



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 20, № 4, 2024

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

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, № 4, 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, № 4, 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. 11,16.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2024-inj-146.

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, № 4, 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 DrugPromotion Department:

v_iliyna@ukr.net

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

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

In Ukrainian and English

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 11,16.
Circulation 7 000. Order 2024-inj-146.

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

ВЕРТИГОХЕЕЛЬ

Лікарські засоби

Дія

- Психотонізуюча
- Метаболічна (на центральну нервову систему)
- Судинорозширювальна

Показання

У комплексному лікуванні запаморочень неврогенного, судинного та травматичного походження, особливо при:

- інсульті
- струсі головного мозку
- дисциркуляторній енцефалопатії
- артеріальній гіпертензії
- атеросклерозі судин головного мозку
- хворобі Мен'єра

При запамороченнях, що виникають при подорожуванні (літаком, кораблем, автомобілем)



Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарські засоби та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

ВЕРТИГОХЕЕЛЬ, краплі оральні. Р.П. UA/5303/02/01 від 13.05.2017. Склад. Діючі речовини: Ambra grisea D6 - 10 г, Anamirta cocculus D4 - 70 г, Conium maculatum D3 - 10 г, Petroleum rectificatum D8 - 10 г; допоміжні речовини: етанол 96%, вода очищена. Препарат містить 35 % об. етанолу 96%. 1 мл препарату містить 21 краплю. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Побічні реакції. В осіб з індивідуальною непереносимістю можливі реакції гіперчутливості.

ВЕРТИГОХЕЕЛЬ, розчин для ін'єкцій. Р.П. UA/5303/01/01 від 28.04.2017. Склад. Діючі речовини: Ambra grisea D5 - 1,1 мг; Anamirta cocculus D3 - 7,7 мг; Conium maculatum D2 - 1,1 мг; Petroleum rectificatum D7 - 1,1 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Побічні реакції. В осіб з індивідуальною непереносимістю можливі реакції гіперчутливості.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмБХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина).
Макет затверджено замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 02.07.2024 р.

Зміст

Contents

Огляд

Review

Прийма М.Ю., Студеняк Т.О.

Типовий перебіг гіпокампального склерозу:
огляд літератури 8, 22

M.Yu. Pryima, T.O. Studeniak

Typical course of hippocampal sclerosis.
Literature review 8, 22

Купко Н.

Можливості подолання стресу,
спричиненого війною: проблеми та шляхи
їх вирішення 17

N. Kupko

Possibilities of overcoming stress
caused by war: problems
and ways to solve them 17

Рощин О.А.

Вага на вагах користі та шкоди
психотропної терапії 33

O.A. Roschyn

Weighing the benefits and harms
of psychotropic therapy 33

*Нестеренко В.Г., Шевченко О.С., Зеленська К.О.,
Григоров М.М.*

Клініко-епідеміологічні характеристики
інвалідизуючих неврологічних захворювань
(літературний огляд) 36

*V.G. Nesterenko, A.S. Shevchenko, K.O. Zelenska,
M.M. Hryhorov*

Clinical and epidemiological characteristics
of disabling neurological diseases
(literature review) 36

Чистик Т.

Хронічний стрес в умовах війни
та репродуктивне здоров'я жінки:
можливості нейрогормональної корекції
при синдромі гіперандрогенії 45

T. Chistyuk

Chronic stress in war conditions
and women's reproductive health: options
of neurohormonal correction
in hyperandrogenism syndrome 45

Оригінальні дослідження

Original Researches

Волошин-Гапонов І.К., Черненко І.І., Волошина Н.П.

Особливості структурних
та функціональних змін органів черевної
порожнини при хворобі Вільсона 49

I.K. Voloshyn-Haponov, I.I. Chernenko, N.P. Voloshyna

Structural and functional changes in organs
of the abdominal cavity in patients
with Wilson's disease 49

*Онопрієнко О.П., Тріщинська М.А.,
Цуй Цзінь Шень (Cui Jingsheng),
Цуй Юнь Кай (Cui Yun Kai)*

Госпітальна оцінка тютюнокуріння
як одного із факторів ризику інсульту серед
стаціонарних хворих за даними 15-річного
дослідження (огляд літератури та власні
дослідження) 55

*O.P. Onopriyenko, M.A. Trishchynska,
Cui Jingsheng,
Cui Yun Kai*

Hospital assessment of smoking as one
of the risk factors for stroke among
hospitalized patients according to 15-year
follow-up data (literature review
and own observations) 55

ЦИКЛОКС®

Есциталопраму оксалат

*Розфарбує життя!**



- Циклокс® за складом відповідає оригінальному препарату^{1,2}
- Циклокс® біоеквівалентний оригінальному есциталопраму, згідно з подвійним перехресним рандомізованим дослідженням³

ЦИКЛОКС® (СІКЛОХ®). РП UA/19243/01/01, UA/19243/01/02. **Склад.** Діюча речовина: есциталопраму оксалат; 1 таблетка містить есциталопраму оксалату у перерахуванні на есциталопраму 10 мг або 20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Код АТХ N06A B10. **Показання.** Великі депресивні епізоди. Панічний розлад з або без агорафобії. Соціальний тривожний розлад (соціальні фобії). Обсесивно-компульсивний розлад. Генералізовані тривожні розлади. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до есциталопраму або до будь-якого іншого компонента препарату. Супутнє лікування неселективними незворотними інгібіторами моноаміноксидази (інгібіторами MAO). Комбінація есциталопраму зі зворотними інгібіторами MAO-A (наприклад, із моклобемідом) або зворотним неселективним інгібітором MAO лінезолідом через ризик початку серотонінового синдрому. Синдром подовженого інтервалу QT (вроджений або набутий). Одночасне застосування лікарських засобів, що збільшують інтервал QT. **Побічні реакції.** Побічні реакції найчастіше спостерігаються протягом першого або другого тижня лікування та зазвичай їх частота й інтенсивність поступово зменшуються при подальшому лікуванні. Найчастіші: нудота, зниження або посилення апетиту, діарея, запор, блювання, сухість у роті, тривога, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо, аноргазмія у жінок, безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦИКЛОКС®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, РП UA/19243/01/02.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦИПРАЛЕКС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, РП UA/8760/01/01.

3. Звіт про клінічні дослідження Циклокс® BE/20/072 - Data on file (інформація за запитом).



Виробник: Кусум Хелтхкер Пвт Лтд.
Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «Гледфарм ЛТД».
Тел.: (044) 495-82-88,
www.kusum.ua

*Під фразою «Розфарбує життя» мається на увазі зменшення клінічних проявів депресивного та тривожного розладів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

<i>Матяш М.М., Галанта Ю.А.</i> Медико-психологічні складові постковідного синдрому: порушення когнітивної та емоційної сфери людини.....65	<i>M.M. Matiash, Yu.A. Galanta</i> The medical and psychological components of post-COVID syndrome: disorders of the cognitive and emotional sphere of a person65
<i>Бурчинський С.Г.</i> Препарати — регулятори енергетичного обміну в ангіоневрологічній практиці.....73	<i>S.H. Burchynskyi</i> Drugs regulating energy exchange in angioneurological practice 73
<i>Нехлопочин О.С., Никифорова А.М., Вербов В.В., Йовенко Т.А., Чешук Є.В.</i> Вплив анатомічного рівня ушкодження спинного мозку на ступінь вираженості неврологічних порушень при хребетно-спинномозковій травмі79	<i>O.S. Nekhlopchyn, A.N. Nikiforova, V.V. Verbov, T.A. Yovenko, Ie.V. Cheshuk</i> Influence of the anatomical level of spinal cord injury on the severity of neurological impairments in spinal cord trauma..... 79
<i>Богдан І.С., Богдан А.І., Плахтир З.О.</i> Лікування різних типів постампутаційного болю в резидуальній кінцівці в умовах повномасштабної війни88	<i>I.S. Bohdan, A.I. Bohdan, Z.O. Plakhtyr</i> Management of different types of postamputation residual limb pain amid full scale war..... 88
<i>Самойлова Г.П., Марковська О.В., Товажнянська О.Л., Мирошніченко М.С., Бібіченко В.О., Сакал Г.О.</i> Звіт про випадок геморагічного інсульту на тлі фібриляції передсердь у поєднанні з гіпертонічною хворобою.....92	<i>H.P. Samoilova, O.V. Markovska, O.L. Tovazhnyanska, M.S. Myroshnychenko, V.O. Bibichenko, H.O. Sakal</i> A case report of a hemorrhagic stroke with atrial fibrillation in combination with hypertension92

UDC 616.8:616.831-005.1:61.08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.4.2024.1078>M. Yu. Pryima^{1,2}, T. O. Studeniak^{1,2}¹Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine²Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine

Typical course of hippocampal sclerosis. Literature review

Abstract. *The article reviews the problem of hippocampal sclerosis as the main cause of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. Clinical manifestations, diagnostic criteria, recommended methods of examination and treatment of hippocampal sclerosis are given. The effectiveness of surgical and medical treatments was analyzed. The relevance of this article is due to a general increase in the detection of this disease, primarily owing the improvement of neuroimaging methods. Given that this disease is relatively rare, and that surgical treatment is often delayed for many years, a review of this topic is useful for early diagnosis and improved treatment outcomes. Modern literary sources on hippocampal sclerosis were studied. The studied material is summarized and presented in the form of a literature review in this article. A search for literary sources was carried out in two main scientific databases: Scopus and PubMed. The review included original articles, research, and official guidelines from medical associations.*

Keywords: *epilepsy; hippocampal sclerosis; pharmacoresistant epilepsy; temporal lobe epilepsy; review*

Introduction

Hippocampal sclerosis (HS) is a pathology that is often resistant to anticonvulsant therapy in cases of focal epilepsy, in particular, in mesial temporal lobe epilepsy with HS. This disease is characterised by various electroclinical and pathological features. Despite pharmacoresistance, there is a large proportion of patients in whom surgical treatment can help control seizures, although not always successfully (up to 40 % of patients experience early or late surgical failure). However, awareness of the semiology and timely use of advanced diagnostic methods leads to a better understanding of the disease and timely treatment.

