ASIA A в більшості випадків повної анестезії з рівня ушкодження верифікація типу сенсорної дисфункції неможлива. У подальшому аналізі використано дані постраждалих з неврологічними розладами, що відповідають функціональним класам ASIA B-D.

У пацієнтів із ХСМТ на рівні Th11 класу ASIA B зареєстровано порушення чутливості, спричинені сегментарними й провідниковими механізмами, з однаковою частотою — 96,9 %, що відповідає 23 (95% ДІ: 22–24) сегментам. При цьому 4,1 % пошкоджених сегментів демонструє чітку корінцеву симптоматику. Схожа картина відзначена при травмі на рівні Th12 — по 20 (95% ДІ: 18–22) сегментів з провідниковими й сегментарними порушеннями (95,42 і 94,12 % відповідно), тоді як корінцева симптоматика траплялася рідко (2,79 % сегментів). Імовірно, це спричинено механічним розривом спинномозкового нерва, що в деяких випадках верифікується інтраопераційно при значних кістково-травматичних змінах і клінічно виявляється зоною повної анестезії в одному, край рідко — у двох дерматомах монолатерально або білатерально в проекції травматичного впливу. При травмах, що супроводжуються функціональними порушеннями типу ASIA C, таку картину також реєструють на рівні Th11 і Th12 із частотою 2,8 і 4,16 % відповідно від усіх сенсорних сегментів з дисфункцією. Функціональне

порушення класу ASIA C, спричинене травматичним пошкодженням двох нижніх грудних хребців, характеризується нерівномірним розподілом сегментарної та провідникової симптоматики — 82,98 і 64,86 % відповідно для Th11 і 60,28 і 64,13 % відповідно для Th12. Крім того, привертає увагу значний розкид кількості дерматомів із сенсорними порушеннями. Так, при травмі на рівні Th12 кількість сегментів із провідниковою дисфункцією становить 8 (95% ДІ: 4–12). Хребтно-спинномозкові травми, що супроводжуються ASIA D на рівні Th11, у пацієнтів нашої вибірки асоціювалися лише із сегментарними розладами з медіаною кількості сегментів 10 (95% ДІ: 6–12). При травмі на рівні Th12 провідникові сенсорні порушення виявлено в 11,13 % випадків, переважали сегментарні.

Травми на рівні L1 і L2 через топографо-анатомічні особливості демонструють дещо іншу клінічну картину з переважанням корінцевих порушень і повною відсутністю провідникових. Так, для рівня пошкодження L1 зареєстровано частоту радикулярних сенсорних розладів 65,75; 72 і 58,76 % для ASIA B, C і D відповідно. При травмі на рівні L2 цей показник ще вище. Сегментарні порушення при цьому рівні ушкодження відзначені лише в постраждалих із ASIA B (6,66 %), тоді як основні клінічні прояви відповідають саме ураженню корінців СМ.

Наведені в табл. 5 дані демонструють, що характер розподілу типу зареєстрованих сенсорних порушень значною мірою визначається рівнем травматичного ушкодження. Залежність від функціонального класу менш виражена, імовірно, тому, що шкала ASIA ґрунтується на рухових порушеннях.

Обговорення

Однією з базових концепцій розвитку медицини останніх десятиліть є індивідуальний підхід до лікування пацієнта з урахуванням великої кількості чинників, які впливають як на тактичні аспекти, так і на стратегію терапії в цілому. Використовують велику кількість хірургічних доступів і систем стабілізації, що дають змогу досягти адекватної декомпресії хребтового каналу, повноцінної корекції осі хребта й надійної стабілізації з урахуванням усіх патоморфологічних особливостей остеолігаментозного пошкодження [19].

Таблиця 5. Статистична значущість коефіцієнтів бета-регресійних моделей при прогнозуванні частоти типів сенсорних порушень у пацієнтів із хребтно-спинномозковою травмою на рівні грудопоясничного переходу

Змінна	Порушення		
	Провідникові	Сегментарні	Корінцеві
	p		
(Intercept)	0,134	< 0,0001	< 0,0001
Рівень Th12	0,416	0,001	0,95
Рівень L1	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Рівень L2	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ASIA C	0,249	0,034	0,156
ASIA D	< 0,0001	0,175	0,675
φ	0,0402	0,028	0,038

Розглядаючи ХСМТ не лише як медичну, але і як соціально-економічну проблему, багато уваги приділяють оптимізації результатів терапії, спрямованої на досягнення максимального клінічного ефекту. Привертає увагу, що в більшості досліджень, присвячених визначенню оптимальних термінів хірургічного втручання (якщо таке потрібно), ефективності фармакотерапії та методів реабілітації тощо, основним критерієм оцінки ефективності є провідникові порушення СМ [20]. Ця концепція фактично закріплена в рекомендаціях щодо проведення клінічних випробувань у пацієнтів із ХСМТ [21]. Такий підхід є доцільним, оскільки саме провідникові порушення, як моторні, так і сенсорні, зумовлюють основну клінічну картину в постраждалих. Крім того, симптоматика, що визначається провідниковими порушеннями, легко інтерпретується в цифровому вигляді. З іншого боку, такий підхід, безумовно, призводить до певної вузькості клінічного мислення [22]. Як свідчить практика, найчастіше неврологи чи нейрохірурги у випадку травматичного ушкодження ділянки ГПП із неврологічними порушеннями не замислюються про причини виникнення саме такого патерну функціональних порушень, підсвідомо екстраполюючи принципи патогенезу ХСМТ відділів, розташованих вище, на зону ГПП. Принципи індивідуалізації терапії потребують перегляду такого підходу.

У нашому дослідженні продемонстровано, що сегментарні розлади СМ, що виникають при ХСМТ на рівні ГПП, відіграють важливу, а в деяких випадках — провідну роль у формуванні клінічної картини у постраждалих. Проте особливості терапії цього типу розладів при ХСМТ вивчено найменше. У літературі трапляються лише поодинокі повідомлення, які не дають змоги ні скласти загальне уявлення про роль таких порушень, ні підтвердити чи спростувати отримані нами дані.

Розглянутий у цьому дослідженні аспект ХСМТ при подальшому вивченні може мати велике практичне значення. Дослідження специфіки відновлення неврологічних функцій за наявності різних морфофункціональних порушень чи їх комбінації сприятиме аргументованому перегляду загальних принципів терапії постраждалих із травмами ГПП, які принципово відрізняються від пошкоджень на інших рівнях.

Наведений у нашому дослідженні підхід до аналізу неврологічного статусу постраждалих має недоліки й обмеження. У низці випадків чітка верифікація типу ушкодження в певному сегменті може бути пов'язана з труднощами, особливо у фахівців з невеликим клінічним досвідом роботи з такою категорією пацієнтів. Використання інструментальних методів функціональної діагностики дає змогу отримати більш чіткі та кількісно вимірювані результати. Водночас використаний нами підхід дав змогу отримати максимальну за обсягом вибірку, а інтерпретація її результатів доступна для широкого кола фахівців.

Висновки

Отримані в цьому дослідженні дані досить переконливо демонструють значну роль сегментарних порушень у формуванні симптомокомплексу в пацієнтів

із ХСМТ на рівні ГПП. Специфіка таких ушкоджень недостатньо вивчена й потребує подальшого аналізу для мінімізації клінічних наслідків травми і найповнішого відновлення функціональної активності в постраждалих.

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

Інформація про фінансування. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи (номер держреєстрації 0119U000110).

Внесок авторів. Нехлопочин О.С. — розробка та дизайн дослідження, збір матеріалу, статистична обробка, написання тексту; Вербов В.В. — збір та обробка матеріалу, редагування тексту; Чешук Є.В., Воробі М.В. — збір та обробка матеріалу.

Список літератури

1. Ahuja CS, Schroeder GD, Vaccaro AR, Fehlings MG. Spinal Cord Injury — What Are the Controversies? *J Orthop Trauma.* 2017;31 Suppl 4:S7-S13. doi: 10.1097/BOT.0000000000000943. PMID: 28816870.
2. Chan BCF, Craven BC, Furlan JC. A scoping review on health economics in neurosurgery for acute spine trauma. *Neurosurg Focus.* 2018;44(5):E15. doi: 10.3171/2018.2.Focus17778. PMID: 29712534.
3. Baaj AA, Downes K, Vaccaro AR, Uribe JS, Vale FL. Trends in the treatment of lumbar spine fractures in the United States: a socioeconomic perspective: clinical article. *J Neurosurg Spine.* 2011;15(4):367-370. doi: 10.3171/2011.5.Spine10934. PMID: 21740124.
4. Bonfanti L, Donelli V, Lunian M, Cerasti D, Cobiachi F, Cervellin G. Adult Spinal Cord Injury Without Radiographic Abnormality (SCIWORA). Two case reports and a narrative review. *Acta biomedica: Atenei Parmensis.* 2019;89(4):593-598. doi: 10.23750/abm.v89i4.7532. PMID: 30657112.
5. Dreizin D, Kim W, Kim JS, Boscak AR, Bodanapally UK, Munera F, et al. Will the Real SCIWORA Please Stand Up? Exploring Clinoradiologic Mismatch in Closed Spinal Cord Injuries. *American Journal of Roentgenology.* 2015;205(4):853-860. doi: 10.2214/ajr.14.13374. PMID: 26397336.
6. Lima R, Monteiro A, Salgado AJ, Monteiro S, Silva NA. Pathophysiology and Therapeutic Approaches for Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):1-32. doi: 10.3390/ijms232213833. PMID: 36430308.
7. Sterner RC, Sterner RM. Immune response following traumatic spinal cord injury: Pathophysiology and therapies. *Front Immunol.* 2022;13:01-29. doi: 10.3389/fimmu.2022.1084101. PMID: 36685598.
8. Oyibo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of this multiply cascade. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2011;71(2):281-299. doi: 10.55782/ane-2011-1848. PMID: 21731081.
9. Zhou X, He X, Ren Y. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury. *Neural Regen Res.* 2014;9(20):1787-1795. doi: 10.4103/1673-5374.143423. PMID: 25422640.
10. Adegeest CY, Moayeri N, Muijs SPJ, Ter Wengel PV. Spinal cord injury: Current trends in acute management. *Brain Spine.* 2024;4:102803. doi: 10.1016/j.bas.2024.102803. PMID: 38618228.

11. Haller J, Bice M, Lawrence B. Mediating the Secondary Effects of Spinal Cord Injury Through Optimization of Key Physiologic Parameters. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(3):160-171. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00314. PMID: 26855116.
12. Committee M, Burns S, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury, revised 2011. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2012;18(1):85-99. doi: 10.1310/sci1801-85. PMID: 23460761.
13. Burns AS, Marino RJ, Flanders AE, Flett H. Clinical diagnosis and prognosis following spinal cord injury. *Handbook of clinical neurology*. 2012;109:47-62. doi: 10.1016/b978-0-444-52137-8.00003-6. PMID: 23098705.
14. Blight AR, Hsieh J, Curt A, Fawcett JW, Guest JD, Kleitman N, et al. The challenge of recruitment for neurotherapeutic clinical trials in spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2019;57(5):348-359. doi: 10.1038/s41393-019-0276-2. PMID: 30962518.
15. Bican O, Minagar A, Pruitt AA. The spinal cord: a review of functional neuroanatomy. *Neurol Clin*. 2013;31(1):1-18. doi: 10.1016/j.ncl.2012.09.009. PMID: 23186894.
16. Schoenen J. Clinical anatomy of the spinal cord. *Neurol Clin*. 1991;9(3):503-532. PMID: 1921943.
17. Wang H, Zhang Y, Xiang Q, Wang X, Li C, Xiong H, et al. Epidemiology of traumatic spinal fractures: experience from medical university-affiliated hospitals in Chongqing, China, 2001–2010. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(5):459-468. doi: 10.3171/2012.8.Spine111003. PMID: 22978439.
18. Vaccaro AR, Oner C, Kepler CK, Dvorak M, Schnake K, Bellabarba C, et al. AOSpine thoracolumbar spine injury classification system: fracture description, neurological status, and key modifiers. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(23):2028-2037. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a8a381. PMID: 23970107.
19. Oner C, Rajasekaran S, Chapman JR, Fehlings MG, Vaccaro AR, Schroeder GD, et al. Spine Trauma — What Are the Current Controversies? *J Orthop Trauma*. 2017;31 Suppl 4:S1-S6. doi: 10.1097/BOT.0000000000000950. PMID: 28816869.
20. Joaquim AF, Patel AA, Schroeder GD, Vaccaro AR. A simplified treatment algorithm for treating thoracic and lumbar spine trauma. *J Spinal Cord Med*. 2019;42(4):416-422. doi: 10.1080/10790268.2018.1433267. PMID: 29412065.
21. Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, Rask C, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: clinical trial design. *Spinal Cord*. 2007;45(3):232-242. doi: 10.1038/sj.sc.3102010. PMID: 17179970.
22. Dvorak MF, Noonan VK, Fallah N, Fisher CG, Rivers CS, Ahn H, et al. Minimizing errors in acute traumatic spinal cord injury trials by acknowledging the heterogeneity of spinal cord anatomy and injury severity: an observational Canadian cohort analysis. *J Neurotrauma*. 2014;31(18):1540-1547. doi: 10.1089/neu.2013.3278. PMID: 24811484.

Отримано/Received 05.03.2024

Рецензовано/Revised 16.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2024 ■

Information about authors

Oleksii S. Nekhlopochny, PhD, Neurosurgeon, Senior Research Fellow, Department of Spinal Pathology, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: AlexeyNS@gmail.com; phone: +380 (95) 033-04-48; <https://orcid.org/0000-0002-1180-6881>

Vadym V. Verbov, PhD, Neurosurgeon, Department of Restorative Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: v.verbov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3074-9915>

Ievgen V. Cheshuk, Neurosurgeon, Department of Restorative Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: evcheshuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8063-2141>

Milan V. Vorodi, Neurosurgeon, Department of Restorative Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: milanfanmj@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5099-4603>

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 work is a fragment of scientific research work (state registration number 0119U000110).

Authors' contribution. O.S. Nekhlopochny — research development and design, material collection, statistical processing, text writing; V.V. Verbov — collection and processing of material, text editing; Ie.V. Cheshuk, M.V. Vorodi — collection and processing of material.

O.S. Nekhlopochny, V.V. Verbov, Ie.V. Cheshuk, M.V. Vorodi

State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Neurological symptomatology features in patients with spine and spinal cord trauma at the thoracolumbar junction level

Abstract. Background. Traumatic injuries to the thoracolumbar junction account for over 60 % of all injuries to the thoracolumbar spine. The neurological symptomatology accompanying injuries at this level is characterized by diverse patterns of both motor and sensory dysfunction, which are determined by the topographic-anatomical features of this area. Neurological deficit may be caused by conductive, segmental, and radicular disturbances. The aim of the study is to determine the nature and frequency of neurological disorders in patients with spine and spinal cord trauma at the level of the thoracolumbar junction, depending on the likely substrate of the traumatic impact. **Materials and methods.** An analysis of the neurological status assessment was conducted in 101 patients who suffered spine and spinal cord trauma at the level of the thoracolumbar junction. The average age of the patients was 41 years (95%

confidence interval 36–44). Most patients were male (75.25 %). The number of motor segments with signs of upper and lower motor neuron lesion, and dermatomes with sensory impairment of radicular, segmental, or conductive types were determined. **Results.** It was found that 83.5 % of motor segments with dysfunction had clinical signs of lower motor neuron lesion, 41.3 % of dermatomes with sensory impairment had traumatic root damage, 57.9 % of dermatomes showed impairments of a segmental type, and 28.9 % were of a conductive type. **Conclusions.** The data obtained indicate a significant role of segmental disturbances in forming the symptoms in patients with spine and spinal cord trauma at the level of the thoracolumbar junction.

Keywords: spine and spinal cord trauma; thoracolumbar junction; neurological deficit; motor dysfunction; sensory disorders

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.3.2024.1069>Sh. Vashadze¹, M. Kekenadze^{2, 3}, N. Kvirkvelia⁴, M. Beridze^{2, 3}¹Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia²National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK³The First University Clinic of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia⁴Petre Sarajishvili Institute of Neurology, Tbilisi, Georgia

Neuromuscular junction in amyotrophic lateral sclerosis. Is there more to follow?

Abstract. Background. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) causes progressive degeneration of upper motor neurons in the cortex, and lower motor neurons in the spine. In addition, it is unclear where motor neuron dysfunction begins and what causes motor neuron degeneration: whether it is the dying forward process or the dying back phenomenon where motor neuron degeneration begins distally at the nerve terminal or at the neuromuscular junction and progresses toward the cell body, is still a matter of debate. **Materials and methods.** Are there neuromuscular junction disorders in the early stages of ALS? To answer this, we described 5 patients with ALS presented at Petre Sarajishvili Institute of Neurology in 2018–2022, 3 males and 2 females aged 50–61 years. ALS diagnosis was based on clinical signs, the Gold Coast criteria, electromyography (Awaji), neuroimaging, blood and urine tests. At the early stage of the disease, only asymmetric ptosis and diplopia were noted, which did not improve on pyridostigmine or steroids. **Results.** We studied patients' anamnesis, physical data, evaluated their mental, cognitive functions and neurological status. We have also interviewed family members, as it was often difficult for the patient to accurately describe the symptoms. Acetylcholine receptor antibodies were mildly positive only in one patient. Thymoma was excluded. The neurophysiological study showed only marked neuromuscular transmission failure in orbicularis oculi, there were no clinical and electromyographic signs of motor neuron damage. **Conclusions.** Approximately 2 years later, all five patients developed clinical and electromyographic signs of ALS. In the present study, neuromuscular junction disorders are found to play an important role in the pathogenesis of ALS and may serve as a useful early diagnostic marker.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis; neuromuscular junction disorders; Georgia

Introduction

As of 2017, the Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Registry has found up to 31,843 cases of ALS in the United States with a mean of 24,821 and a lower estimate of 17,800. ALS is not a reportable disease in most states and CDC/ATSDR is not notified of these cases at this time. ALS is slightly more common in men than in women. ALS is age related; most people find out they have it when they are between 55 and 75 years of age and live from 2 to 5 years after symptoms develop. How long a person lives with ALS seems to be related to age; people who are younger when the illness starts live slightly longer [3–5].

The topic of the present paper is pressing as there are no data available regarding the spread of ALS in Georgia [1, 2].

ALS causes progressive degeneration of upper motor neurons in the cortex, and lower motor neurons in the spine. In addition, it is unclear where motor neuron dysfunction begins and what causes motor neuron degeneration: whether it is the dying forward process or the dying back phenomenon when motor neuron degeneration begins distally at the nerve terminal or at the neuromuscular junction and progresses toward the cell body, is still a matter of debate.

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

For correspondence: Shorena Vashadze, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Medicine, Faculty of Natural Sciences and Health Care, Batumi Shota Rustaveli State University, Ninoshvili/Rustaveli st., 35/32, Batumi, 6010, Georgia; e-mail: dake58@mail.ru; phone: +995 (57) 741-34-66

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

Material and methods

Are there neuromuscular junction disorders in the early stages of ALS? To answer this, we described 5 patients with ALS presented at Petre Sarajishvili Institute of Neurology in 2018–2022, 3 males and 2 females aged 50–61 years.

ALS diagnosis was based on clinical signs, the Gold Coast criteria, electromyography (Awaji), neuroimaging, blood and urine tests.

Results

We studied patients' anamnesis, physical data, evaluated their mental, cognitive functions and neurological status. We have also interviewed family members, as it was often difficult for the patient to accurately describe the symptoms.

At the early stage of the disease, only asymmetric ptosis and diplopia were noted, which did not improve on pyridostigmine or steroids. Acetylcholine receptor antibodies were mildly positive only in one patient. Thymoma was excluded.

The neurophysiological study showed only marked neuromuscular transmission failure in orbicularis oculi, there were no clinical and electromyographic signs of motor neuron damage.

Approximately 2 years later, all five patients developed clinical and electromyographic signs of ALS. According to our research, the diagnosis of ALS is difficult until muscle atrophy and tremors are detected.

There are relatively less cases of ALS (2 patients) with symptoms on one or both legs. At this time, the patients felt uncomfortable while walking, the ankle lost its flexibility, its range of motion was limited. Muscle weakness is expressed; there were muscle spasms, increase of deep reflexes or expansion of the reflexogenic zone, pathological reflexes, pronounced muscle atrophy, increased spasticity. The upper limbs were less damaged, although the flexibility of the fingers is limited.

Discussion

Bulbar-onset ALS was detected in one patient with difficulty speaking, the patient spoke “through the nose”, later had difficulty swallowing. Speech disturbances (dysarthria, anarthria), voice production disorders (dysphonia, aphonia) were noted. Disappearance of gag reflex, salivation, breathing disorders were soon added to the symptoms. At the same time, in two patients with ALS confirmed by us, the symptoms included signs of both lower and upper motor neuron lesion. Damage to the upper motor neuron manifested itself in muscle hypertonia, hyperreflexia,

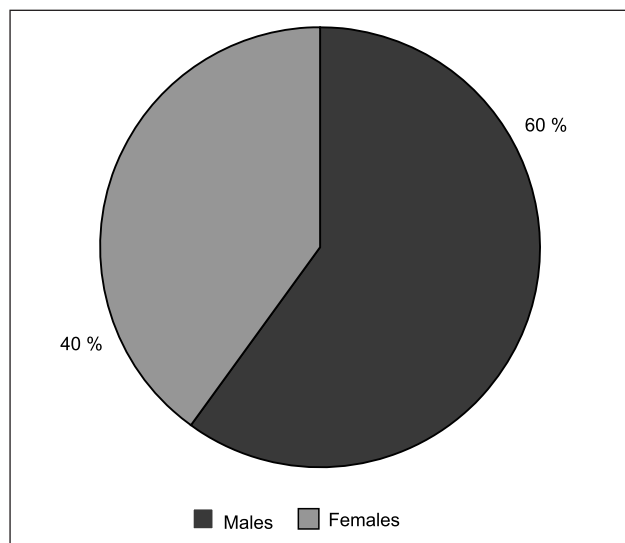


Figure 1. Distribution of patients depending on gender

pathological Babinski sign, and in case of the lower motor neuron lesion, muscle weakness, atrophy, involuntary fasciculations were present.

Conclusions

In the present study, neuromuscular junction disorders are found to play an important role in the pathogenesis of ALS and may serve as a useful early diagnostic marker.

References

1. Kekenadze M, Rocca C, Kaiyrzhanov R, Nagy S, Kvirkvelia N, et al. Analysis of C9orf72 repeat expansions in Georgian patients with ALS. *F1000Res*. 2024 Mar 6;12:1113. doi: 10.12688/f1000research.138436.1.
2. Kekenadze M, et al. Clinical characteristics of ALS in Georgian patients. *Georgian Medical News*. 2021;319:71–75.
3. Paganoni S, Karam C, Joyce N, Bedlack R, Carter G. Comprehensive rehabilitative care across the spectrum of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(1):53–68. doi: 10.3233/NRE-151240.
4. Macpherson CE, Bassile CC. Pulmonary Physical Therapy Techniques to Enhance Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2016 Jul;40(3):165–175. doi: 10.1097/NPT.000000000000136.
5. Moens J. Brain Implant Allows Fully Paralyzed Patient to Communicate. *The New York Times*. 2022 Mar 22.

Received 04.03.2024

Revised 15.03.2024

Accepted 24.03.2024 ■

Information about authors

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

Mariam Kekenadze, MD, PhD, Department of Clinical Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK; The First University Clinic of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia; e-mail: mariam.kekenadze@gmail.com; phone: +995 (55) 720-20-06; <https://orcid.org/0000-0002-5578-7213>

Nana Kvirkvelia, MD, PhD, Professor, Petre Sarajishvili Institute of Neurology, Tbilisi, Georgia; e-mail: info@saron.eu; phone: +995 (32) 234-76-27

Maia Beridze, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK; The First University Clinic of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia; e-mail: postdoc2002@gmail.com; phone: +995 (32) 261-01-01; <https://orcid.org/0000-0002-1295-5360>

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

Authors' contribution. Shorena Vashadze, Mariam Kekenadze, Kvirkvelia Nana — study design and gathering, writing and submitting manuscript; Beridze Maia — study design and gathering, editing and approval of final draft.

Sh. Vashadze¹, M. Kekenadze^{2, 3}, N. Kvirkvelia⁴, M. Beridze^{2, 3}

¹Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia

²National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK

³The First University Clinic of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

⁴Petre Sarajshvili Institute of Neurology, Tbilisi, Georgia

Нервово-м'язове з'єднання при бічному аміотрофічному склерозі. Що ще треба знати?

Резюме. Актуальність. Бічний аміотрофічний склероз (БАС) викликає прогресуючу дегенерацію верхніх мотонейронів у корі головного мозку та нижніх мотонейронів у хребті. Крім того, незрозуміло, де починається дисфункція моторних нейронів і що викликає їхню дегенерацію. Це все ще є предметом дискусій. **Матеріали та методи.** Чи зустрічаються порушення нервово-м'язового зв'язку на ранніх стадіях БАС? Щоб відповісти на це питання, ми обстежили 5 пацієнтів із БАС (3 чоловіків і 2 жінки віком 50–61 рік) в Інституті неврології ім. Петра Сараджишвілі в 2018–2022 роках. Діагноз БАС ґрунтувався на клінічних ознаках, критеріях Gold Coast, результатах електроміографії (критерії Awaji), нейровізуалізації, аналізів крові та сечі. На ранній стадії захворювання спостерігалися лише асиметричний птоз і диплопія, які не покращувалися під впливом піридостигміну чи стероїдів. **Результати.** Вивчали анамнез пацієнтів,

фізикальні дані, оцінювали психічні, когнітивні функції та неврологічний статус. Ми також опитували членів родини, оскільки пацієнту часто було важко точно описати симптоми. Антитіла до рецепторів ацетилхоліну були помірно позитивними лише в одного пацієнта. Тимому було виключено. При нейрофізіологічному дослідженні виявлено лише виражену недостатність нервово-м'язової передачі кругового м'яза ока, клінічних та електроміографічних ознак ураження мотонейронів не зафіксовано. **Висновки.** Приблизно через 2 роки у всіх п'яти пацієнтів розвинулися клінічні та електроміографічні ознаки БАС. У цьому дослідженні виявлено, що розлади нервово-м'язового з'єднання відіграють важливу роль у патогенезі БАС і можуть слугувати корисним раннім діагностичним маркером.