Definition and epidemiology

The terms “Ammon’s horn sclerosis”, “hippocampal sclerosis”, and “mesial temporal sclerosis” are often used interchangeably, as they all refer to similar processes characterised by a reduction in volume and compaction of the hippocampal structure. HS causes selective neuronal loss

accompanied by astroglial proliferation, involving certain areas of the hippocampus to varying degrees; the following areas are distinguished in the structure of the hippocampus (cornu Ammonis): CA1, CA2, CA3, CA4, dentate gyrus and subiculum (Fig. 1).

It is well known that the most susceptible sectors for sclerosis are CA1, CA3 and CA4, while dentate gyrus granule cells, CA2 sector and subiculum are the most resistant [1–4].

The amygdala, corpus callosum, and parahippocampal gyrus can also be affected, making the term “mesial temporal sclerosis” a more appropriate description than “hippocampal sclerosis”. Such volume reduction is often detected on magnetic resonance imaging (MRI), which is an indicator of the corresponding histopathological process [2, 4–8].

HS is recognised as the most common pathological substrate of mesial temporal lobe epilepsy and is found in 60–70 % of patients who have been operated for drug-resistant seizures. Other structural abnormalities, such as hamartomas, glial tumours, vascular and congenital mal-

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

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

Для кореспонденції: Прийма Мар'яна Юрївна, аспірант, асистент, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії, медичний факультет, Ужгородський національний університет, площа Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: marypryima15@gmail.com; тел.: +380 (98) 702-29-04; лікар-невролог, Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88018, Україна

For correspondence: Mariana Yu. Pryima, PhD Student, Assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Narodna square, 3, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: marypryima15@gmail.com; phone: +380 (98) 702-29-04; Neurologist, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Kapushanska st., 24, Uzhhorod, Transcarpathian Region, 88018, Ukraine

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

formations, and gliotic lesions due to trauma or infection, can also trigger the development of temporal lobe epilepsy [9–11].

Numerous studies have reached a consensus on the classification of HD. The classification allowed us to identify three types of hippocampal sclerosis: ILAE type 1, characterised by significant neuronal cell loss and gliosis predominantly in CA1 and CA4; ILAE type 2, characterised by predominant neuronal cell loss and gliosis in CA1; and ILAE type 3, characterised by predominant neuronal cell loss and gliosis in CA4 (Table 1).

Approximately 1 % of the population suffers from epilepsy. Epilepsies can be classified as generalised or localised (focal). Temporal lobe epilepsy is the most common form of focal epilepsy in adults, and HS is the most common histopathology found in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy [11–16]. However, the prevalence of HS or temporal lobe epilepsy in the general population remains a mystery, as most studies are mainly based on reports and outcomes after surgical interventions. Nevertheless, HS plays a major role in the occurrence of focal seizures in adults, which are usually resistant to antiepileptic drugs (AEDs). It should be noted, however, that some patients with MRI evidence of HS do not have seizures resistant to therapy [17, 18].

The link between epileptic seizures and HS has been studied for over 150 years. Autopsy and neuroimaging studies have shown that patients with HS often have bilateral asymmetric hippocampal lesions. In addition, HS can be both a cause and a consequence of epileptic seizures, a debate that remains controversial to this day. Despite these differences, the clinical manifestations of temporal lobe epilepsy depend on a critical combination of different morphological changes. There is also evidence that even in experimentally induced cases of typical HS, seizures may not occur. These findings, along with some others, suggest that HS and epileptic seizures are symptoms of a more complex common pathological process underlying the disease [10, 19–22].

Pathogenesis

The mechanisms underlying the development of HS remain largely unclear. Most likely, HS has different causes in different people and may be the result of a complex interaction of genetic and external factors. The role of the initial trauma in the origin of HS has been widely studied. This hypothesis postulates that HS may be the result of vari-

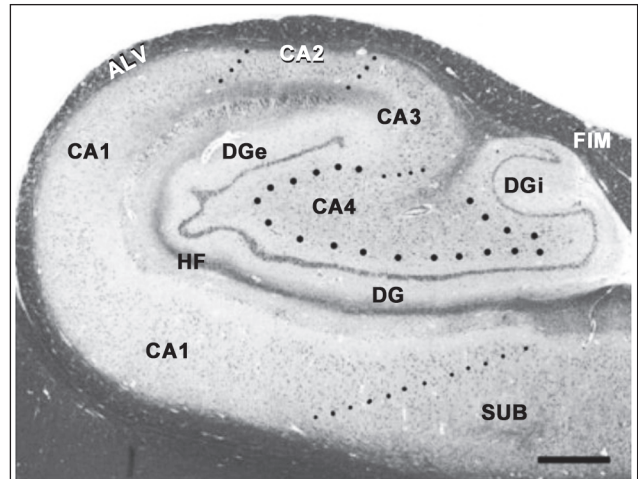


Figure 1. Microscopic anatomy of the human hippocampus [12]

Notes: cresyl violet and luxol violet staining of post-mortem human hippocampus, illustrating the use of the International League Against Epilepsy (ILAE) classification terminology: SUB — subiculum; CA1–CA4 — sectors of the Ammon’s horn; DG — dentate gyrus with outer (DGe) and inner (DGi) edges; HF — hippocampal fissure remnant; ALV — alveolus; FIM — fimbriae. Dotted lines indicate the anatomical boundaries between the CA sectors. Scale bar = 1,000 μ m.

ous factors, including a history of obstructed labour, head trauma, and prolonged febrile seizures in early childhood [3, 4, 23–25].

In the early 1950s, Penfield proposed that HS is caused by transtentorial insertion of the mesial temporal lobe at birth. This can lead to an ischaemic lesion called “incisural sclerosis”, which can potentially lead to epilepsy over time [26]. In addition to a history of difficult childbirth, Meyer and Falconer identified other predisposing factors for HS, such as head trauma and, in particular, prolonged febrile seizures in early childhood — now called the Meyer hypothesis [27]. However, population-based studies have not demonstrated a significant association between early febrile seizures and later reliable development of temporal lobe epilepsy [28]. The interpretation of these results continues to be the subject of debate. It is possible to assume that early febrile seizures damage the hippocampus and thus cause HS. On the other hand, a child may have prolonged febrile seizures precisely because the hippocampus was previously damaged due to prenatal or perinatal trauma or genetic predisposition

Table 1. ILAE classification of hippocampal sclerosis (consensus) [12]

Class	Pathological pattern (neuronal loss and gliosis)			
	HS ILAE type 1	HS ILAE type 2 (CA1 prevails)	HS ILAE type 3 (CA4 prevails)	No HS Only gliosis
CA1	2	1–2	0–1	0
CA2	0–2	0–1	0–1	0
CA3	0–2	0–1	0–1	0
CA4	2	0–1	1–2	0
Dentate gyrus	0–2	0–1	0–2	0–1

[25]. One theory suggests that an increase in the frequency of epileptic seizures may exacerbate the course of hippocampal sclerosis, while another suggests that the severity of HS may cause more intense seizures. Despite the fact that retrospective analyses reveal a link between seizure frequency and HS severity, they do not allow us to unequivocally determine what is the cause and the effect of these phenomena.

New research indicates that prolonged and focal febrile seizures can lead to acute hippocampal damage that progresses to atrophy, and that in some children complex febrile seizures may begin in the temporal lobes. Although retrospective studies have shown a high prevalence of complex febrile seizures among patients with mesial temporal sclerosis, it remains unclear whether complex febrile seizures are a clinical manifestation, a causative factor, or both [25]. Chemical and anatomical studies have shown that sensitive areas of the hippocampus are rich in kainate (endophallus and CA3) and NMDA receptors (CA1) [2]. When activated, NMDA receptors and a subclass of kainate receptors contribute to a significant influx of Ca^{2+} into post-synaptic neurons. If these neurons are not protected from Ca^{2+} during prolonged seizures, they can suffer irreversible damage and die. In the human hippocampus, the primary cells of the vulnerable sector, namely the endophallus and CA3 and CA1, contain virtually no Ca^{2+} -binding proteins (calbindin or parvalbumin), while relatively resistant structures, such as dentate granule cells and sector CA2, are rich in calbindin [2, 3]. Thus, the destruction of neurons in sensitive hippocampal areas characteristic of hippocampal sclerosis may be a consequence of two of their chemical and anatomical features: a) the high content of glutamate receptors that promote Ca^{2+} entry into the neuron during an attack, and b) their insufficient protection against Ca^{2+} overload due to the almost complete absence of Ca^{2+} -binding proteins. A similar pattern of hippocampal vulnerability to seizures, probably caused by the same pathogenetic mechanism, is also observed in some experimental models of epilepsy [2].