Ключові слова: бічний аміотрофічний склероз; розлади нервово-м'язового з'єднання; Грузія

УДК 616.8: 340.6

Іванчо А.І., Орос М.М.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Наслідки мінно-вибухової травми як варіант посттравматичної енцефалопатії

Резюме. Дана стаття присвячена вивченню наслідків мінно-вибухових поранень під час військової служби і наслідків одно-, багаторазових черепно-мозкових травм у гравців американського футболу. За основу взято дослідження, що моделюють вплив вибухової травми на різні частки головного мозку лабораторних мишей, що дозволяє провести паралель і обґрунтувати взаємозв'язок між ушкодженням і виникненням відповідних ускладнень. Дослідження підтверджує, що навіть одноразового впливу травмуючого вибуху достатньо для виникнення ранньої нейропатії, подібної до хронічної травматичної енцефалопатії, уповільнення швидкості аксональної провідності, змін у гіпокампі, мікросудинної ультраструктурної патології та дегенеративних змін з боку пам'яті.

Ключові слова: мінно-вибухова травма; хронічне перенапруження; хронічна травматична енцефалопатія; черепно-мозкова травма

Вступ

Хронічна травматична енцефалопатія (ХТЕ) — це прогресуюче нейродегенеративне захворювання, яке виникає у зв'язку з повторними черепно-мозковими травмами (ЧМТ), отриманими не лише під час військової служби, але й під час занять окремими видами спорту. У більшості випадків клінічні симптоми захворювання починаються після тривалого латентного періоду — від кількох років до кількох десятиліть. Початкові симптоми, як правило, підступні, включають дратівливість, імпульсивність, агресію, депресію, короточасну втрату пам'яті й підвищену схильність до самогубства. Симптоми повільно прогресують протягом десятиліть, включно з когнітивним дефіцитом і деменцією. Дана патологія характеризується накопиченням фосфорильованого тау-білка (p-tau) в нейронах і астроцитах за схемою, яка є унікальною для інших таупатій, включно з хворобою Альцгеймера. Аномалії гіперфосфорильованого тау-білка починаються вогнищево, у вигляді периваскулярних нейрофібрилярних клубків і нейритів у глибині церебральних борозен,

а потім поширюються на поверхневі шари прилеглої кори перед тим, як стати поширеною дегенерацією, що вражає медіальні структури скроневої частки, проміжний мозок і стовбур мозку. У більшості випадків ХТЕ (> 85 %) виявляють аномальне накопичення фосфорильованого 43 кДа ТАР ДНК-зв'язуючого білка, який частково локалізований разом з фосфорильованим тау-білком. Оскільки ХТЕ патологічно характеризується атрофією лобової та скроневої часток, аномальними відкладеннями фосфорильованого p-tau і 43 кДа ТАР ДНК-зв'язуючого білка і клінічно пов'язана зі змінами поведінки й особистості, а також когнітивними порушеннями, її все частіше класифікують як набуту лобно-скроневу патологію з частковою дегенерацією. На даний момент деякі з найбільших проблем полягають у тому, що ХТЕ не можна діагностувати протягом життя, а частота й поширеність розладу залишаються невизначеними. Крім того, ще належить визначити внесок віку, статі, генетики, стресу, зловживання алкоголем і психоактивними речовинами в розвиток хронічної травматичної енцефалопатії [1].

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Орос Михайло Михайлович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії, медичний факультет, Ужгородський національний університет, площа Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: mihoros@meta.ua
For correspondence: Mykhaylo M. Oros, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Narodna square, 3, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: mihoros@meta.ua

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

Хронічне нервово-психічне напруження порушує процес адаптації військовослужбовців до виконання своєї діяльності. У фахівців, які беруть участь у контртерористичних операціях, ліквідації великих техногенних та екологічних катастроф, особливо складними є періоди очікування й підготовки до небезпечних етапів і навіть початковий період адаптації. Вони супроводжуються надмірним емоційним напруженням, підвищенням рівня реактивної тривожності, порушенням сну, збільшенням кількості професійних помилок. Тривалість початкового періоду адаптації до екстремальних навантажень може становити від кількох днів до 3 тижнів, а через 6 місяців перебування в умовах інтенсивних бойових дій у військовослужбовців можуть розвинути виражені дезадаптаційні порушення [6].

Унаслідок подій, які розгортаються на території України, з кожним роком зростає актуальність дослідження впливу мінно-вибухових травм на розвиток неврологічних порушень у вигляді енцефалопатій та ін. Ефективним результатом є знаходження доказових препаратів для корекції вищеописаних порушень і станів задля зменшення часу адаптації уражених осіб у соціально-громадському житті та часу перебування на стаціонарному лікуванні.

Мета дослідження: встановити наявність чи відсутність прямого причинно-наслідкового зв'язку між виникненням травматичної енцефалопатії у вигляді різних неврологічних порушень (порушення пам'яті, уваги, координації, поведінки і настрою) і наявністю в анамнезі одно- чи багаторазової травми головного мозку. Ці результати допоможуть у поліпшенні нейропатологічної діагностики й розумінні важливості запобігання травмам голови в спорті.

Матеріали та методи

Виконано огляд літературних досліджень за 2009–2023 роки, аналіз клінічних випадків спортсменів професійного футболу, баскетболу тощо, а також проведено зіставлення з аналогічними результатами штучно викликаних травм у лабораторних гризунів. Аналіз даних дає змогу детально оцінити наявність травмуючого впливу, методи дослідження, а також гістологічні дані зрізів головного мозку.

Результати

Випадок 1. Аналіз даних досліджень останніх років (2009–2021) дає підстави стверджувати, що патологія ХТЕ характеризується унікальними ураженнями, такими як периваскулярне накопичення нейронального фосфорильованого тау-білка та інші характерні ознаки. Вірогідна діагностика ХТЕ на сьогодні можлива тільки після посмертного нейрогістологічного дослідження головного мозку.

Дані показують високу ймовірність причинно-наслідкового зв'язку між повторюваними ударами головою, включно зі струсами мозку, і розвитком ХТЕ. Особливо це стосується спортсменів, які займаються контактними видами спорту. Проте інші

дані підтверджують стійкий зв'язок «доза — реакція» між грою в американський футбол і ризиком розвитку ХТЕ [7].

Випадок 2. Із 66 спортсменів, які мали спортивний вплив, у 32 % виявлено патологію р-тау, яка відповідала ХТЕ. Це свідчить про значний ризик розвитку ХТЕ у спортсменів, які займаються контактними видами спорту.

У цьому дослідженні ХТЕ було класифіковано відповідно до стадій: сім випадків — стадія I, сім — стадія II, п'ять — стадія III і два — стадія IV. Ця класифікація дозволяє більш детально вивчати розвиток хвороби та її наслідки (рис. 1).

Контрольна група складалася з 198 осіб, які не займалися контактними видами спорту і не мали патології ХТЕ, що підкреслює важливість спортивної діяльності як можливого фактора ризику.

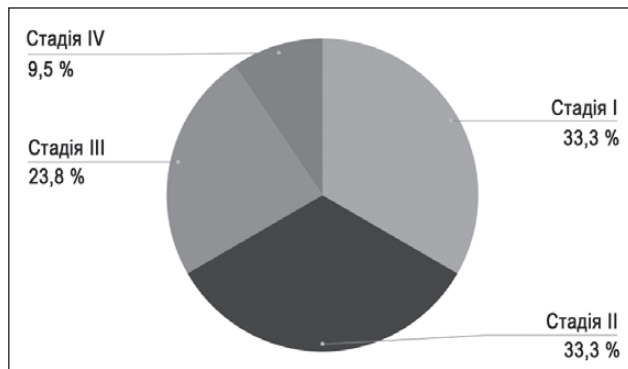
Автори дослідження також звернули увагу на патологію, особливо виражену в боксерів, і підкреслили важливість урахування цієї патології при диференціальній діагностиці ХТЕ, особливо в людей похилого віку [8].

Випадок 3. Аналізувались результати іншого дослідження, у якому вивчали взаємозв'язок між заняттями контактними видами спорту і рівнем патології р-тау, характерної для хронічної травматичної енцефалопатії. Зразки кортикальної тканини обробляли для аналізу р-тау імуногістохімічним методом. Згідно з результатами, у чоловіків, які займалися контактними видами спорту, виявили патологію, що вказувала на ХТЕ, у 32 % випадків. Крім того, виокремлено різні стадії розвитку травматичної енцефалопатії в спортсменів, що допомагає в більш точній класифікації захворювання. У контрольній групі осіб, які не займалися подібними видами спорту, патологію ХТЕ не виявлено, включно з тими, хто мав одиничну черепно-мозкову травму. Дослідження також надає важливий висновок про необхідність урахування патології Альцгеймера, хвороби Паркінсона при диференціальній діагностиці ХТЕ, особливо в похилому віці й у спортсменів-боксерів [6, 9, 10].

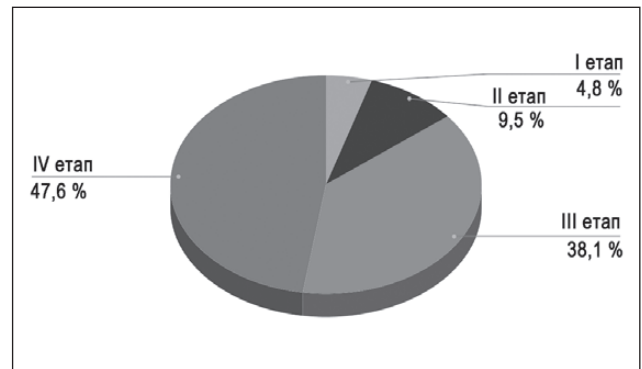
Це дослідження робить величезний внесок у розуміння зв'язку між спортивною діяльністю, травматичними ушкодженнями голови і розвитком ХТЕ.

Випадок 4. Аналіз дослідження, у якому проводиться моделювання черепно-мозкової травми (струсу мозку) на гризунах, дає можливість стверджувати, що наявний зв'язок між впливом травматичного подразника і розвитком у лабораторних гризунів посттравматичної енцефалопатії у вигляді: втрати уваги, концентрації, підвищеної агресивності — на I етапі; депресії, короткочасної втрати пам'яті, уваги, концентрації, змін настрою — на II етапі; стійкої втрати пам'яті, уваги, концентрації, спалахів агресії — на III етапі та деменції, афазії, параної, зорово-галюцинаторних розладів і суїцидальних проявів — на IV етапі розвитку захворювання.

Порушення гістологічної будови кори та інших структур головного мозку наведено на рис. 2.



Рисунки 1. Класифікація стадій ХТЕ



Рисунки 2. Частота виникнення змін головного мозку в гризунів

Загалом у всіх випадках спостерігались такі клінічні синдроми:

- астеничний — виснаження, емоційна лабільність, головний біль, запаморочення, нестійкість щодо фізичних навантажень, часті перепади настрою з елементами депресії та суїциду;

- когнітивний — короточасне погіршення пам'яті, зниження показників інтелектуальної діяльності;

- вегетативний — тахікардія з різкою зміною на брадикардію, перепади артеріального тиску, нестійкість ходи, короточасна субфебрильна лихоманка, метаболічні порушення;

- дисциркуляторний — надмірне накопичення ліків, ризик гідроцефалії.

На сьогодні медична наука, спираючись на дані найновіших подвійних сліпих рандомізованих досліджень, не має даних щодо ефективного фармакологічного лікування посттравматичної енцефалопатії.

Огляд літератури 2020–2024 років не підтверджує наявності ефективної фармакотерапії при індивідуальному підборі окремих груп препаратів.

Аналіз одного з рандомізованих досліджень дає змогу говорити про ефективність ноотропного препарату леветирацетаму для лікування когнітивних порушень у пацієнтів із травматичною енцефалопатією порівняно з контрольною групою [10]. Немає вірогідних даних щодо застосування таких препаратів, як буспірон, метилфенідат, амітриптилін, амантадин, габапентин.

У пошуках допомоги пацієнтам з травмою мозку було використано фармакологічний вплив на нейропластичність мозку і створено умови для поліпшення синаптичної провідності в головному мозку після травми. Для цього використовували інгібітор холінергетичної передачі іпідакрин і холіну альфосцерат (з нашого досвіду — Параллексін і Т-холін). При позитивних ефектах іпідакрину (у вигляді підвищення рівня свідомості, редукції стовбурової симптоматики, мнестичних розладів і підвищення психічної активності у 3 хворих з ЧМТ, а також зменшення астеничних проявів в одному з контрольних спостережень) на електроенцефалограмі відзначені більш виражені зміни когерентності в лівій півкулі (парасимпатичної нервової системи за даними літератури) зі значним посиленням зв'язку між мовленнєвою і моторною кірковими зона-

ми. Подібно до цього у хворих з ЧМТ при позитивних ефектах іпідакрину було переважно лівопівкульне ушкодження головного мозку [11].

Холіну альфосцерат є попередником ацетилхоліну і фосфатидилхоліну. В організмі під дією ферментів холіну альфосцерат розщеплюється на холін і гліцерофосфат, після чого холін використовується для синтезу ацетилхоліну. У структурі холіну альфосцерату міститься 40,5 % метаболічно захищеного холіну, електрично нейтральність якого сприяє проникненню через гематоенцефалічний бар'єр (уміст холіну в головному мозку сягає 45 % від його концентрації в сироватці крові). Гліцерофосфат є попередником фосфатидилхоліну мембран нервових клітин, які пошкоджуються в результаті ішемічних процесів у головному мозку і розпадаються з утворенням жирних кислот і високотоксичних вільних радикалів. Холіну альфосцерат стимулює синтез ацетилхоліну, поліпшує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах. Фосфатидилхолін відновлює фосфоліпідний склад мембран нейронів, підвищує пластичність.

У дослідженні І.Б. Куцемелова і співавт. (2016) використання холіну альфосцерату в комплексній терапії хворих, які перенесли ЧМТ різного ступеня тяжкості, дозволило досягти помітного поліпшення в когнітивній і психоемоційній сферах, що виражалося в підвищенні продуктивності, концентрації та стійкості уваги, зниженні рівня тривоги. Крім того, було продемонстровано ефективність холіну альфосцерату в лікуванні центрального й периферичного запаморочення у хворих із ЧМТ легкого, середнього і тяжкого ступеня, вірогідне зменшення частоти нападів головного болю. За час лікування препаратом у жодного пацієнта не спостерігали значущих небажаних побічних ефектів, також не було зареєстровано змін у показниках артеріального тиску і частоти серцевих скорочень. Після закінчення терапії 78 % хворих у групі холіну альфосцерату повідомили про значне поліпшення свого стану [12].

Дію ацетилхоліну обмежують два ферменти: ацетилхолінергетична і бутирилхолінергетична (іноді також зустрічаються назви псевдохолінергетична і неспецифічна холінергетична). Обидва ферменти перетворюють ацетилхолін на холін, який транспортується до пресинаптичного холінергічного нейрона для ресинтезу в ацетилхолін.

PARA

ПАРАПЛЕКСІН®

PLE

ВІДНОВЛЮЄ І
СТИМУЛЮЄ ПРОВЕДЕННЯ
ІМПУЛЬСУ В НЕРВОВІЙ
СИСТЕМІ ТА
НЕРВОВО-М'ЯЗОВУ
ПЕРЕДАЧУ

ІМПУЛЬС Є

ПОЛІПШУЄ ПАМ'ЯТЬ,
ГАЛЬМУЄ
ПРОГРЕДІЄНТНИЙ
РОЗВИТОК ДЕМЕНЦІЇ

XIN

ПРОЯВЛЯЄ
АНАЛГЕТИЧНИЙ
ЕФЕКТ



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ РОКУ
ДИНАМІЧНИЙ
ЛІДЕР 2021

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПАРАПЛЕКСІН®. **Склад:** 1 мл розчину містить 5 мг або 15 мг іпідакрину гідрохлориду моногідрату в перерахуванні на безводну речовину; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Паралексін® – оборотний інгібітор холінестерази. Паралексін® чинить безпосередній стимулюючий вплив на проведення імпульсу по нервових волокнах, міжнейрональних і нерво-м'язових синапсах периферичної і центральної нервової системи. **Показання.** Захворювання периферичної нервової системи: моно- і полінейропатія, полірадикулопатія, міастенія та міастенічний синдром різної етіології. Захворювання ЦНС: бульбарні паралічі і парези; відновний період органічних уражень ЦНС, які супроводжуються руховими порушеннями. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іпідакрину. Епілепсія. Екстрапірамідні порушення з гіперкінезами. Стенокардія. Виражена брадикардія. Бронхіальна астма. Вестибулярні розлади. Механічна непрохідність кишечника і сечовивідних шляхів. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Вагітність. Період годування груддю. Не слід застосовувати даний лікарський засіб дітям. **Спосіб застосування та дози.** Розчин для ін'єкцій вводити внутрішньом'язово або підшкірно. Дозу і тривалість лікування слід визначати індивідуально залежно від ступеня тяжкості захворювання. **Побічні реакції.** Підсилене серцебиття, брадикардія, запаморочення, головний біль, бронхоспазм, підсилене слиновиділення, алергічні реакції тощо. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник:** ПрАТ «Лексін-Харків», Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36. **Заявник:** ТОВ «ФК «САЛЮТАРИС», Україна, 01042, м. Київ, бульвар Миколи Міхновського, 9. РП UA/15763/01/01. Термін дії РП необмежений з 13.01.2022. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПАРАПЛЕКСІН®. Інформація призначена виключно для дипломованих фахівців медичної сфери, для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформацію підготовлено: червень 2024 р. ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ 2021 – за результатами щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» у номінації «Препарат року. Динамічний лідер».

SALUTARIS

T- T-ХОЛІН®

CHO

LINE®



ПОЗИТИВНО ВПЛИВАЄ НА
ПЛАСТИЧНІСТЬ НЕЙРОНАЛЬНИХ
МЕМБРАН І ФУНКЦІЮ РЕЦЕПТОРІВ

ПОКРАЩУЄ ПЕРЕДАЧУ НЕРВОВИХ
ІМПУЛЬСІВ У ХОЛІНЕРГІЧНИХ
НЕЙРОНАХ

ПОКРАЩУЄ ФУНКЦІЇ ПАМ'ЯТІ,
ПОКАЗНИКИ ЕМОЦІЙНОГО СТАНУ
ТА ПОВЕДІНКИ, ПОГІРШЕННЯ
ЯКИХ БУЛО СПРИЧИНЕНЕ
РОЗВИТКОМ ІНВОЛЮЦІЙНОЇ
ПАТОЛОГІЇ МОЗКУ

НЕХАЙ МИНАЄ ВІК, АЛЕ НЕ РОЗУМ

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу T-ХОЛІН® Склад: діюча речовина: холіну альфосцерат; 1 мл розчину містить холіну альфосцерату (у перерахунку на холіну альфосцерат безводний) 250 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Упаковка:** по 4 мл в ампулі. **Показання.** Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульова симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності у людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія у людей літнього віку. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Психотичний синдром, тяжке психомоторне збудження. Період вагітності або грудного годування. Лікарський засіб не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах T-ХОЛІН® вводиться внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу протягом 15–20 днів. Потім, після стабілізації стану хворого, переходить на лікарську форму у капсулах. **Діти.** Досвід застосування лікарського засобу T-ХОЛІН® дітям відсутній. **Побічні реакції.** Зазвичай лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливі реакції у місці введення. Протягом перших днів або тижнів лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривожність, ажитація, безсоння. Ці симптоми тимчасові і не вимагають припинення лікування, але може бути потрібним тимчасове зниження дози. Можливе виникнення нудоти, зниження артеріального тиску, головний біль, дуже рідко можливі абдомінальний біль та короткотривала сплутаність свідомості. У такому разі необхідно зменшити застосовувану дозу препарату. Можливі реакції підвищеної чутливості, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, почервоніння шкіри. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** К.Т. Ромфарм Компані С.Р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності:** вул. Ероїлор № 1А, м. Отопень, 075100, округ Ілфов, Румунія – будівля Ромфарм 1 і Ромфарм 2. **Заявник.** ТОВ «БФК «САЛЮТАРИС». **Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності:** Україна, 01042, м. Київ, бульвар Миколи Міхновського, 9. **РП** UA/20124/01/01. **Термін дії РП:** з 17.07.2023 по 17.07.2028. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу T-ХОЛІН®. Інформацію призначено виключно для дипломованих фахівців медичної сфери та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Інформацію підготовлено:** червень 2024 р.

SALUTARIS

Оскільки іпідакрин (Параплексін) є оборотним інгібітором ацетилхолінестерази, після його застосування знижується швидкість реакції розпаду ацетилхоліну на холін, відповідно, кількість холіну, який повертається в пресинаптичний холінергічний нейрон, зменшується, що, у свою чергу, збільшує потребу в холіні із зовнішніх ресурсів для підтримки адекватного ресинтезу.

Таким зовнішнім джерелом холіну виступає холіну альфосцерат, дія якого полягає саме в забезпеченні клітин мозку додатковим зовнішнім холіном.

Одночасне застосування іпідакрину і холіну альфосцерату є комплементарним для посилення холінергічної нервової передачі в структурах центральної нервової системи і сприяє досягненню кращого терапевтичного ефекту.

Серед наявних на фармацевтичному ринку України лікарських засобів холіну альфосцерату можна відзначити новий препарат Т-холін («Салютаріс»), що випускається у формі розчину для ін'єкцій по 1000 мг в 1 ампулі. Препарат показаний для застосування:

— у гострий період тяжкої ЧМТ із переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура головного мозку);

— при дегенеративно-інволюційних мозкових психоорганічних синдромах або вторинних наслідках цереброваскулярної недостатності, тобто первинних і вторинних порушеннях розумової діяльності в осіб похилого віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, здатності до концентрації;

— при змінах в емоційній сфері й поведінці (емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в літніх людей).

Висновки

1. Клінічні й лабораторні дослідження підтверджують наявність зв'язку між мінно-вибуховими травмами, черепно-мозковими травмами, експериментально отриманими вибуховими ушкодженнями головного мозку мишей і виникненням посттравматичних енцефалопатій у вигляді: дегенеративного ураження ділянок мозку, периваскулярного набряку, який призводить до аксональної дегенерації та уповільнення швидкості проведення збудження, скупчення хроматолітичних і пікнотичних нейронів ділянки гіпокампа та зубчастої звивини, вакуолізації астроцитів, патологічного потовщення базиллярної пластинки, а також появи аномальних епітеліальних клітин з ядрами неправильної форми.

2. Об'єктивно встановлено симптоми короткочасного погіршення пам'яті як у досліджуваних осіб, так і в гризунів (до 1 місяця): у спортсменів відзначали схожі неврологічні відхилення від норми у вигляді: депресій, елементів посттравматичного стресового розладу і суїциду, труднощів з підбором слів, погіршення навчання, зниження психомоторної швидкості, частих інтенсивних головних болів, зниження якості життя й порушення сну.

3. Контрольні групи осіб, які не були піддані впливу травм, що стосувались головного мозку, не мали вищеписаних неврологічних порушень.

4. Крім того, тяжкість травми прямо пропорційно впливає на виникнення кількості порушень у вигляді атрофії кори головного мозку, білої речовини скроневої частки, гіпоталамуса, соскоподібних тіл, розширення шлуночків і витончення мозолистого тіла.

5. Препарати, що покращують нейропластичність — іпідакрин і холіну альфосцерат, можна вважати препаратами вибору для лікування наслідків мінно-вибухової ЧМТ.

6. Одночасне застосування іпідакрину і холіну альфосцерату є комплементарним для посилення холінергічної нервової передачі в структурах центральної нервової системи і сприяє досягненню кращого терапевтичного ефекту.

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

Список літератури

1. Adams JW, Alvarez VE, Mez J, Huber BR, Tripodi Y, Xia W et al. Lewy body pathology and chronic traumatic encephalopathy associated with contact sports. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018;77:757-768.
2. Olsson A, Csajbok L, Ost M, Höglund K, Nylén K, Rosengren L, Nellgård B, Blennow K. Marked increase of beta-amyloid (1–42) and amyloid precursor protein in ventricular cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *J Neurol.* 2004;6:870-876.
3. Bieniek KF, Blessing MM, Heckman MG, Diehl NN, Serie AM, Paolini MA et al. Association between contact sports participation and chronic traumatic encephalopathy: a retrospective cohort study. *Brain Pathol.* 2020;30:63-74.
4. Wolf SJ, Bebara VS, Bonnett CJ, Pons PT, Cantrill SV. Blast injuries. *Lancet.* 2009;374(9687):405-415.
5. Taber KH, Warden DL, Hurley RA. Blast-related traumatic brain injury: what is known? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18:141-145.
6. Tanielian T, Jaycox LH. *Invisible Wounds of War Psychological and Cognitive Injuries, their Consequences, and Services to Assist Recovery.* 2008.
7. Vasterling JJ, Verfaellie M, Sullivan KD. Mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder in returning veterans: perspectives from cognitive neuroscience. *Clin Psychol Rev.* 2009;29:674-684.
8. Hicks RR, Fertig SJ, Desrocher RE, Koroshetz WJ, Pancrazio JJ. Neurological effects of blast injury. *J Trauma.* 2010;68:1257-1263.
9. Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery.* 2005;57:128-134.
10. Vossel K, Ranasinghe KG, Beagle AJ, La A, Pook KA, Castro M et al. Effect of Levetiracetam on Cognition in Patients With Alzheimer Disease With and Without Epileptiform Activity. *JAMA Neurol.* 2021;78(11):1345-1354. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3310.
11. Челябинна М.В., Шарова Е.В., Зайцев О.С. Эффекты унидакрина («нейромидин») в параметрах ЭЭГ при тяжелой травме мозга. *Успехи современного естествознания.* 2008. № 3. С. 2-14.
12. Бурак А.І. Холіну альфосцерат — природна сполука з комплексною нейропротекторною дією. *Здоров'я України.* 2018. 4. 29.

Отримано/Received 08.03.2024

Рецензовано/Revised 19.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.03.2024 ■

Information about authors

A.I. Ivancho, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: official@uzhnu.edu.ua

Mykhaylo M. Oros, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: mihoros@meta.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3223-7195>

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.

A.I. Ivancho, M.M. Oros

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Consequences of mine-explosive injury as a variant of post-traumatic encephalopathy

Abstract. This article deals with the study of the consequences of mine-explosive injuries during military service and as a result of single and multiple craniocerebral injuries in American football players. The research that simulates the impact of an explosive injury on different parts of the brain of laboratory mice was used as a basis, which makes it possible to draw a parallel and substantiate the relationship between the injury and the occurrence of corresponding

complications. The study confirms that even a single exposure to a traumatic blast can cause early chronic traumatic encephalopathy-like neuropathy, slowing of axonal conduction velocity, changes in the hippocampus, microvascular ultrastructural pathology, and degenerative changes in memory.