However, this pathogenetic mechanism does not explain the common unilateral nature of hippocampal sclerosis. Both prolonged febrile seizures (often unilaterally dominant) and their consequences may be due to preexisting hippocampal damage.

Genetic predisposition seems to be the main causative factor in patients with HS and previous long-standing febrile seizures. Febrile seizures (simple, complex) should be considered as signs of an abnormal brain process that is most likely regulated developmentally, as febrile seizures in HS often stop when the child reaches 5–6 years of age. However, it is worth considering the feasibility of further long-term follow-up to better understand possible negative consequences and associated risks that may occur over time [29].

A study was conducted on the effect of prolonged febrile seizures on gene expression in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, where 515 genes with altered expression were identified, which emphasises the significant impact of febrile seizures on gene activity. Five genes were identified (SNAP25, SLC32A1, SYN1, GRIN1, GRIA1) that were most significantly expressed in mesial temporal

lobe epilepsy with hippocampal sclerosis with prolonged febrile seizures [30].

According to experimental and clinical studies, innate immunity is important in the development and progression of temporal lobe epilepsy. Inflammatory processes, detected through the activation of chemokine genes during epilepsy, can directly or indirectly affect nerve excitability. For example, activation of chemokines after viral infection, encephalitis, febrile seizures, trauma, tumours, or other events may be a key mechanism for the development of temporal lobe epilepsy after an initial injury. There is evidence of the role of complement activation and other inflammatory mechanisms in the formation of epileptic states, both in research models and in real clinical situations.

The notion that hippocampal sclerosis can be both a cause and a consequence of epileptic seizures [27] is supported by more recent studies [25]. Surgical findings and subsequent histopathological studies have expanded the concept of primary injury to include any significant medical event that may damage the brain prior to seizures, such as trauma, hypoxia, and intracranial infection [25]. These studies support the idea that hippocampal sclerosis is likely an acquired pathology, with the greatest neuronal loss occurring at the time of the initial injury, but frequent, ongoing seizures contributing to additional progressive hippocampal damage [21, 25].

Recent histopathological studies focusing on hippocampal development have led to two intriguing discoveries in HS samples from temporal lobe epilepsy patients undergoing surgery: 1) the persistence of Cajal-Retzius cells, indicative of early damage and altered conduction pathways, and 2) increased neurogenesis along with abnormal dentate granule cell layer structure, observed in young patients with early hippocampal seizures. These findings point to defects in the development of the hippocampus (inherited or acquired), which, in combination with subsequent life events (such as trauma, infection, febrile seizures), can lead to the development of recurrent seizures.

The presence of neuronal loss, aberrant axons and synaptic reorganisation seem to be associated with HS in humans. Descriptive studies show synaptic reorganisation of mossy fibre systems (axons of dentate granule neurons). The sprouting of mossy fibres involves the formation of new, aberrant synaptic contacts on the proximal dendrites of hippocampal dentate granule neurons. This abnormal pattern may be associated with epileptogenesis due to changes in excitatory and inhibitory processes. Numerous laboratory studies have provided important data for understanding the epileptogenesis of HS. These studies suggest that the affected hippocampus is significantly different from the “normal” hippocampus, demonstrating structural changes, alterations in neurotransmitters and receptors, modification of ion and water channels, changes in mitochondrial and glial function, and signs of inflammation [2, 31].

Consistent data from large series of surgical patients have confirmed the association between epilepsy severity and HS.

The presence of MS detected by MRI often correlates with unsuccessful medical treatment of seizures [17]. However, as discussed earlier, MRI abnormalities found in pa-

tients with successful treatment or seizure remission demonstrate that mesial temporal sclerosis is not exclusively found in medically uncontrolled seizures. In addition, some MRI findings confirm the existence of mesial temporal sclerosis that develops in adulthood, which is not always associated with poor seizure control [21, 22, 30].

Studies have shown that the development of neural damage and dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis gradually increases, but the exact causes, timing and pathways of these changes remain uncertain. The influence of seizure frequency, the ratio of genetic factors, primary brain damage, patient age and environmental conditions are key elements that contribute to the progression of damage, making it difficult to understand the mechanisms of HS.

In addition, the mechanisms responsible for the onset or progression of epilepsy are different from those that cause acute epileptic seizures. Another complicating issue is that seizure-related damage can manifest itself in different ways and does not always represent neuronal loss or atrophy. For

example, many patients with HS with treatment-resistant seizures experience progressive memory loss, depression and signs of cognitive impairment, as well as a gradual increase in bilateral epileptiform discharges [2, 3, 24]. These data indicate that focal epileptic discharges can cause dysfunction of neurons distant from the seizure focus.

Epilepsy and hippocampal sclerosis

Risk factors for HS

As mentioned earlier, family history is one of the risk factors, along with prolonged febrile seizures and other brain damage in early childhood. However, these factors have been mainly documented in surgical series [10] and have not been conclusively confirmed in population-based studies.

Clinical manifestations and semiology

Temporal lobe epilepsy with HS is traditionally characterised by a latency period between the initial damaging incident and the onset of seizures, although the primary damage is often subtle and undetectable. Seizures may initially



Figure 2. Typical semiology of a temporal lobe seizure in a patient with right-sided hippocampal sclerosis:
A – onset of motor manifestations with ipsilateral automatism in the right hand. Mild ipsilateral rotation of the head to the right; **B** – complication of automatism, development of typical “masturbatory” automatism; **C** – automatism in the right hand is joined by contralateral dystonia in the left hand; **D** – the end of the seizure with the development of ambulatory automatism (the patient’s attempts to escape)

respond well to treatment before becoming drug-resistant. Nevertheless, not all patients with temporal lobe epilepsy and HS develop refractory seizures, and people without a typical history are not uncommon, especially in familial cases [9].

The first typical seizures usually occur in late childhood or early adolescence. The first seizure event may be a generalised seizure or a focal seizure with impaired consciousness. Focal seizures are often preceded by an aura, which usually includes a “rising sensation” in the epigastrium associated with emotional distress, such as fear. Other mental (e.g., déjà vu) and autonomic symptoms (e.g., flushing, pallor, tachycardia) are also observed, and some patients may experience olfactory or gustatory sensations (it should be noted that gustatory and olfactory aura is more common in insular epilepsy than in temporal lobe epilepsy). Auras often occur alone (previously referred to as simple partial seizures), as well as in combination with focal seizures with impaired consciousness [3].

Focal seizures usually begin with fixed gaze and oral automatisms, such as lip smacking or chewing, which may be accompanied by impaired consciousness. Gesticulations and repetitive movements (automatisms) are also typical and may occur in the ictal or postictal period. Dystonic conditions of one limb are usually opposite to the side of the seizure. Hand automatisms are frequent and mostly correspond to the side

of hippocampal sclerosis, especially when accompanied by dystonia on the opposite side. Verbal automatisms can be observed in seizures in the non-dominant hemisphere. Postictal disorientation is temporary, and speech impairment is possible in seizures in the linguistically dominant hemisphere. Postictal nasal wiping is often performed with the hand on the side of the seizure onset. Patients are usually unable to recall the ictal period, although they can partially respond to stimuli during this time. The aura, however, remains in the memory. Often, after the seizure, ambulatory automatism occurs — the patient tries to go somewhere, looks for something, runs away (Fig. 2).

The attacks usually last between one and two minutes and are relatively constant and stereotypical in a given patient. Patients may have episodic auras many years before they have their first focal seizure with impaired awareness. Triggering factors include stress, lack of sleep, and hormonal changes associated with the menstrual cycle in women. Secondary generalisation, as well as status epilepticus, are rare but can occur [6].

There are no clear features that distinguish focal seizures in temporal lobe epilepsy with HS from focal seizures generated in the anterior temporal lobe. The classic presentation, as described above, may be similar to ictal symptoms reported by patients with mesial temporal lesions other than HS or without any detectable MRI abnormalities. Thus, an