Keywords: mine-explosive injury; chronic overstrain; chronic traumatic encephalopathy; craniocerebral injury

УДК 616.839-008:615.844

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.3.2024.1070>Стоянов О.М.¹, Вастьянов Р.С.¹, Мірджурраєв Е.М.², Сон А.С.¹, Волохова Г.О.¹, Калашніков В.І.³¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна²Ташкентський інститут удосконалення лікарів, м. Ташкент, Узбекистан³Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Можливості інтраназального лікувального впливу на вегетативну систему в реабілітаційній неврології

Резюме. Вегетативні розлади превалюють при більшості відомих патологічних станів, особливо це стосується травматичних та ішемічних ушкоджень мозку. Застосування фізичних факторів терапії, особливо електровпливу, легко змінює активність вегетативної системи, яка адаптує організм до зовнішніх умов. Особливий інтерес становить інтраназальне введення лікарських засобів, у тому числі нейропептидів, у комбінації з електровпливом, при цьому використовуються ольфактовегетативні шляхи в центральній нервовій системі (ЦНС), низка вісцеральних рефлексів, нейрогуморальні впливи, відомі активуючі моменти гальванізації та інші. Проведені клініко-експериментальні дослідження підтверджують патогенетичні механізми інтраназального використання пептидних сполук та їхньої ефективності. При експериментальній травмі або ішемії мозку в щурів інтраназальне введення нейропептидів нормалізувало біоелектрогенез, рухову, поведінкову й когнітивну активність, неврологічний дефіцит і морфологічні ушкодження. Окремо підтверджено антиоксидантну дію. У роботі наведено низку авторських методик інтраназального електровпливу препаратами для корекції стану вегетативної системи, церебральної гемодинаміки при ураженні ЦНС ішемічного чи травматичного генезу. Описано позитивні ефекти терапії когнітивного дефіциту, судинних, вегетативних розладів. Інтраназальна доставка в ЦНС нейропептидів дозволяє зменшувати медикаментозне навантаження за рахунок зниження їх терапевтичних доз. Отже, описано низку позитивних ефектів наведеної методики, яку необхідно використовувати в реабілітаційній неврології і яка може бути тригером відновлювальних процесів у ЦНС.

Ключові слова: вегетативна система; пептиди; електротерапія; інтраназальне введення ліків; ішемія мозку; черепно-мозкова травма

Вегетативна нервова система (ВНС) — головний регулятор адекватного функціонування організму. Її універсальність у розвитку фізіологічних і патологічних процесів визначається адаптаційно-трофічною роллю, яка ґрунтується на підтримці гомеостазу — основи існування людини [1, 2].

ВНС забезпечує роботу різних органів і систем в ординарних і стресових умовах [3], а також оперативне і стратегічне управління адаптацією в цілісному організмі [4–10].

Дефіцит вегетативної регуляції може призвести до розвитку низки синдромів, пароксизмальних станів,

дисфункції внутрішніх органів, дистрофічних порушень, секреторних, нейроендокринних, нейроімунних розладів тощо [11, 12].

Соціально-психологічні й екологічні проблеми зумовлюють виникнення гострих і хронічних стресових ситуацій, дезадаптаційних синдромів з інвалідизацією та домінуючою участю ВНС. Виснаження адаптаційних резервів спочатку проявляється функціональними, а потім структурними змінами всіх систем. Симптоматика, що виникає при цьому, стосується неврологічних, психіатричних, психологічних і соматичних проблем усього організму.

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Стоянов Олександр Миколайович, доктор медичних наук, професор, кафедра неврології та нейрохірургії, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна; e-mail: anstoyanov@ukr.net; тел.: +380 (97) 521-24-71

For correspondence: Olexander Stoyanov, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine; e-mail: anstoyanov@ukr.net; phone: +380 (97) 521-24-71

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

Практично при всіх патологічних синдромах і захворюваннях вегетативні розлади превалюють або наявні в клінічній картині [5, 9, 10] і є однією з провідних проблем сучасної відновлювальної медицини. Ці обставини пов'язані з тим, що на ВНС можна ефективно впливати з мобілізацією стрес-лімітуючих систем і механізмів саногенезу [13].

У країнах пострадянського простору фізіотерапія — це широка галузь клінічної медицини, що вивчає дію на організм природних і штучних фізичних факторів, які застосовуються для лікування хворих та оздоровлення населення, при цьому є деякі особливості дефініції, завдань і методик [14–16].

Відомо, що застосування фізичних факторів терапії передусім змінює активність вегетативної системи, яка є однією з основних її функцій, що пристосовують організм до зовнішніх умов, які змінюються [1, 17, 18]. Існує достатня кількість досліджень, що вказують на зміну симпатопарасимпатичного балансу при проведенні фізіопроцедур, зокрема електротерапії [17, 18, 20]. Проте простим його зміщенням від симпатикотонії у бік вагального розподілу за принципом гоїдалки не можна пояснити велике різноманіття реакцій ВНС [5, 6, 21–23]. Тим більше що існують думки про зворотні розподіли вегетативного балансу, що залежить від багатьох причин.

Електрофорез посідає проміжне положення між фізіо- і фармакотерапією. При цьому використовують електричний струм для доставки ліків через шкіру/слизові оболонки у внутрішні тканини організму [25, 26].

Основним у дії гальванічного струму вважаємо шкірно-вісцеральний рефлекс [27]. Крім нервово-рефлекторної, виявляється нейрогуморальна дія [28], використовуються так званий ефект малих доз активної (іонна форма) речовини [29], а також формування його депо в місці безпосередньої дії, особливо за неможливості інших шляхів доставки (порушення мікроциркуляції), і низка інших ефектів гальванізації [25–28, 30].

У структурі загальної реакції організму на електро вплив слід враховувати низку комплексних реакцій, що розвиваються послідовно: феномен електротранквілізації [31–33], безпосередню активацію стовбурових утворень зі стимуляцією судинно-рухового центру, вплив на авторегуляцію церебрального кровотоку (особливо на міогенний компонент), поліпшення інтегративної (у тому числі міжпівкульної) діяльності неспецифічних систем мозку, що проявляється редукцією астеничних, психоемоційних нашарувань, когнітивних функцій тощо [35, 36]. Необхідно враховувати симпатичні та/або вагальні ефекти електротерапії, впливи на блукаючий, лицьовий, язикоглотковий, під'язиковий, трійчастий нерви, стимуляцію рухової активності, екстрапірамідних тонічно-моторних функцій [37, 38].

Отже, електротерапія — ефективний вегетотропний лікувальний метод, який протягом кількох десятків років традиційно застосовується нами з лікувальною метою (А.С. СССР № 1804859; Патенти України № 41763; 64088; 28164; 886093; 88709; 89234 та ін.).

Інтраназальне введення лікарських засобів у клініці й експерименті

Слизова оболонка носа є потужною рефлексогенною зоною організму [39]. При впливі на неї насамперед змінюється робота вегетативної, судинної систем. Така взаємодія забезпечується за допомогою так званих ольфакто-вегетативних магістралей, що дозволяють через нюхову рецепцію найкоротшим шляхом впливати на нейрорегуляторний апарат центральної нервової системи (ЦНС) [40]. Існує низка ефектів, заснованих на таких морфофункціональних зв'язках з гіпоталамусом, епіталамусом, гіпокампом, мигдалеподібним тілом, іншими надсегментарними структурами, з можливостями перемикування й отримання інформації від стовбура мозку та інших поперхів нервової системи (назобульбарний, ринокардіальний, ринопресорний та інші феномени) [41, 42]. Таким чином здійснюється оптимальне функціонування організму, його адаптація до змінних умов навколишнього середовища і підтримання гомеостазу. Знання наведених вище особливостей будови і можливостей такого роду рефлекторних взаємодій полегшує формування патогенетично спрямованої терапії значної кількості захворювань нервової системи [40].

Як було зазначено вище, електротерапія є активним методом впливу на ВНС. В її основі, крім рефлекторних впливів, лежать фізико-хімічні, метаболічні й клітинно-тканинні реакції, що на додачу до загального позитивного терапевтичного ефекту сприяє поліпшенню адаптивно-регуляторної функції ВНС [4–8].

Актуальним залишається питання підвищення ефективності терапії, тому протягом останніх років ми активно зайнялися питаннями експериментально-клінічного обґрунтування даної проблеми. Складність ситуації полягає в анатомо-фізіологічній будові мозку й організації ВНС і ЦНС загалом. При будь-якому ураженні клітинно-тканинного субстрату ЦНС необхідною є фармакотерапія, однак у цьому випадку суттєвою перешкодою для безпосереднього впливу будь-якого системно введеного препарату на субстрат-мішень є наявність і функціонування гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Ця обставина визначає мозок як імунонезалежну систему, і ЦНС можна назвати спеціалізованою імунною системою [43]. При цьому імунні й запальні реакції ініціюються в ЦНС або як негайна реакція у відповідь, або як варіант сформованої імунної відповіді уповільненої дії із залученням до неї периферичних нервових тканин.

З усього наведеного впливає найважливіший висновок, який став першопричиною наших експериментально-клінічних досліджень: для підвищення ефективності терапії захворювань нервової системи з порушенням вегетативних функцій слід застосовувати особливі підходи до доставки лікарських препаратів у ЦНС, і вкрай бажано минати ГЕБ. Така методологія може бути досягнута при сумісному застосуванні електротерапії та лікарських засобів, що дозволяє інтенсивніше проникати останнім через низку бар'єрів, використовувати іонну активацію молекул препарату, досягати деяких позитивних альтеруючих (взаємопотенційних) впливів.

Крім цього, стає можливим досягнення несподіваних ефектів [44, 45].

Метод інтраназального (ІН) електрофорезу (ЕФ) повною мірою дозволяє реалізувати вищеописані ефекти ЕФ, а також можливості нюхового аналізатора і його значних рефлексогенних впливів та анатомо-фізіологічних зв'язків із структурами ЦНС, ВНС, а також периферичної нервової системи. На особливу увагу заслуговує передбачувана активація передніх відділів гіпоталамуса [46], волокон трійчастого нерва, ретикулярної формації довгастого мозку (особливо задні відділи носової порожнини), ядер стовбура та інших нервових структур, що знаходяться під контролем ВНС. Показано, що ІН ЕФ сприяє підвищенню ефективності навіть незначних хімічних подразників із проникненням їх у церебральний кровотік в обхід ГЕБ [46–49].

Отже, використовуються анатомо-фізіологічні переваги ІН шляху введення фармакологічних препаратів, найважливішою з яких є можливість фармакотерапії в обхід ГЕБ. При ІН ЕФ можна здійснювати патогенетично орієнтовану терапію вегетативної та судинної патології мозку, коригувати функціональну

лабільність церебральних структур (використовуючи специфічні «входи» гіпоталамуса) ВНС, судинний тонус, величину тиску крові, роботу серця та інші вітальні показники. Подібний варіант терапії дозволяє з мінімальним фармакологічним навантаженням на організм впливати на сегментарні вегетативні утворення (синокаротидний вузол, вагус, допоміжні периферичні вазомоторні апарати тощо), що мають провідне значення в розвитку й клінічному перебігу синокаротидного синдрому, слабкості синусового вузла, вагусних васкулярних і цефалгічних синдромів, вісцеральних автономних нейропатій, більшості клінічних проявів соматичної патології.

Травма та ішемія мозку: подібність патофізіологічних процесів

Наші експериментальні дослідження довели доречність та ефективність ІН застосування нейрометаболических активаторів ендogenous походження при травматичних та ішемічних пошкодженнях мозку (ТПМ) [49–52], їхні патогенетичні (в тому числі молекулярні) механізми є подібними [52, 53], і в них бере активну участь ВНС [54, 55]. Ініціальним альтеруючим проце-

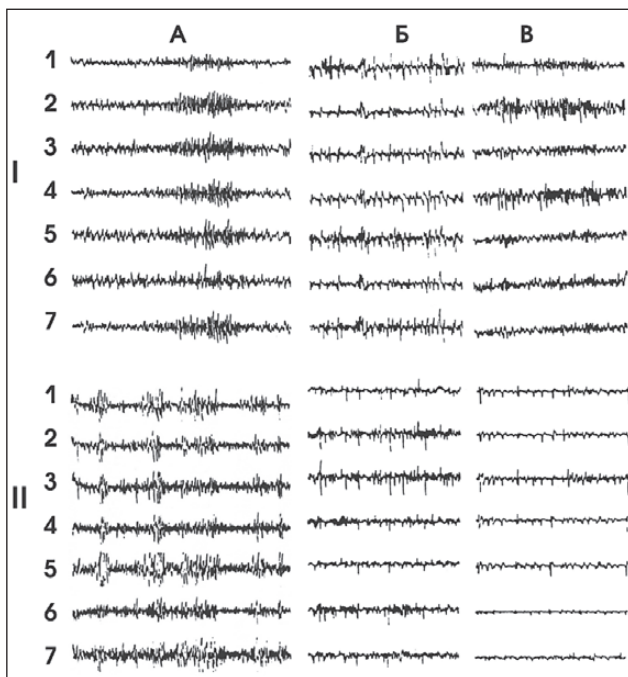


Рисунок 1. Вплив нейропептидного комплексу на біоелектрогенез мозку щурів, які перенесли ЧМТ: I – EEG-зміни у щурів із ЧМТ, яким протягом 14 днів вводили фізіологічний розчин NaCl (0,45 мг внутрішньоочеревинно); II – EEG-зміни у щурів з ЧМТ, яким протягом 14 днів вводили солкосерил (40 мг/кг внутрішньоочеревинно); А, Б, В – реєстрація через 1, 7 і 14 днів відповідно після заподіяння ЧМТ; 1 – вентральний гіпокамп; 2 – верхні горбки чотиригорбкового тіла; 3 – мигдалина; 4 – сенсомоторна кора; 5 – ретикулярна частина чорної речовини; 6 – хвостате ядро; 7 – енторинальна кора. На фрагментах А і Б калібрування 300 мкВ, на фрагменті В – 200 мкВ. Позначка часу на всіх фрагментах – 1 с

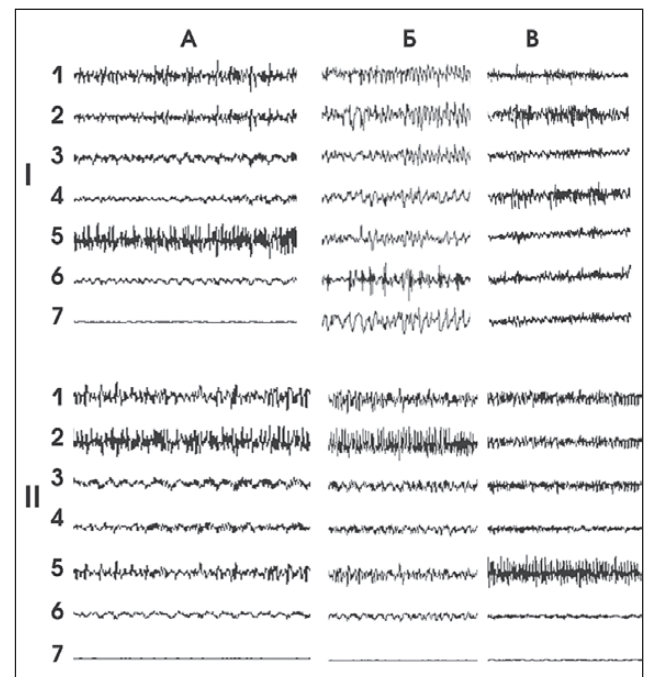


Рисунок 2. Вплив нейропептидного комплексу на біоелектрогенез мозку щурів, які перенесли ЧМТ: I – EEG-зміни у щурів із ЧМТ, яким протягом 14 днів вводили солкосерил (20 мг/кг інтраназально); II – EEG-зміни у щурів із ЧМТ, яким протягом 14 днів вводили солкосерил (10 мг/кг інтраназально); А, Б, В – реєстрація через 1, 7 і 14 днів після заподіяння ЧМТ відповідно; 1 – вентральний гіпокамп; 2 – верхні горбки чотиригорбкового тіла; 3 – мигдалина; 4 – сенсомоторна кора; 5 – ретикулярна частина чорної речовини; 6 – хвостате ядро; 7 – енторинальна кора. На фрагментах А і Б калібрування 300 мкВ, на фрагменті В – 200 мкВ. Позначка часу на всіх фрагментах – 1 с

сом є ішемія, що відбивається на структурі й морфології паренхіми мозку [58]. Патолофізіологічні механізми ТІПМ ініціюються надмірною кількістю збуджувальних амінокислот, що вивільняються і викликають пошкодження нейронів за типом знищення аксонів [56]. При цьому тригерним фактором є активація глутаматних (переважно іонотропних, наприклад NMDA) рецепторів, що підвищують до токсичних рівнів внутрішньоклітинну концентрацію вільного кальцію, азотовмісних компонентів (у тому числі високореактивного оксиду азоту), а також викликають різке посилення утворення активних альтеруючих радикалів із симультанним зниженням вираженості ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантного захисту [57–59], інакше — окиснювальний стрес.

Формується замкнуте патологічне коло, у якому можна чітко простежити каскад взаємопов'язаних патологічних реакцій: пошкодження нейронів сприяє посиленню вироблення збуджувальних нейротрансмітерів, дефіциту макроергічних субстанцій, накопиченню вільного кальцію, оксиду азоту, прозапальних цитокінів та інших субстанцій, що, у свою чергу, запускає підсилення вираженості процесів ліпопероксидації [57]. Активні радикали при цьому дестабілізують роботу клітинних мембран, що тим самим посилює вираженість процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), сприяють надмірному надходженню глутамату, іонів кальцію та інших активних компонентів через мікродефекти всередині клітини, що в сукупності є патогенетичними механізмами апоптозу і некротичної загибелі нейронів.

З активацією ПОЛ і пов'язаним із цим пригніченням вираженості антиоксидантного захисту, як однієї з ланок патогенезу ТІПМ, пов'язані основні напрямки пошуку фармакологічного лікування названих патологічних станів. Дані літератури підтверджують провідну роль інтенсифікації процесів ліпопероксидації в розвитку нейродегенеративних станів [54, 60–62]. Токсичність, індукована гіперактивацією нейромедіаторної системи збудливих амінокислот (ексайтотоксичність), пошкодження клітинних мембран і мітохондрій як основних енергетичних ресурсів, інтенсифікація процесів ПОЛ, гіперсекреція прозапальних цитокінів і факторів росту, запалення, апоптоз часто розглядаються як потенційні мішені для розробки схем терапевтичного впливу, що, втім, не викликає суттєвого прориву в лікуванні ТІПМ [56].

З огляду на різноманітність патобіохімічних, патоморфологічних та інших механізмів логічно припустити, що дія на них може додатково впливати на виживання нейронів у цих умовах. Відома активна участь ВНС в ініціації, супроводі й розвитку ТІПМ, що проявляється клінічно вегетативними дисфункціями різних поверхів ВНС, так само як у гострому і хронічному періодах ТІПМ. У деяких випадках порушення функціонування ВНС переважає або є єдиним симптомом комплексом як прояв вегетативної дисфункції. Такі порушення разом зі структурними змінами мозку

проявляються у вигляді дезорганізації біоелектричної активності глибоких неспецифічних структур мозку. В експериментальних умовах на моделі механічної закритої черепно-мозкової травми (ЧМТ) показані виражені ЕЕГ-зміни в лімбічних структурах, вентральному гіпокампі, мигдалині, ретикулярній частині чорної субстанції, хвостатому ядрі [60]. Проведена пептидергічна вегетотропна терапія тварин, які перенесли експериментальну травму мозку, вказувала на суттєве ($P < 0,05$) зниження потужності генерації біоелектричних потенціалів, особливо вентральним гіпокампом і структурами лімбічної системи. Патерн ЕЕГ через 14 днів після травми з уведенням нейропептидів не відрізнявся від фонові активності щурів у контролі (рис. 1, 2). При експериментальному вивченні локомоції тварин з ТІПМ у тесті «відкрите поле» виявлено значне пригнічення рухової активності, що розвинулося, імовірно, унаслідок змін корково-підкіркових взаємодій при формуванні складних рухових команд. При цьому залучалися фронтальна кора, хвостате ядро, чорна субстанція, вентральний гіпокамп та інші безпосередньо пов'язані з вегетативною регуляцією структури мозку [50].

Пептидергічні засоби сприяли відновленню детермінованої фронтальною корою, лімбічною системою і наведеними вище підкірковими утвореннями ЦНС адекватної поведінки тварин, перемиканню на формування нових програм поведінки (когнітивні функції) при подачі зовнішніх подразнень після пошкодження [49].

Деякі макро- та мікроскопічні патоморфологічні зміни, виявлені при травмі ЦНС у тварин, вказують на наростання дисгемічних і гідропічних функціональних, а згодом і дистрофічних порушень у нейронах і судинах мозку. Причому діапедезні екстравазати ангіоневротичного характеру виявлено далеко від вогнища безпосереднього ушкодження мозку. Відбувалося прогресування реактивних і репаративних процесів на тлі регресу набряку мозку. Зареєстровано сприятливі патоморфологічні зміни в ділянках кори мозку й гіпокампа.

Судинні дисгемії у вентральному й дорзальному гіпокампі викликали структурні зміни (гіперхромія цитоплазми) відростків нейронів. Поряд із цим виявлялися нейрони з ознаками дистрофії та хроматолізом різного ступеня вираженості. Наявність неповного мікронекрозу, мабуть, багато в чому зумовлює нейровегетативний дефіцит у віддаленому періоді ушкодження мозку.

Використання в терапії нейропептидних комплексів ендогенного походження дозволяло протягом двох тижнів після травми зменшити набряк паренхіми, периваскулярних просторів та оболонки мозку, явища дистонії в судинах. При цьому більш тривалий час зберігалися венозні повнокров'я і регіонарна гіперемія капілярної мережі переважно в гіпоталамо-гіпофізарних відділах мозку, що вказувало на морфофункціональні й судинні зміни, що тривають, із залученням надсегментарних відділів ВНС (рис. 3–6) [50].

Антиоксидантні властивості пептидних комплексів

У процесі вивчення структурно-метаболічних змін нервової системи було досліджено особливості ліпопероксидації та активності антирадикальних факторів як односпрямованих патофізіологічних механізмів ушкодження мозку при ТІПМ. На підставі описаних вище феноменів [63] отримані експериментальні дані, які логічно вбудовуються в загальне розуміння патофізіологічних механізмів пошкодження клітинних мембран в умовах ТІПМ [63], а також відповідають результатам, що вказують на посилення процесів ПОЛ і зниження активності антирадикального захисту при неврологічних захворюваннях [64]. Це є причиною розвитку каскадних патобіологічних змін (тканинних, судинних тощо). Встановлено, що використання пептидергічних засобів здатне запобігти ішемічній загибелі нейронів,

знизити вираженість процесів ліпопероксидації та посилити активність ферментативної ланки антиоксидантного захисту (нормалізація концентрації малонового діальдегіду, дієнових кон'югат, а також активності каталази, супероксиддисмутази й глутатіонпероксидази) [60, 63, 65].

Підтверджено антиоксидантні ефекти, прискорення репаративних і регенеративних процесів шляхом проліферації та міграції клітин безпосередньо у вогнище ураження.

Зафіксовано полегшення утилізації кисню і стимуляцію транспорту глюкози клітинами в умовах гіпоксії та виснаження метаболических ресурсів, що багато в чому пояснює ефективність нейропептидного комплексу в корекції основних патогенетичних ланок вегетативно-судинних дисгемій мозку [6, 40, 47, 49].

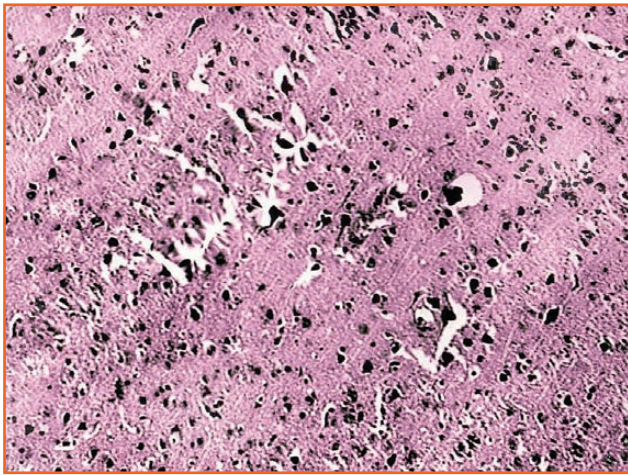


Рисунок 3. Інтерстиціальний набряк речовини мозку щура № 2 через 7 днів після ЧМТ. Забарвлення гематоксилін-еозином, × 100



Рисунок 4. Гідропічна дистрофія нейронів у вентральному гіпокампі в щура № 3 (ЧМТ + солкосерил, 7 введень через 7 днів після ЧМТ). Забарвлення гематоксилін-еозином, × 100

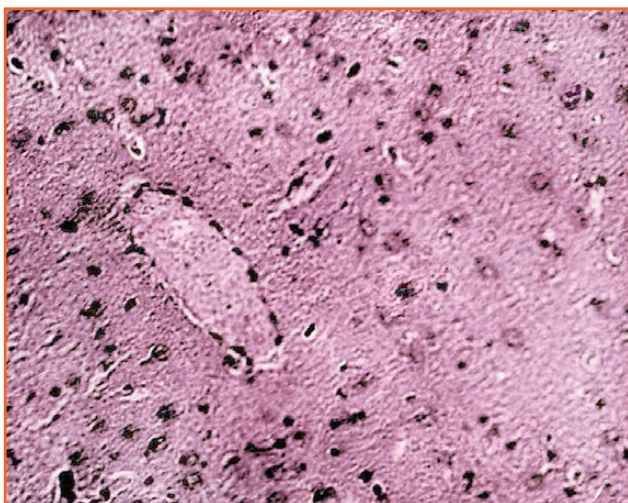


Рисунок 5. Венозне повнокров'я судин гіпоталамуса через 14 днів після ЧМТ у щура № 2. Забарвлення гематоксилін-еозином, × 100

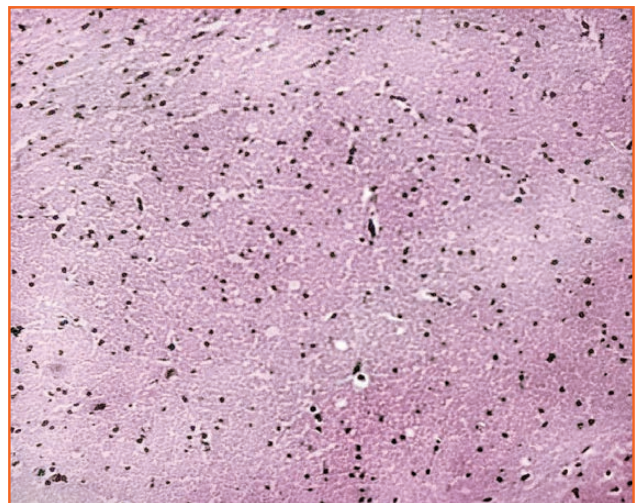


Рисунок 6. Ділянка облітерації внутрішньошлуночкових просторів мозку щура № 1 (ЧМТ + солкосерил, 14 введень). Забарвлення гематоксилін-еозином, × 100

Ефективність інтраназального введення лікарських засобів при ТІПМ

На підставі вищевикладених ефектів пептидних комплексів на моделях ТІПМ нами експериментально протестовані різні шляхи їх введення і дозування [68]. Були вивчені внутрішньоочеревинний та інші шляхи введення ліків з урахуванням патофізіологічних механізмів такого роду пошкодження мозку. Досліджували й оцінювали ступінь вираженості агресивно-оборонної поведінки в контексті адаптації організму в екстремальних умовах.