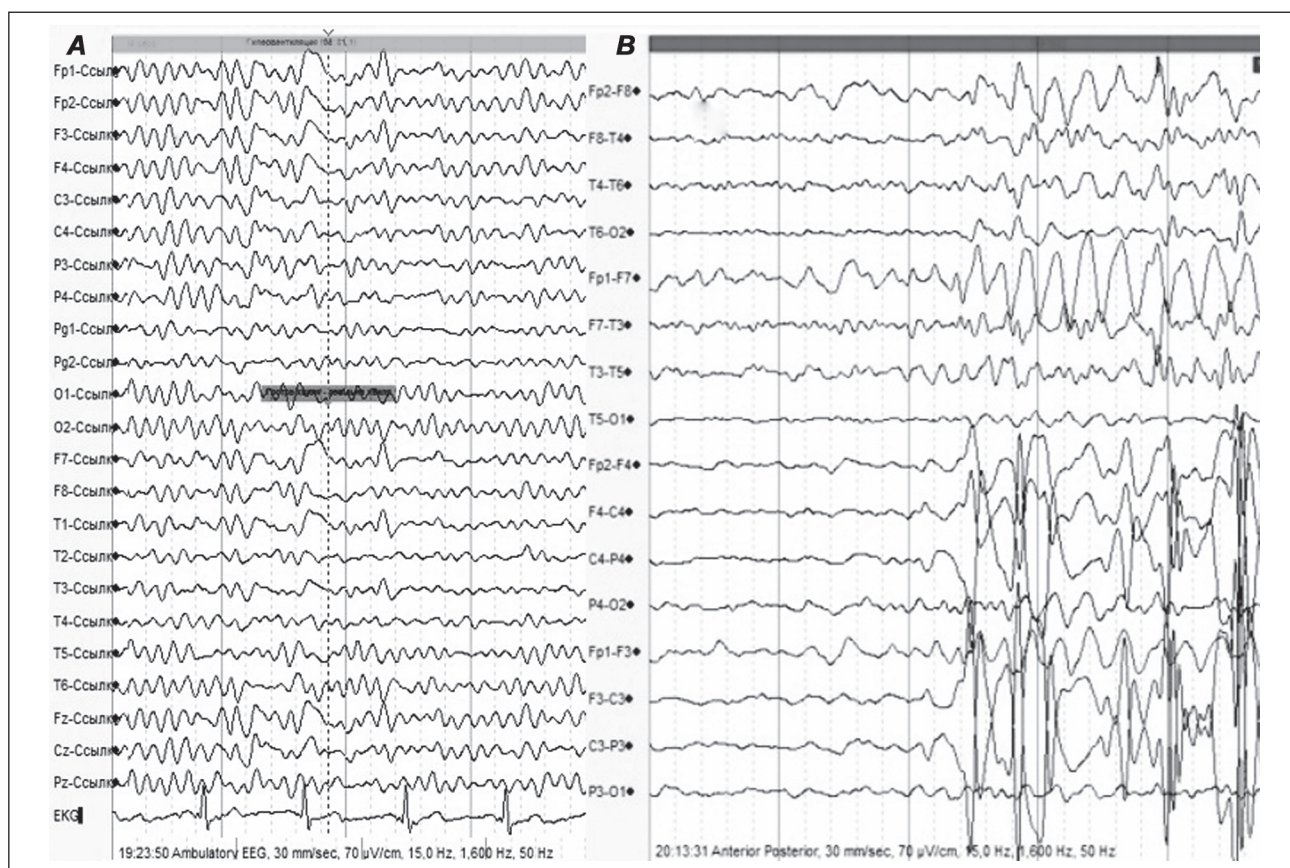


Figure 3. Typical EEG changes in HS: A — acute wave-slow wave complexes over the anterior temporal leads of the left hemisphere (electrodes T1 and T3, monopolar installation, use of an additional T2 sensor); B — rhythmic theta and delta activity over the anterior parts of the left hemisphere of the brain at the beginning of the attack (maximally expressed under electrode F7)

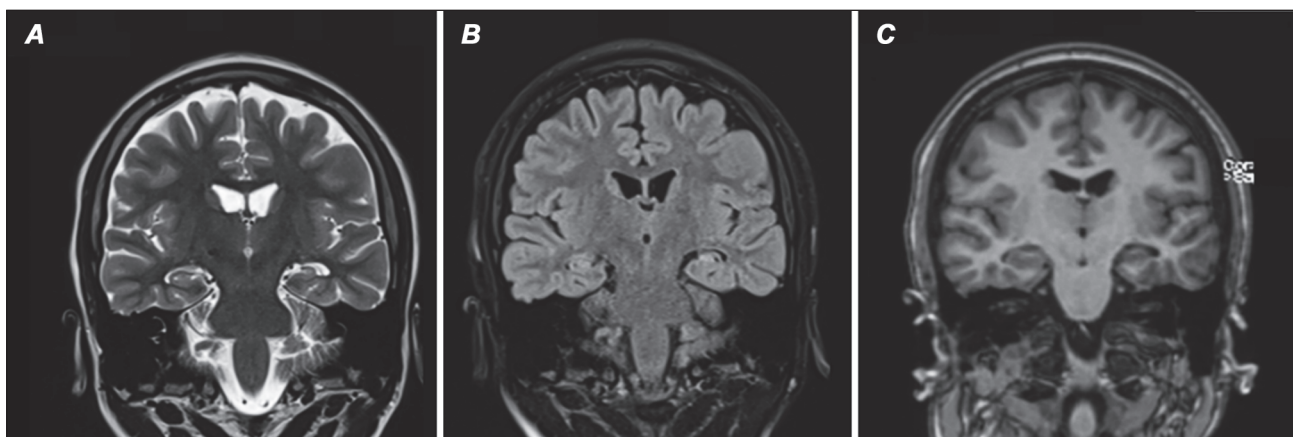


Figure 4. Typical changes on MRI of the brain in a patient with left-sided hippocampal sclerosis. Reduced size of the left hippocampus and increased signal intensity from it: A — in T2 mode; B — in FLAIR mode; C — in T1 mode

accurate diagnosis is based on a combination of clinical signs and diagnostic findings [5].

Seizures that begin with primary visual, auditory, or focal somatosensory auras, focal or violent motor behaviour, and the presence of extratemporal electroencephalography (EEG) spikes do not meet the clinical criteria for temporal lobe epilepsy with HS [5, 6].

Diagnostic criteria and additional examinations

The diagnosis of temporal lobe epilepsy with HS requires a combination of signs and symptoms, among which the most important is the presence of a characteristic seizure semiology [14–16]. The diagnosis of hippocampal sclerosis requires concordance of MRI, EEG, video EEG, and neuropsychological testing, and for research purposes, positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography SPECT (Fig. 3).

The neurological examination is usually normal, except for isolated cases of facial asymmetry or memory deficits, which can differ significantly depending on whether the dominant hemisphere is affected or not [33].

The interictal EEG usually shows unilateral or bilateral independent mesial temporal discharges, which are best visualised with basal leads, such as sphenoidal and inferior temporal electrodes. Temporal intermittent rhythmic delta activity has been found to be of localising importance for the epileptogenic zone in mesial temporal lobe epilepsy, which distinguishes it from intermittent rhythmic delta activity in other brain regions [5].

Seizure EEG recordings usually demonstrate a characteristic pattern of regular, well-lateralised rhythmic activity (most commonly theta) in the anterior temporal and inferior temporal regions. This pattern occurs before the first clinical manifestations or within the first 30 seconds of the seizure, with or without contralateral spread [9].

In some cases, when the side of the mesial temporal seizure onset cannot be determined or superficial cortical foci are suspected, long-term monitoring with intracranial electrodes is recommended. This is often achieved through the insertion of deep electrodes, although in some cases subdural tapes, meshes or oval electrodes may be used.

Currently, there are no biochemical markers that would allow the diagnosis of HS. Despite the active study of immunological factors of temporal lobe epilepsy, no specific immunological tests for the detection of HS have been developed yet.

High-resolution MRI proves to be a reliable non-invasive tool for the diagnosis of HS, especially when using coronal slices oriented perpendicular to the hippocampal axis. Thin slices (up to 3 mm) improve visualisation of hippocampal anatomy. T1-weighted inversion-recovery images are important for analysing the size, shape and structure of the hippocampus, while T2-weighted or FLAIR images help assess signal intensity.

The characteristic MRI features of HS include atrophy of one hippocampus with increased signal on T2-weighted images and FLAIR sequences, along with a normal appearance of the opposite hippocampus. Alterations in the amygdala, temporal neocortex, white matter, fornix, insula, thalamus, or basal frontal cortex may be detected, as well as enlargement of the temporal horns of the lateral ventricles (Fig. 4).

Studies have shown that MRI analysis performed by a neuroradiologist with experience in diagnosing epileptogenic brain lesions has a higher sensitivity than analysis by a general radiologist, probably due to the radiologist's inability to assess changes in signal or hippocampal T2 architecture [10].

Proton magnetic resonance imaging (1H-MRI) has revealed decreased N-acetyl aspartate indicative of neural dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis, including those whose conventional MRI showed no abnormalities. This decrease in N-acetyl aspartate, which is reflected in both single- and multi-voxel analyses, correlates with EEG abnormalities and cell loss, offering a more sensitive diagnostic method than standard MRI. Fluorodeoxyglucose PET scans often reveal hypometabolism in the damaged temporal region, highlighting its value in identifying target areas for surgical intervention. However, the use of PET and SPECT scanning is limited due to high costs and logistical difficulties, although SPECT may be useful

for identifying epileptogenic foci in the early postictal period in patients with temporal lobe epilepsy.

Neuropsychological testing reveals that memory impairment in patients with hippocampal sclerosis correlates with the hemisphere involved, with verbal memory being affected in the left hippocampus and visuospatial memory in the right. Cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy is often associated with neurodegenerative processes, in particular with HS. Various aspects of the course of cognitive impairment in HS are considered, including the relationship between seizure frequency, hippocampal atrophy, and the potential role of tau pathologies. The mechanisms underlying cognitive impairment are not fully understood, despite studies of clinical factors such as seizure frequency and cellular mechanisms of excitotoxicity. Early onset of seizures leads to poor verbal memory development and impedes cognitive potential.

Principles of treatment

The management of HS in patients with epilepsy is based on therapeutic principles and may include medical and surgical intervention. Patients with hippocampal sclerosis have a variety of clinical responses to treatment with anticonvulsants. This variability in response to AEDs may be due to several factors, such as the duration and severity of the disease, structural changes in the brain, network disorders, and genetic aspects. An important role in this process is played by the etiology of seizures, in particular unilateral hippocampal sclerosis, which is often associated with drug resistance, although in some cases success can be achieved [34].

For treatment, we use those drugs that have the fewest side effects. Each drug is selected individually, initially as monotherapy at the lowest therapeutic dose and then increasing. If seizures recur, higher doses or combinations of AEDs can be considered, in which case careful monitoring of interactions and side effects is essential. Carbamazepine, levetiracetam or phenytoin as monotherapy are appropriate choices for the treatment of HS, and higher serum levels may be required compared to generalised seizures. Other broad-spectrum AEDs, such as valproate, topiramate, and lamotrigine, may be useful if initial medications fail [35].

A study [32] demonstrated that both old and new anticonvulsants have low efficacy in the medical treatment of seizures in hippocampal sclerosis. In this analysis, levetiracetam and carbamazepine were assessed as the most effective in HS; the proportion of patients free of seizures was only 11.0 % in the carbamazepine group and 9.2 % in the levetiracetam group. These results are supported by the findings of a group of researchers from Texas who compared old and new anticonvulsants in the treatment of mesial temporal lobe epilepsy. But they did not find any advantage of the latter in terms of effectiveness. In this study, the highest proportion of patients free from seizures was in the group taking phenytoin, levetiracetam and lamotrigine — 28.6, 24.6 and 23.8 %, respectively [32].

However, when seizures are medically refractory and cannot be treated with AEDs, surgery becomes a treatment option. Surgery is considered when patients meet the criteria for medical refractoriness, which usually includes the inability to achieve seizure control with two or more AEDs in adequate doses and properly prescribed regimens. Referral to an epilepsy centre should be made at an early stage when it becomes apparent that seizure control cannot be achieved with first-line drugs. Patients with temporal lobe epilepsy and unilateral HS are excellent candidates for surgical treatment, with a 60–80% chance of being free of disabling seizures. However, long-term seizure-free rates decrease over time.

The preoperative work-up for HS includes clinical factors, EEG, MRI, neuropsychological assessment, and sometimes functional imaging [9]. The choice of surgical approach, such as an anterior temporal lobectomy or a more selective approach, may depend on the preferences of the surgical team [9]. Temporal lobectomy is most commonly associated with postoperative seizure control, but can lead to impaired verbal memory, especially in the language-dominant hemisphere. Measurement of hippocampal volume can help predict postoperative memory impairment, with bilaterally symmetrical severe hippocampal atrophy posing the greatest risk.

The treatment of HS requires a comprehensive approach that includes AEDs as initial treatment and consideration of surgery in cases of drug resistance. The success of surgery varies from patient to patient, and ongoing research is needed to improve treatment outcomes through a better understanding of neuropathological patterns and the underlying pathogenesis of HS [35].

Conclusions

The diagnosis of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is based on a combination of clinical signs and symptoms, including the characteristic seizure semiology, as well as ancillary diagnostic tests such as MRI, EEG, video EEG, and neuropsychological assessment. HS is the most common pathological substrate in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy, accounting for 60–70 % of patients undergoing surgical treatment.

Generalised seizures are a complex condition with numerous potential etiological factors contributing to its development. The various underlying causes may explain the different responses to pharmacotherapy, ranging from patients who have good seizure control with AEDs to those who remain pharmacoresistant and require surgery. The success rate of surgery for HS is not uniform, with approximately 60–65 % of patients experiencing significant improvement or absence of seizures, while 25–30 % have limited improvement. It should be noted that some patients who are initially seizure-free after surgery may experience relapses 5–10 years after it, while other patients remain seizure-free for a long time.

To improve treatment outcomes, further research is needed to better stratify neuropathological patterns and gain a deeper understanding of the pathogenesis of HD. These advances will contribute to more rational and targeted therapeutic approaches.

References

1. Machado RA, Benjumea-Cuartas V, Zapata Berruecos JF, Agudelo-Flóres PM, Salazar-Peláez LM. Reelin, tau phosphorylation and psychiatric complications in patients with hippocampal sclerosis and structural abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019 Jul;96:192-199. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.052.
2. Sculier C, Taussig D, Aeby A, Blustajn J, Bekaert O, Fohlen M. Hippocampal sclerosis and epilepsy surgery in neurofibromatosis type 1: case report of a 3-year-old child explored by SEEG and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2022 Jun;38(6):1217-1221. doi: 10.1007/s00381-021-05343-0.
3. Henning O, Heuser K, Larsen VS, Kyte EB, Kostov H, et al. Temporal lobe epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2023 Jan 30;143(2). doi: 10.4045/tidsskr.22.0369 (in English, Norwegian).
4. Middlebrooks EH, Gupta V, Agarwal AK, Freund BE, Messina SA, et al. Radiologic Classification of Hippocampal Sclerosis in Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2024 Feb 21;ajnr.A8214. doi: 10.3174/ajnr.A8214.
5. Dasgupta D, Finn R, Chari A, Giampiccolo D, de Tisi J, et al. Hippocampal resection in temporal lobe epilepsy: Do we need to resect the tail? *Epilepsy Res.* 2023 Feb;190:107086. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107086.
6. Goodman AM, Szaflarski JP. Recent Advances in Neuroimaging of Epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2021 Apr;18(2):811-826. doi: 10.1007/s13311-021-01049-y.
7. Vos SB, Winston GP, Goodkin O, Pemberton HG, Barkhof F, et al. Hippocampal profiling: localized magnetic resonance imaging volumetry and T2 relaxometry for hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2020 Feb;61(2):297-309. doi: 10.1111/epi.16416.
8. Jo H, Kim J, Kim D, Hwang Y, Seo D, Hong S, Shon YM. Lateralizing Characteristics of Morphometric Changes to Hippocampus and Amygdala in Unilateral Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Medicina (Kaunas).* 2022 Mar 26;58(4):480. doi: 10.3390/medicina58040480.
9. Li Y, Liu P, Lin Q, Zhou D, An D. Postoperative seizure and memory outcome of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: a systematic review. *Epilepsia.* 2023 Nov;64(11):2845-2860. doi: 10.1111/epi.17757.
10. Louis S, Morita-Sherman M, Jones S, Vegh D, Bingaman W, et al. Hippocampal Sclerosis Detection with NeuroQuant Compared with Neuroradiologists. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Apr;41(4):591-597. doi: 10.3174/ajnr.A6454.
11. Zhao L, Zhang X, Luo Y, Hu J, Liang C, et al. Automated detection of hippocampal sclerosis: comparison of a composite MRI-based index with conventional MRI measures. *Epilepsy Res.* 2021 Aug;174:106638. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106638.
12. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia.* 2013 May 20;54(7):1315-29. doi: 10.1111/epi.12220.
13. Hasimoglu O, Barut O, Kapar MO, Hergunsel OB, Kinay D, et al. Relation Between ILAE Hippocampal Sclerosis Classification and Clinical Findings in Temporal Lobe Epilepsy. *Turk Neurosurg.* 2021;31(3):404-411. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.32026-20.1.
14. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018 Jan;139:73-79. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015.
15. Sarmast ST, Abdullahi AM, Jahan N. Current Classification of Seizures and Epilepsies: Scope, Limitations and Recommendations for Future Action. *Cureus.* 2020 Sep 20;12(9):e10549. doi: 10.7759/cureus.10549.
16. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):531-542. doi: 10.1111/epi.13671.
17. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670.
18. Lopriore P, Gomes F, Montano V, Siciliano G, Mancuso M. Mitochondrial sclerosis: a forgotten entity? *Epilepsy Behav Rep.* 2022 Oct 30;23(21):13216. doi: 10.3390/ijms232113216.
19. Leong ECS, Seneviratne U. "Benign" temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: a forgotten entity? *Epilepsy Behav Rep.* 2020 Nov 17;14:100407. doi: 10.1016/j.ebr.2020.100407.
20. Cho KH, Lee HJ, Heo K, Kim SE, Lee DA, Park KM. Intrinsic Thalamic Network in Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis According to Surgical Outcomes. *Front Neurol.* 2021 Aug 27;12:721610. doi: 10.3389/fneur.2021.721610.
21. Wang ZB, Qu J, Yang ZY, Liu DY, Jiang SL, et al. Integrated Analysis of Expression Profile and Potential Pathogenic Mechanism of Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Front Neurosci.* 2022 Jun 16;16:892022. doi: 10.3389/fnins.2022.892022.
22. Bruxel EM, Bruno DCF, do Canto AM, Geraldine JC, Godoi AB, et al. Multi-omics in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clues into the underlying mechanisms leading to disease. *Seizure.* 2021 Aug;90:34-50. doi: 10.1016/j.seizure.2021.03.002.
23. Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019 Apr;25(2):381-407. doi: 10.1212/CON.0000000000000712.
24. Innocenti GM. Defining neuroplasticity. *Handb Clin Neurol.* 2022;184:3-18. doi: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00001-1.
25. Mula M, Coleman H, Wilson SJ. Neuropsychiatric and Cognitive Comorbidities in Epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2022 Apr 1;28(2):457-482. doi: 10.1212/CON.0000000000001123.
26. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure.* 2019 May;68:72-78. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.018.
27. Dahal R, Tamura K, Sasaki R, Takeshima Y, Matsuda R, et al. Left Temporal Pole Encephalocele with Independent Hippocampal Seizures: Surgical Strategy and Relevance of Epileptic Biomarkers. *J Clin Neurophysiol.* 2023 Nov 1;40(7):e646-e650. doi: 10.1097/WNP.0000000000001005.
28. Englot DJ, Morgan VL, Chang C. Impaired vigilance networks in temporal lobe epilepsy: Mechanisms and clinical implications. *Epilepsia.* 2020 Feb;61(2):189-202. doi: 10.1111/epi.16423.
29. Cerovic M, Di Nunzio M, Craparotta I, Vezzani A. An in vitro model of drug-resistant seizures for selecting clinically effective antiseizure medications in febrile infection-related epilepsy syndrome. *Front Neurol.* 2023 Mar 22;14:1129138. doi: 10.3389/fneur.2023.1129138.
30. Mewasingh LD, Chin RFM, Scott RC. Current understanding of febrile seizures and their long-term outcomes. *Dev Med Child Neurol.* 2020 Nov;62(11):1245-1249. doi: 10.1111/dmcn.14642.
31. Li Y, Wang C, Wang P, Li X, Zhou L. Effects of febrile seizures in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis on gene

expression using bioinformatical analysis. *Acta Epileptol.* 2020 Nov 5;2(1). doi: 10.1186/s42494-020-00027-9.