Проведено стереотаксичну імплантацію електродів у вентральний гіпокамп, мигдалину, хвостате ядро, ретикулярну частину чорної субстанції, верхні горбки чотиригорбкового тіла, різні відділи мозкової кори [49, 50].

Для з'ясування патогенетичних механізмів моторних і когнітивних порушень при ішемії мозку вивчали особливості формування умовного рефлексу в шурів з використанням радіального лабіринту (навчання), збереження сформованого умовного рефлексу (пам'ять), опір згасанню останнього [64, 66, 67].

При ішемії мозку було виявлено значні порушення процесів навчання та пам'яті, які виявлялися погіршенням формування умовних рефлексів, утрудненням зберігання енграми, сформованої в результаті попереднього навчання, прискоренням згасання умовного рефлексу активного уникнення. Показані позитивні мнестичні ефекти нейропептидних фрагментів є експериментальним обґрунтуванням доцільності їх включення до комплексної терапії судинних і вегетативних дисгемій. При ІН введенні солкосерилу вираженість агресивно-оборонної поведінки шурів вже на 7-му добу з моменту пошкодження мозку була нижчою ($P < 0,001$) порівняно з аналогічними показниками в шурів, яким препарат не вводили. При ІН введенні препарату коригуючий вплив і його ефективність суттєво перевищили таку при внутрішньовенному введенні рівнозначної його кількості (по 20 мг/кг; $P < 0,05$) [52, 68]. Аналогічні результати ІН введення препаратів було отримано іншими дослідниками при патології нервової системи [35, 52, 68].

Отримано подібні результати ЕЕГ-картини головного мозку в травмованих шурів при ІН (20 мг/кг) і внутрішньоочеревинному (40 мг/кг) введенні препарату [68]. Під впливом ІН шляху введення лікарської речовини нормалізація біоелектричної активності мозку після перенесеної травми настає вже на 7-му добу. Ефективним виявився ІН спосіб введення нейропептидного комплексу в дозі, меншій у два рази. При цьому слід враховувати, що мінімізується фактор стресу порівняно із системним введенням препарату, що важливо за наявності вегетативних і психовегетативних дисфункцій, які супроводжують патологічний процес [65].

Використання ІН введення лікарських засобів дозволяє використовувати так званий ефект малих доз (стимулююче дозування) олігопептидів у терапії хронічної ішемії мозку [35]. При цьому в усіх спостереженнях відзначено поліпшення стану хворих. Найбільш вира-

жені сприятливі зміни об'єктивного дослідження відбулися в показниках вищої нервової діяльності, зокрема пам'яті ($P < 0,01$), явищ інтерференційного гальмування ($P < 0,02$), короточасної пам'яті, продуктивності запам'ятовування ($P < 0,05$). Нормалізувалися автономні характеристики — зменшення вираженості симпатичної реактивності й надмірне забезпечення різних видів діяльності, а також тенденція до зниження рівня тривожності [38].

Нами з успіхом використовуються способи лікування нейровегетативних дисфункцій при пошкодженні всіх відділів нервової системи (патенти України № 28164 і № 88797) [48, 68, 69, 71]. Розроблений електрофармакологічний лікувальний комплекс безпосередньо впливає на центральні вегетативні утворення, регулює рівень глюкози крові, секреторно-моторну функцію шлунково-кишкового тракту, нормалізує стан адренергічної системи й реологічні властивості крові [49, 68]. ІН гальванізація, на додачу до зазначених вище ефектів, поліпшувала мікроциркуляцію, трофічні й регенераторні механізми, усувала нейровегетативний біль, коригувала стан симпатоадреналової системи, холінергічну нейротрансмісію, активність нейроендокрино-імунної регулюючої системи [68].

Отже, при ТІПМ необхідно враховувати анатомо-фізіологічні можливості ольфакторного апарату, а також різноманітні патофізіологічні механізми черепно-мозкової травми і/або ішемії мозку, особливо з вегетативним супроводом. У цих умовах патогенетично виправданими є позитивні терапевтичні ефекти ІН введення олігопептидів за допомогою ЕФ, що, у свою чергу, нормалізує функціональний стан церебральних і сегментарно-периферичних вегетативних структур і всього організму в цілому.

Спосіб лікування широко використовується нами в комплексній терапії вегетативних розладів різних рівнів організації ВНС, при хронічній ішемії мозку, церебральній ангіодистонії, вазомоторних дисфункціях слизової оболонки носа, вісцеральних порушеннях вегетативного регулювання.

Висновки

1. Отримані дані підтверджують низку положень ранніх клініко-експериментальних досліджень про механізми дії, патогенетичну ефективність використання нейропептидів.

2. Дія низькомолекулярних речовин пептидної природи в експерименті знижувала потужність генерації біоелектричних потенціалів ЕЕГ тварин, у тому числі у вегетативних утвореннях — глибоких структурах (вентральний гіпокамп і лімбічна система мозку). Патерн ЕЕГ через 14 днів після пошкодження мозку не відрізнявся від фонові активності шурів у контрольних спостереженнях.

3. Пептидергічні засоби як активатори клітинного метаболізму позитивно впливали на рухову активність тварин, поведінкові, когнітивні функції починаючи з 10-го дня після пошкодження, що підтверджувалось нормалізацією горизонтальної та вертикальної актив-

ності. Ці показники можна сприймати як адаптацію до стресу.

4. Використання нейропептидних комплексів сприяло якісній і кількісній нормалізації морфологічної структури стовбура і середнього мозку тварин після ішемічного чи травматичного ушкодження.

5. Одним з механізмів реалізації нейропротективного ефекту пептидергічних препаратів є їхня антиоксидантна дія з нормалізацією концентрації малонового діальдегіду і дієнових кон'югат; активності каталази, супероксиддисмутази й глутатіонпероксидази.

6. Інтраназальне використання пептидергічних засобів дозволяє використовувати ефект малих доз як стимулюючу дію на вегетативну систему і ЦНС, що зменшує медикаментозне навантаження й побічні ефекти.

7. Ольфакто-вегетативні магістралі прискорюють пряму доставку пептидергічних компонентів безпосередньо в гіпоталамус із подальшою взаємодією, за допомогою його зв'язків, з іншими відділами ЦНС і поверхнями ВНС, що скорочує час до настання позитивних ефектів, у тому числі відновлення вегетативного гомеостазу.

8. Інтраназальна гальванізація посилює низку позитивних ефектів медикаментозного впливу, будучи тригером відновлювальних процесів на різних рівнях організації ВНС з електротранквілізуючою дією.

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

Список літератури

1. Daniela M., Catalina L., Ilie O., Paula M., Daniela-Andrei I., Ioana B. Evaluation of exercise on the autonomic nervous system with emphasis on anti-inflammatory and antioxidant effects. *Antioxidants*. 2022;11(2):350. <https://doi.org/10.3390/antiox11020350>.
2. Bich L., Bechtel W. Organization needs organization: Understanding integrated control in living organisms. *Studies in History and Philosophy of Science*. 2022;93:96-106. <https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2022.03.005>.
3. LeBouf T., Yacker Z., Whited L. Physiology of the autonomic nervous system. [Updated May 1, 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; 2024 January-Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/books/NBK538516/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc.
4. Bich L. Autonomous Systems and the Place of Biology Among Sciences. *Perspectives for an Epistemology of Complex Systems. Multiplicity and Interdisciplinarity* (edited by G. Minati). New York: Springer, 2021. P. 41-57; 10.1007/978-3-030-71877-0_4.
5. Зинченко Е.К. Адаптационный резерв организма больных с вегетативными нарушениями в структуре посттравматического и хронического воспалительного поражения центральной нервной системы на фоне снижения системного артериального давления (Аналитический обзор литературы. Часть 2). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2015. 3 (73). 23-26.
6. Meunier D., Lambiotte R. and Bullmore E.T. Modular and hierarchically modular organization of brain networks. *Front. Neurology*. 2010;4:200. doi: 10.3389/fnins.2010.00200.

7. Мащенко С.С., Стоянов О.М., Калашиков В.И., Вастьянов Р.С., Андреева Т.О., Олейник С.М. Вегетативная и цереброваскулярная регуляция при вестибулярных дисфункциях ишемического происхождения. *Український вісник психоневрології*. 2022. 12. 30.4(113). 12-17. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is4-2022-2>.

8. Салдан Х.Н., Загуровский В.М. Роль стрессорной реакции в клинической картине неотложных состояний. *Медицина невідкладних станів*. 2013. 2 (49). 34-37.

9. Синдром вегетативної дисфункції як основа розвитку гіпертонічної хвороби та її значення у медико-соціальних експертів учасників ліквідації після аварій на ЧАЕС у відпускну листі в аварійний період. *Вісник проблем біології та медицини*. 2018. 1 (2) (144). 237-241.

10. Мироненко Т.В., Лошак А.М., Диденко Л.В. Синдром вегетативної дисфункції в клінічній картині можливого інфаркту. *Практична ангіологія*. 2012. 1-2 (50-51). 38-44.

11. Licht C.M., de Geus E.J., Penninx B.W. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):2484-93. doi: 10.1210/jc.2012-3104.

12. Sanchez-Manso J.K., Gujarati R., Varacallo M. Autonomic dysfunction. [Updated August 4, 2023]. In: StatPearls [Internet] Publishing; 2024 January — Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/books/NBK430888/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc.

13. Попович І.Л. Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуся. Київ: Комп'ютерпрес, 2011. 300 с.

14. Фізіотерапія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. В.Д. Сиволап, В.Х. Каленський; ЗДМУ. Запоріжжя: ЗДМУ, 2014. 196 с.

15. Пономаренко Г.Н. Лікувальна фізкультура: перспективи системного розвитку. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2017. 94. 6. 59-64.

16. Фасахова С.М., Горошко В.І. Сучасні напрямки фізіотерапевтичного лікування. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. 3(21). 48-54.

17. Abuin-Porras V., Clemente-Suárez V.J., Jaén-Crespo G., Navarro-Flores E., Pareja-Galeano H., Romero-Morales C. Effect of Physiotherapy Treatment in the Autonomic Activation and Pain Perception in Male Patients with Non-Specific Subacute Low Back Pain. *J Clin Med*. 2021 Apr 20;10(8):1793. doi: 10.3390/jcm10081793.

18. Tracey L.M., Ioannou L., Baker C.S., Gibson S.J., Georgiou-Karistianis N., Giummarra M.J. Meta-analytic evidence of reduced heart rate variability in chronic pain associated with parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain*. 2016;157:7-29. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000360.

19. Jin H.-K., Hwang T.-Y., Cho S.-H. The effect of electrical stimulation on blood flow speed and vessel size. *Open Med*. 2017;12:5-11. doi: 10.1515/med-2017-0002.

20. Giersberger W., Benziger U., Lingg G., Lothaler H., Endler P.-C. Heart rate variability and the effect of craniosacral therapy on the regulation of the autonomic nervous system in individuals with subjective discomfort: a pilot study. *J. Integr. Honey*. 2014;12:156-161. doi: 10.1016/S2095-4964(14)60021-2.