32. Androsova G, Krause R, Borghesi M, Wassenaar M, Auce P, et al.; EpiPGX Consortium. Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2017 Oct;58(10):1734-1741. doi: 10.1111/epi.13871.

33. Pohlen MS, Jin J, Tobias RS, Maheshwari A. Pharmacoresistance with newer anti-epileptic drugs in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2017 Nov;137:56-60. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.09.012.

34. Tai XY, Bernhardt B, Thom M, Thompson P, Baxendale S, et al. Review: Neurodegenerative processes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical, pathological and neuroimaging evidence. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018 Feb;44(1):70-90. doi: 10.1111/nan.12458.

35. Kwan P, Brodie MJ. Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? *CNS Spectr.* 2004 Feb;9(2):110-9. doi: 10.1017/s1092852900008476.

Received 01.04.2024

Revised 12.04.2024

Accepted 21.04.2024 ■

Information about authors

Mariana Yu. Pryima, PhD Student, Assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: marypryima15@gmail.com; phone: +380 (98) 702-29-04; Neurologist, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Transcarpathian Region, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4310-1878>

Taras O. Studeniak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: sttaras@yahoo.com; Neurologist, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Transcarpathian Region, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6564-1552>

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.

Прийма М.Ю.^{1,2}, Студеняк Т.О.^{1,2}

¹Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

²Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології (Закарпатська обл.), м. Ужгород, Україна

Типовий перебіг гіпокампального склерозу: огляд літератури

Резюме. У статті проведено огляд проблеми гіпокампального склерозу як основної причини фармакорезистентної скроневі епілепсії. Наведено клінічні прояви, діагностичні критерії, рекомендовані методи обстеження та лікування гіпокампального склерозу. Проведено аналіз ефективності хірургічного й медикаментозного лікування. Актуальність цієї статті зумовлена загальним зростанням виявлення даного захворювання, у першу чергу за рахунок поліпшення методів нейровізуалізації. Зважаючи на те, що дане захворювання є відносно рідкісним, і те, що хірургічне лікування часто проводиться із затримкою в

багато років, огляд цієї теми є корисним для ранньої діагностики й поліпшення результатів лікування. Були досліджені сучасні літературні джерела на тему гіпокампального склерозу. Вивчений матеріал узагальнений і поданий в цій статті у формі огляду літератури. Пошук літературних джерел здійснювався у двох основних наукових базах даних: Scopus і PubMed. Огляд включав оригінальні статті, дослідження й офіційні рекомендації медичних асоціацій.

Ключові слова: епілепсія; гіпокампальний склероз; фармакорезистентна епілепсія; скронева епілепсія; огляд

Можливості подолання стресу, спричиненого війною: проблеми та шляхи їх вирішення

Уже протягом тривалого часу українці живуть в умовах стресу, спричиненого повномасштабним вторгненням військ Російської Федерації до нашої країни. Як відомо, короткочасний стрес може як мобілізувати, так і сприяти підвищенню працездатності та витривалості. Але тривалий стресовий стан виснажує організм і спричиняє розвиток тяжких психологічних наслідків. Постає питання: як запобігти цьому, у який спосіб можна протистояти впливу стресових чинників під час війни та як боротися з його наслідками? На ці та інші питання шукали відповіді психіатри, психологи, психотерапевти, лікарі сімейної практики, терапевти, педіатри, неврологи та представники інших спеціальностей, які бажають поглибити знання в галузі психосоматичної медицини. До вашої уваги представлено огляд двох доповідей, присвячених вирішенню проблем подолання стресу в умовах війни.

Психологічні наслідки війни: проблеми та рішення

«Реабілітація пацієнтів у часи війни, актуальні питання» — таку назву мала фахова школа в межах програми співпраці австрійських та українських центрів післяінсультної реабілітації ACURE (Austrian Cooperation Ukraine Rehabilitation), що відбулася 12 травня 2022 року за підтримки компанії «ЕВЕР Фарма».

У межах заходу було представлено доповідь «Психологічні наслідки війни — проблеми та рішення» докторки медичних наук, заступниці директора з наукової роботи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», професорки Наталії Олександрівни Марути. Вона зазначила, що нинішні події зумовлюють підвищені вимоги до лікарів, які допомагають населенню долати психологічні наслідки війни. Кожен із них має являти собою «мультидисциплінарну команду», а для цього необхідно розширювати спектр знань і навичок у сферах неврології, психіатрії та психології.

У психологічному сенсі, як акцентувала доповідачка, травма є неочікуваним, раптовим чинником, який виходить за межі досвіду особистості. Власне, до травматичних подій належать: загроза смерті; тяжка фізична травма або її загроза; сексуальне насильство або його загроза; смерть або травма близьких, друзів тощо. На формування травматичної реакції мають вплив поточні

життєві стресори, генетичний фон, попередній травматичний досвід, стан психічного здоров'я та нейробіологічні чинники (захворювання нервової системи, зокрема головного мозку). Також важливим антитравматичним чинником є соціальна підтримка. Як зауважила пані Марута, загальними реакціями на травматичну подію є «нормальні реакції на ненормальну подію»: страх і тривога, смуток, гнів; відчуття провини й сорому, заціпеніння; негативні думки; фізичне збудження; труднощі з концентрацією, втрата контролю тощо. Відрізнити їх від патологічних можна за двома критеріями: тяжкістю та тривалістю симптомів. Найпоширенішими характеристиками наслідків стресу є вираженість, стійкість і прогресивність. До довгострокових патологічних наслідків травми для психічного здоров'я належать: посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), зокрема комплексний — зазвичай зумовлений тривалою хронічною травмою; розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин (ПАР); депресія; психосоматичні розлади; розлади адаптації тощо (ЕРА, 2022).

Реакції на сильний дистрес відповідно поділяють на поведінкові, емоційні, когнітивні та загальні (як-от нестача енергії, безнадійність, соціальне відсторонення). Патологічними реакціями на сильний дистрес, які потребують професійного консультування та/або скерування для отримання спеціалізованої допомоги, є відсутність сну протягом кількох днів; тривала сплутаність свідомості або дезорієнтація; брак контролю над поведінкою; загроза самоушкодження або заподіяння шкоди іншим, суїцидальні думки; надмірне вживання алкоголю або ПАР. Особливо уразливими групами, представники яких потребують запобігання патологічним реакціям на стрес, є: діти; особи з тяжкими психічними розладами, фізичними та психічними вадами здоров'я; вагітні жінки; ті, кому загрожує дискримінація через насильство; економічно незахищені меншини; особи з мовленнєвим бар'єром.

Доповідачка також наголосила, що всі вимушені переселенці, зокрема ті, що виїхали за кордон, теж належать до особливо уразливих груп. Власне, вони зазнають постійного впливу чинників психологічної травматизації як до міграції (фізичний вплив, страх, травми, насильство, втрата близьких тощо), так і під час неї (сепарація із членами родини, «жорсткі» умови

оточення) та після (мовленнєвий та комунікативний бар'єри, дискримінація, низькі доходи тощо) (Марута, Панько, Каленська та ін., 2020; Марута, Панько, Семікіна та ін., 2020).

Під час заходу пані Марута представила характеристику загальних особливостей емоційних, сомато-вегетативних, когнітивних і конативних симптомів, клінічних ознак психічних розладів під час війни, зазначивши, що розглядає лише патологію в межах пограничної психіатрії.

Особливості патогенезу та ознак депресії

Депресія є гетерогенним розладом із різними психопатологічними підтипами, до розвитку якого призводять різні нейробіологічні та психосоціальні етіологічні чинники (Moller, 2009). Як зазначила пані Марута, у структурі депресії вирізняють фізичні, емоційні, когнітивні та поведінкові симптоми. Підтипи депресії зумовлені її полярністю, симптомами, початком, наявністю рецидивів, ступенем тяжкості (Kessing and Bukh, 2017). Власне, депресія є системним захворюванням із різноманітними патогенетичними механізмами, насамперед дисфункцією нейротрансмітерних рецепторів і зниженням мозкової моноамінергічної трансмісії. Але до її розвитку залучені також дизрегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі, підвищення вмісту прозапальних цитокінів, зниження рівня нейротрофічного фактора, оксидативний стрес (Ieraci et al., 2016). Зокрема, детальніше доповідачка зупинилася на ролі мозкового нейротрофічного фактора (МНТФ). До його основних функцій належать: вплив на нейрогенез і синаптичну пластичність, а також на нейропластичність мозкових структур, порушення якої є основою патогенезу депресії. Рівень МНТФ є нижчим: у пацієнтів із депресією порівняно з особами без депресивних розладів; у пацієнтів із депресією, які не отримують терапію антидепресантами (АД); зниження рівня МНТФ корелює з тяжкістю депресії (Lee and Kim, 2008).

Первинна допомога особам із психологічною травмою під час війни

Доповідачка акцентувала увагу на тому, що основним напрямом активності фахівців у сфері неврологічного та психологічного здоров'я нині має бути навчання вміння надавати первинну психологічну допомогу, зокрема непрофесіоналів, які належать до першої ланки контакту з постраждалими (волонтери, представники Червоного Хреста, поліціанти, пожежні, працівники швидкої допомоги, вчителі, соціальні робітники, члени громадських, благодійних та релігійних організацій).

Першим етапом такої допомоги має бути сортування потерпілих, тобто розпізнавання осіб, які потребують негайного професійного втручання. Водночас, як зауважила Н.О. Марута, слід звертати увагу на такі ознаки, як стійка нездатність рухатися; втрата спогадів; дисоціація, деперсоналізація, дереалізація; надзвичайне збудження (панічні атаки, посилене та/або нерегулярне серцебиття); дисфункціональні реакції провини;

саморуїнівні думки; неорганізована, жорстка, агресивна поведінка тощо.

Насамперед перша психологічна допомога має полягати в наданні емоційної підтримки, задоволенні базових потреб (у їжі, воді, тимчасовому житлі), допомозі в доступі до інформації, послуг та соціальної підтримки. Така допомога не є професійним консультуванням чи терапією, не містить детального аналізу того, що сталося, тож має надаватися за принципом «дивитися, слухати та шукати підходи».

Таблиця 1. Антидепресанти, які застосовують для лікування психічних порушень під час війни

Препарат	Дозування на добу, мг
<i>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну</i>	
Есциталопрам	10
Пароксетин	20
Сертралін	50
Флуоксетин	20
Циталопрам	20
<i>Трициклічні антидепресанти</i>	
Більшість трициклічних антидепресантів (лише амітриптилін має ін'єкційну форму)	Щонайменше 75–100
Лофепрамін*	140
<i>Інші антидепресанти</i>	
Агомелатин	25
Венлафаксин	75
Вортіоксетин	10
Дулоксетин	60
Міртазапін	30
Моклобемід*	300
Тразодон	150

Примітка: * – препарат не зареєстрований в Україні. Адаптовано згідно з *Pharmacological Treatment of Unipolar Depression (PG03). Devon Partnership NHS Trust. 2020.*

Професійна терапія пацієнтів із психічними розладами

Комплексне лікування осіб із психічними розладами під час війни, як зазначила Н.О. Марута, має поєднувати фармакотерапію (АД, анксиолітики, антипсихотики), психотерапію (когнітивно-поведінкову (КПТ), сімейну, групову терапію) та психоосвіту (Марута, Панько, Каленська та ін., 2020; Марута, Панько, Семікіна та ін., 2020). Принципами терапії мають бути: комплексність; фокусування на специфічних чинниках травматизації; виокремлення мішеней терапії (тривожно-депресивна симптоматика та окремі симптоми ПТСР, незалежно від форми психопатології); етапність лікування (активна, стабілізувальна та підтримувальна терапія).

У табл. 1 наведено перелік АД, які застосовують для лікування психічних порушень під час війни. Доповідка також акцентувала увагу на тому, що терапія АД, на жаль, не завжди досягає бажаного ефекту. Частота нон-респондерів сягає 28–55 % або відповідь є неповною; 25–50 % пацієнтів не досягають повної ремісії. Тому слід вивчати специфіку патогенетичних механізмів, які визначають нові підходи до лікування, зокрема додавання до схеми терапії інших препаратів (Mago, Fagiolini, Weiller et al., 2018).

Клінічна ефективність Церебролізину при депресії

Церебролізін® — лікарський засіб, що містить активні фрагменти нейротрофічних факторів, отриманих методом контрольованого розпаду високоочищених безліпідних фракцій білків головного мозку. Пані Марута під час доповіді навела результати дослідження його ефективності як додаткової до АД терапії при лікуванні пацієнтів із депресивним розладом органічного (судинного) генезу з когнітивними порушеннями. Застосування 15 внутрішньовенних інфузій (по 10 мл Церебролізину) впродовж 21 дня сприяло значущому зменшенню ознак депресії та поліпшенню когнітивного функціонування, підвищенню якості життя пацієнтів та їхньої працездатності. Було також продемонстровано безпечність додаткової терапії Церебролізином (Марута та ін., 2014).

Як зазначила доповідачка, застосування Церебролізину рекомендоване у західних клінічних настановах для лікування інсульту та постінсультної реабілітації, створених останніми роками:

— відповідно до настанови Австрійської асоціації боротьби з інсультом щодо постінсультної нейрореабілітації пацієнтів (ASS, 2018), Церебролізін поліпшує результати відновлення верхньої кінцівки після інсульту (рівень доказовості 2B) (OEGSF, 2018);

— згідно з Канадськими настановами з реабілітації після інсульту (EBRSR, 2020), препарат може поліпшити моторну функцію верхньої кінцівки (рівень доказовості 1A), активність у повсякденному житті та знизити тяжкість інсульту (рівень доказовості 1B) (Stroke Rehabilitation Clinician Handbook, 2020);

— у настановах щодо нейрореабілітації Німецького товариства нейрорадіології (DGNR, 2020) вказано, що застосування Церебролізину слід починати якомога швидше та призначати протягом 21 доби 1 раз на добу внутрішньовенно на додаток до реабілітаційних заходів (рівень доказовості 1B);

— у настановах Європейської академії неврології (EAN, 2021) Церебролізін рекомендований як засіб додаткової терапії до стандартної реабілітації при інсульті середнього та важкого ступенів (Beghi, Binder, Birle et al., 2021);

— згідно з клінічним протоколом «Ішемічний інсульт» ГО «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України» 2021 р., застосування Церебролізину рекомендоване протягом 21 дня додатково до реабілітації (рівень доказовості 1B).

Пані Марута детально охарактеризувала програму психокорекції, метою якої є запобігання розвитку в перемішених осіб психічних порушень і яка поєднує тренінги життєстійкості та ефективні копінг-стратегії. Вона також акцентувала увагу на важливості психоосвітньої програми:

— психопатологічними наслідками війни найчастіше стають гострі реакції на стрес, розлади адаптації, ПТСР, органічні порушення та депресії (останні є гетерогенними розладами з ознаками в емоційній, когнітивній, соматичній та поведінковій сферах);

— АД не завжди мають високу ефективність, зокрема у разі тривалого їх застосування виникає ризик побічних ефектів;

— Церебролізін® може призначатися як засіб додаткової терапії при депресії завдяки регуляції нейрогенезу та нейропластичності.

Людина в ситуації випробовування (абсурду). Що ми очікуємо: психіатрія, психологія, психосоматика?

Науково-практична конференція «Війна і люди — як зберегти психічне здоров'я» відбулася 25–26 травня в онлайн-форматі за підтримки ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології» НАМН України, ДУ «Інститут психіатрії, судово-психіатричної експертизи та моніторингу наркотиків» МОЗ України, Асоціації неврологів, психіатрів і наркологів України.

Із доповіддю «Людина в ситуації випробовування (абсурду). Що ми очікуємо: психіатрія, психологія, психосоматика?» виступив доктор медичних наук, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії медико-психологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця професор Олег Созонтович Чабан. У своїй доповіді він пояснив, чому використав ідею французького філософа й письменника Альбера Камю щодо «людини в ситуації абсурду» — чогось нелогічного, важко осмислюваного. Війна, вбивство людини людиною, спроба винищення цілого народу — це абсолютний абсурд, який нині, на жаль, є нашою реальністю. Доповідач привернув увагу психотерапевтів і психологів до концепції спотворення психіки війною. Чи автоматично породжує травма, спричинена війною, психічні розлади — великі психотичні, постстресові, невротичні?

Олег Чабан акцентував увагу на тому, що метою конференції є не лише окреслення наявної ситуації — слід визначати, від чого необхідно застерігати людство і що слід робити, щоб не було цього «знака «дорівнює». Результатом дистресу війни не має стати «психічно хвора нація». І важливу роль тут має відігравати освіта медичних працівників, зокрема інтерністів.

Спікер навів три факти, зафіксовані 2014 року, аналіз яких мав би засвідчити, що «абсурд у вигляді війни насувається на нас»:

— рекордний за чверть століття рівень насильства й тероризму, здебільшого у східних країнах;

— переважання чоловічого населення Європи над жіночим уперше за 250 років («феномен воєнних років»);

— особливості динаміки так званого «українського національного архетипу».

За образним висловлюванням пана Чабана, «від інфекції COVID-19 ми перейшли до інфекції стресу війна-2022». Також доповідач зауважив, що «дарунок» еволюції людського мозку — колективні емоції, перш за все негативні. Чим більше поряд близьких і знайомих людей, тим страх поширюється швидше і сприймається як більший і значущий навіть на фізичному рівні.