21. Sanchez-Conde P., Beltran-Velasco A.I., Clemente-Suarez V.J. A study of the psychological profile of autonomic reactions

- of nursing students during their first hospital stay. *Physiol. Behavior*. 2019;207:99-103. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.05.008.
22. Beltran-Velasco A.I., Ruisoto-Palomera P., Bellido-Esteban A., Garcia-Mateos M., Clemente-Suarez V.J. Analysis of the psychophysiological situation for stress in students of higher educational institutions, giving an assessment of clinical practice. *J. Med. Syst*. 2019;43:68. doi: 10.1007/s10916-019-1187-7.
23. Espejo-Antúnez L., Fernández-Morales C., Hernández-Sánchez S., Cardero-Durán M.L.A., Toledo-Marhuenda J.V., Albornoz-Cabello M. The Impact on the Stress-Associated Autonomic Response of Physiotherapy Students Receiving Interferential Current in an Electrophoresis Training Session. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 16;19(20):13348. doi: 10.3390/ijerph192013348.
24. Фізіологія серцево-судинної системи: навчальний посібник для інтернів, лікарів. Л.Є. Весніна, В.М. Соколенко, І.В. Міщенко. Полтава: ФПО Мацкевич, 2015. 102 с.
25. Лікувальне застосування електричного струму, електричного та магнітного полів, електромагнітного випромінювання: навчальний посібник. Уклад. О.О. Черепок, Н.Г. Волох. ЗДМУ, 2016. 140 с.
26. Протоцак В.В., Шестаєв А.Ю., Андрєєв Є.А., Їгловицьков Н.Ю., Чибиров К.Х., Кукушкін А.В. та ін. Електрофорез оксидбутиніну в лікуванні гіперактивного сечового міхура з ідіопатичною детрузорною гіперактивністю. Учені записки СПБХМУ ім. Ю.П. Павлова. 2011. 18 (1). 53-56.
27. Остафійчук Д.І., Динис О.І. Гальванізація та ліквідація електрофорез в медичній практиці. *Мат-ли III наук.-практ. інтернет-конф. «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині»*. Чернівці, 21 червня 2023 року. 43-50.
28. Стрильчук Л. Комплексне застосування електрофорезу й німесулідвмісних гелей при захворюваннях опорно-двигального апарату. *Медична газета «Здоров'я України»*. 2017, березень. 6 (403).
29. Курако Ю.Л., Герцев Н.Ф., Стоянов А.Н., Герцев В.Н. Предварительные данные об опыте применения малых доз солкосерил в лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Лікарська справа*. 2004. 1. 79-80.
30. Исмаил А. Физиотерапия в комплексной реабилитации больных с цереброваскулярной патологией. *Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту: наукове видання*. Харків: ХДАДМ, 2014. 02. 8-12.
31. Волошина О.Б. Принципи сполученого застосування фармакологічних препаратів і лікувальних фізичних чинників. *Вестн. физиотер. курортол.* 2002. 1. 82-87.
32. Фізична терапія та курортологія: навчальний посібник. Укладачі: Д.І. Даць, С.М. Канигіна, О.О. Черепок, Н.Г. Волох. *Запоріжжя: ЗДМУ*, 2023. 161 с.
33. Воропаєв Д.С., Єжова О.О. Основи фізичної реабілітації (загальна характеристика засобів фізичної реабілітації). *Навчальний посібник*. Суми: СДУ, 2019. 72 с.
34. Орешковський В.В. Физические методы в комплексном лечении больных церебральной венозной дистонией. *Вестн. физиотер. курортол.* 1997. 1. 56-60.
35. Пенионжкєвич Д.Ю. Новый метод восстановительного лечения нарушений церебрального метаболизма электрофорезом мексидолом. *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 2006. 1. 56-65.
36. Волохова Г.А., Стоянов А.Н. Антиоксидантные эффекты солкосерил при экспериментальной ЧМТ. *Міжнародний неврол. журн.* 2008. 56-69.
37. Патент 88797 S2 UKRAINA, МПК (2009) А 61N 1/30, N 31/4353. Спосіб лікування вегетативних дисфункцій при неврологічних ускладненнях цукрового діабету. Стоянов О.М., Сон А.С. Заявник Одес. держ. мед. ун-т. № а200708740. *Бюл. № 22, 25.11.2009*. 3 с.
38. Стоянов А.Н., Перстнев А.І., Лебідь О.П., Порокопенко О.Б. Вісцеральні автономні невропатії. У зб.: *Проблемні питання ендокринології у віковому аспекті*. *Мат-ли наук.-практ. конф.* Київ, 2009. 107-108.
39. Поляева М.Ю., Кунельская Н.Л., Герасименко М.Ю., Царпкин Г.Ю. Применение эндоназального электрофореза при внутриносных хирургических вмешательствах. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2012. 4. 26-29.
40. Стоянов А.Н. Особенности развития обонятельного анализатора с позиций эволюционной вегетологии. *Интегративная антропология*. 2008. 29-33.
41. Стоянов А.Н. Морфофункциональная организация церебральных сенсорно-вегетативных магистралей и возможности регуляции сосудистых дисгемий. *Запорозжск. мед. журн.* 2006. 1. 5. 117-119.
42. Стоянов А.Н. Оптико-вегетативная система и квантовая медицина. XXVI Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Ялта, 2006. 127-130.
43. Кащенко О.А., Денисенко О.В., Онуфрієнко О.В., Шандра О.А. Роль нейроімунних механізмів і запалення в патогенезі епілепсії. *Досягнення біології та медицини*. 2016. 2(28). 67-73.
44. Мироненко Т.В. Применение фармакофизиотерапии в лечении больных неврастенией. *Укр. вісн. психоневрол.* 1998. 6. 3. 42-44.
45. Мудрова О.А. Вегетомодулирующий эффект эндоназального седуксен-электрофореза. *Сб. трудов неврологической клиники ВМА. СПб.*, 1997. 181.
46. Стоянов А.Н. Особенности развития обонятельного анализатора с позиций эволюционной вегетологии. *Интегративная антропология*. 2008. 1. 29-33.
47. Пат. 88797 С2 Україна, МПК (2009) А 61N 1/30, N 31/4353. Спосіб лікування вегетативних дисфункцій при неврологічних ускладненнях цукрового діабету. [Стоянов О.М., Сон А.С., Волохова Г.О., Прокопенко О.Б.]; заявник Одес. держ. мед. ун-т. № а200708740; *Бюл. № 22, 25.11.2009*. 3 с.
48. Пат. 28164 А Україна, МПК (2006) А 61N 1/18, N 1/20. Спосіб лікування вегетативних дисфункцій при неврологічних ускладненнях цукрового діабету. [Стоянов О.М., Сон А.С., Волохова Г.О., Прокопенко О.Б.]; заявник Одес. держ. мед. ун-т. № и200708740; *Бюл. № 9, 26.11.2007*. 3 с.
49. Волохова Г.А., Стоянов А.Н. Влияние солкосерил на вызванные черепно-мозговой травмой электрографические изменения и поведение крыс. *Международ. неврол. журн.* 2008. 2. 51-57.
50. Волохова Г.А., Стоянов А.Н. Влияние солкосерил на моторную активность крыс при ишемическом инсульте. *Актуальні проблеми транспортн. мед.* 2008. 6. 111-114.
51. Волохова Г.А., Стоянов А.Н. Оптимизация комплексного лечения травматического повреждения мозга в эксперименте. *Международ. неврол. журн.* 2008. 4. 49-55.
52. Волохова Г.О., Стоянов О.М. Дослідження впливу різних доз та введень солкосерилу на його активність у щурів із ЧМТ. *Международ. неврол. журн.* 2008. 2. 47-56.
53. Волохова Г.А., Стоянов А.Н. Антиоксидантные эффекты солкосерил при экспериментальной ЧМТ. *Международ. неврол. журн.* 2008. 2. 56-69.

54. Chen S.-D., Yang D.-I., Lin T.-K., Shaw F.-Z., Liou C.-W., Chuang Y.-C. Roles of Oxidative Stress, Apoptosis, PGC-1 α and Mitochondrial Biogenesis in Cerebral Ischemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011;12(10):7199-7215. <https://doi.org/10.3390/ijms12107199>.
55. Ma M.A., Morrison E.H. Neuroanatomy, suprachiasmatic nucleus. [Updated July 24, 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; 2024 Jan Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/books/NBK546664/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=ru&x_tr_hl=ru&x_tr_pto=sc.
56. Yates D. Discontinuation of low-dose acetylsalicylic acid therapy increases the risk of stroke. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:126. <https://doi.org/10.1038/nrneurol>.
57. Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С., Колесник Е.А., Мащенко С.С., Антоненко С.А. Экспериментальное обоснование и дозозависимые эффекты терапии мексикором ишемического поражения мозга у крыс. *Український вісник психоневрології*. 2019. 27. 4(101). 25-31.
58. Ельський В.Н., Зяблицев С.В. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме. *Донецк: Новый мир*, 2008. 240 с.
59. Mathias C.J., Bannister R. *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. 4 Edition. Oxford: Oxford University Press, 2002. 342 p.
60. Волохова Г.А., Стоянов А.Н. Солкосерил-индуцированная нормализация патоморфологических нарушений структур мозга при ЧМТ в условиях эксперимента. *Международ. неврол. журн*. 2008. 3. 49-54.
61. Stoyanov A., Vastyanov R., Mashchenko S., Antonenko S., Skorobreha V. Opportunities for modeling brain ischemia in small animals. *International Neurological Journal*. 2021;6. 108:30-36. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.6.108.2019.180532>.
62. Cháfer-Pericás C. Lipid Peroxidation in Neurodegeneration. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Mar 19;10(3):484. doi: 10.3390/antiox10030484.
63. Волохова Г.А., Стоянов А.Н., Дрибина С.И., Вастьянов Р.С. Интенсификация процессов липопероксидации и угнетение активности антирадикальных механизмов как однопольные патофизиологические механизмы повреждения мозга при ЧМТ и инсульте. *Укр. неврол. журн*. 2010. 1. 112-119.
64. Douglas A. Drossman, Ian Tuck. Clinical diagnostic criteria of the Rome Foundation for Gut-Brain Disorders. *Gastroenterology*. 2022 March;162,3:675-679. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.019>.
65. Сон А.С., Стоянов О.М., Волохова Г.О. Дослідження впливу різних доз та шляху введення солкосерилу на його активність у щурів із черепно-мозковою травмою. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2008. 9. 3. 400-403.
66. Стоянов А.Н. Эволюция обонятельного анализатора как основы вегетативного функционирования. *Международ. неврол. журн*. 2008. 3. 49-54.
67. Доценко В.В. Зоопсихологія: Харків, 2019. 240 с.
68. Стоянов А.Н., Волохова Г.А., Вастьянов Р.С. Возможности интраназального введения лекарственных средств при патологии ЦНС. *Вестник физиотер. курортол*. 2009. 2. 37-39.
69. Орлова А.Ю., Суковатых Б.С., Артюшкова Е.Б., Гордов М.Ю. Влияние актовегина и солкосерилу на микроциркуляцию при критической ишемии нижних конечностей в эксперименте. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017. 23. 1. 29-35.
70. Крыжановский Г.Н., Кучеряну В.Г., Годлевский Л.С., Мазарати А.М. Влияние внутриназального введения субстанции Р при паркинсонизме. *Бюлл. эксперим биол. мед*. 1992. 113. 1. 16-19.
71. Стоянов О.М., Волохова Г.О. Лікування вегетативних дисфункцій при неврологічних ускладненнях цукрового діабету. *Карпатські читання. Мат-ли Першої наук.-практ. школи неврологів. Ужгород*, 2007. 19-20.

Отримано/Received 07.03.2024

Рецензовано/Revised 18.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.03.2024

Information about authors

Olexander Stoyanov, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: anstoyanov@ukr.net; phone: +380 (97) 521-24-71; <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>

Rooslan Vastyanov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathological Physiology named after V.V. Podvysotskyi, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: ruslan.vastyanov@onmedu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8585-2517>

Elbek M. Mirdzhuraev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department Neurorehabilitation Tashkent Institute of Advanced Medical, Tashkent, Uzbekistan, e-mail: emmsr@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2111-4388>

Anatoliy Son, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: neuroson@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3239-7992>

Galina Volokhova, PhD, Associate Professor, Department of Physiology and Biophysics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: halyna.volokhova@onmedu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7854-2668>

Valeriy Kalashnikov, PhD, Associate Professor, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dr.valkalash@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7012-1698>

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

O.M. Stoyanov¹, R.S. Vastyanov¹, E.M. Mirdzhuraev², A.S. Son¹, G.O. Volokhova¹, V.I. Kalashnikov³

¹Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

²Tashkent Institute of Advanced Medical Education, Tashkent, Uzbekistan

³Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Effects of intranasal drug delivery on the autonomic system in rehabilitation neurology

Abstract. Autonomic disorders predominate or are present in most patients with pathological conditions, especially traumatic and ischemic brain injuries. The use of physical factors of therapy,

especially electric influence, easily changes the activity of the autonomic system, which adapts the body to external conditions. Of particular interest is the intranasal drug delivery, including neuro-

peptides, in combination with electric influence while using olfactory autonomic pathways in the central nervous system, a number of visceral reflexes, neurohumoral effects, active moments of galvanization and others. The conducted clinical and experimental studies confirm the pathogenetic mechanisms of intranasal use of peptide compounds and their effectiveness. In experimental brain trauma or ischemia in rats, intranasal administration of neuropeptides normalized bioelectrogenesis, behavioral, and cognitive activity, neurological deficit, and morphological damage. The antioxidant effect was separately confirmed. The work presents several authors' techniques for intranasal electric influence with drugs for correcting

the state of the autonomic system, cerebral hemodynamics in case of ischemic or traumatic damage to the central nervous system. The positive effects of therapy for cognitive deficits, vascular and autonomic disorders are described. Intranasal delivery of neuropeptides to the central nervous system makes it possible to decrease a medication load by reducing their therapeutic doses. Thus, a number of positive effects of the presented technique are described, which should be used in rehabilitation neurology and can be a "trigger" of neurological processes in the central nervous system.

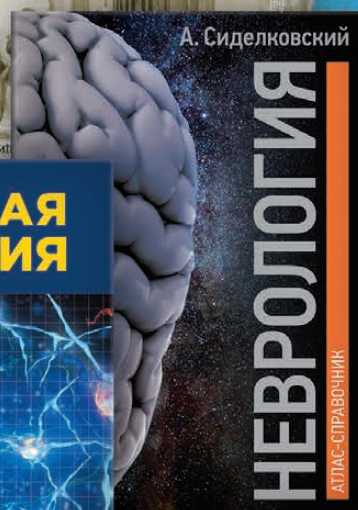
Keywords: autonomic system; peptides; electrotherapy; intranasal drug delivery; cerebral ischemia; traumatic brain injury



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054 від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55