Особливості стресових чинників та їх подолання під час війни

Стрес — це частина життя; дистрес — стан, за якого людина не в змозі повністю адаптуватися до стресових ситуацій та їх наслідків, демонструючи дезадаптивну поведінку. Це спричиняє невідповідну соціальну взаємодію, як-от агресію, пасивність чи ізоляціонізм.

Причини дистресу під час війни:

- тривала неможливість задовольнити фізіологічні потреби (брак води, повітря, їжі, тепла);
- довготривалі негативні емоції (страх, гнів, лють);
- пошкодження організму (хвороби, травми, тривалий біль).

Так, за матеріалами 30-го Конгресу Європейської психіатричної асоціації (ЕРА), що відбувся 4–7 червня в Будапешті (у режимі онлайн), специфіка дистресу для цивільного населення України сьогодні передусім в «абсурді війни», а саме:

- неочікуваності, психологічному відчутті невіри в те, що це трапилося;
- різних змінах життя у дуже значній кількості людей;
- втратах близьких і знайомих, що торкнулися майже кожного українця;
- невизначеності того, коли закінчиться війна і який вона матиме перебіг;
- розірваних зв'язках у сім'ях;
- далеких переміщеннях, ситуаціях невідомості й розгубленості;
- постійних «гойдалках» між страхом, панікою, тривогою та депресією;
- гротескних і жахливих сценах побаченого та почутого;
- параноїальних відчуттях небезпеки у більш-менш безпечних місцях;
- поєднанні психічних травм із впливом страждань, голоду, холоду, хвороб;
- масових психотравмах усього населення України (тортури, вбивства, насилля, гвалтування у Бучі, Ірпені, Гостомелі, Маріуполі та ін.) (ЕРА, 2022).

Працівники служби психічного здоров'я нині стикаються з низкою проблем, серед яких:

- стресові розлади в повному обсязі;
- виражені елементи несформованого ПТСР;
- психічні та психологічні проблеми у дітей (зокрема, у підлітків);

— великий запит на психологічну та психотерапевтичну допомогу;

— прогалини у послідовності та алгоритмах лікування пацієнтів із психозами через перебої з психотропними засобами;

— значний запит на транквілізатори та адаптогени в лікарів загальної практики;

— невідповідність фахівців до масованої роботи з травмами втрати, реакціями горя, стресовими розладами;

— значна кількість коморбідних розладів, поєднаних із психотравмами;

— психологічні проблеми тих, хто сам надає психологічну допомогу (ЕРА, 2022).

До проблем, пов'язаних із роботою щодо захисту психічного здоров'я населення, доповідач також додав, що масовий запит на базові потреби часто підміняється надзусиллями в наданні психологічної допомоги, зумовленими альтруїзмом, але рівень фаховості при цьому вкрай низький.

Власне, психологи не беруть до уваги те, що первинна стресова реакція передбачає психобіологічний захист організму і «нормальна реакція нормальних людей у ненормальній ситуації» автоматично в уяві волонтерів-психологів стає «ненормальною реакцією нормальних людей у ненормальній ситуації». Також наявне нині незнання регресивних човникових форм психологічного захисту.

Біопсихосоціальна модель розвитку стресового розладу

Хронічний стрес зумовлює розвиток психічних і соматичних розладів. Зокрема, принципи біопсихосоціальної моделі були сформульовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я в Міжнародній класифікації ушкоджень, порушень життєдіяльності та інвалідності (International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps — ICIDH, 1980) (Chantarujikarong, Scherrer, Xian et al., 2001).

Згідно з нею виникнення хвороби зумовлене сукупністю біологічних, психологічних та соціальних чинників ризику, протективних і стресових чинників, водночас кожен випадок є індивідуальним.

Олег Чабан також навів дані досліджень генетичного фактора схильності до розвитку ПТСР, за якими 40 % осіб мають таку схильність (Chantarujikarong, Scherrer, Xian et al., 2001).

На практиці, як відомо, ПТСР після травми розвивається лише в 10–20 % осіб. Що ж допомагає подолати «генетичний фатум»? Це втручання, здійснені після травми. І зовсім не обов'язково це має бути застосування суперфахівцями суперметодик і призначення «правильних» препаратів. Здебільшого в осіб, які зазнали потужної психотравми, розлад не розвивається тому, що, окрім «генетичного шляху», є епігенетичний вплив, який зумовлює рівень експресії та реекспресії частини ДНК гена без її змін.

Крім того, важливими є певні поведінкові моменти, які є «фоном» для тривожних розладів. Вони пов'язані

з харчуванням (нерегулярність, надмірне споживання глюкози, порушення балансу вітамінів тощо); недостатнім споживанням води; фізичними чинниками (адиномія); вживанням ПАР, порушенням режиму сну тощо.

Доповідач також наголосив на тому, що мозок людини є суперригідним і фантастично міцно тримається за звичні сценарії життя, навіть хибні, які призводять лише до страждань, інтенсивно продукуючи почуття сорому й провини, докори сумління.

Підходи до лікування (пацієнти з фантомним болем)

Як приклад роботи з пацієнтами з прогнозом на майбутнє та розумінням того, що з ними сталося, Олег Чабан навів дані лікування осіб із фантомним болем — помилковою травматичною пам'яттю тіла, що призводить до страждань, залежності від ПАР, спотворення особистості.

Фармакотерапія поєднує застосування антиконвульсантів (прегабаліну, габапентину, карбамазепіну) та антидепресантів (венлафаксину, амітриптиліну, дулоксетину). Психотерапія — методи КПТ, дзеркальної психотерапії, арт-терапії (особливо для дітей) тощо.

Доповідач також представив учасникам заходу клінічний випадок лікування пацієнта (віком 21 рік) із фантомним болем після ампутації нижньої кінцівки. Власне, для впливу на емоції, знеболювання та поліпшення якості сну застосували прегабалін; для лікування ознак депресії — венлафаксин і амітриптилін. Окрім того, до схеми лікування додали Церебролізин® (по 5 мл внутрішньом'язово протягом 20 днів).

Також застосовували КПТ, стимуляцію адаптивної поведінки, дзеркальну психотерапію. Церебролізин®, за висловлюванням пана Чабана, потрібен був, щоб «обманути мозок», створивши нові нейронні зв'язки.

Вказаний препарат діє шляхами нейропластичності, а саме функціональної нейромодуляції, нейропротекції, має нейротрофічну активність, чинить антиоксидантний ефект, оптимізує синаптичну та трансмембранну провідність, пригнічує амліодогенез.

Зокрема, вибір Церебролізину як засобу додаткової терапії ґрунтувався на сучасних доказових даних про те,

що його вплив на нервову систему є мультимодальним (ефективно діє як у гострій стадії, так і в стадії реабілітації).

Підсумовуючи свою доповідь, професор Олег Чабан дійшов таких висновків:

— особливість відстрочених психогенних реакцій на психотравму війни полягає в тому, що мозок по завершенні психотравматичних подій часто починає у парадоксальний спосіб «карати» себе через страждання;

— на цьому етапі слід очікувати значного зростання частоти: ПТСР в усіх його варіантах; відтермінованих стресових розладів; випадків адиктивної поведінки, тривожно-панічних розладів та депресії; ознак агресії у сім'ях; кореляції стресових та особистісних розладів зі злочинністю, делінквентною поведінкою та суїцидами; патоморфозу психозів;

— зростає також частота психосоматичних розладів, зокрема репродуктивних проблем у жінок; коморбідних психічних розладів; феноменологічних «стрибків» у повсякденні (порушень сну, емоційної нестабільності, виснаження, дифузної тривоги); вигорання у медичних працівників, волонтерів; психологічних і психічних проблем у дітей із сімей, розлучених війною;

— психосоматичні проблеми, спричинені стресами війни, найімовірніше, виникатимуть в осіб, які потребують опіки; у дітей, позбавлених материнської турботи; у безініціативних людей, що не можуть самостійно приймати рішення, не навчені з дитинства переборювати стреси; у тих, хто зазнає хронічних стресів, сприймаючи їх не як випробування, а як покарання та незворотну «гірку долю»;

— концепція покровокового відновлення нормального психічного стану має базуватися на трьох кроках:

- 1) відновленні звичних фізіологічних процесів (біологія);
- 2) обробленні психоемоційних реакцій (психологія);
- 3) хімічному впливі на структури головного мозку (психофармакологія).

Підготувала Наталія Купко

*Уперше опубліковано: НейроNEWS®:
психоневрологія та нейропсихіатрія,
інфобюлетень* ■

УДК 616.8:616.831-005.1:61.08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.4.2024.1078>Прийма М.Ю.^{1,2}, Студеняк Т.О.^{1,2}¹Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна²Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології (Закарпатська обл.), м. Ужгород, Україна

Типовий перебіг гіпокампаального склерозу: огляд літератури

Резюме. У статті проведено огляд проблеми гіпокампаального склерозу як основної причини фармакорезистентної скроневої епілепсії. Наведено клінічні прояви, діагностичні критерії, рекомендовані методи обстеження та лікування гіпокампаального склерозу. Проведено аналіз ефективності хірургічного й медикаментозного лікування. Актуальність цієї статті зумовлена загальним зростанням виявлення даного захворювання, у першу чергу за рахунок поліпшення методів нейровізуалізації. Зважаючи на те, що дане захворювання є відносно рідкісним, і те, що хірургічне лікування часто проводиться із затримкою в багато років, огляд цієї теми є корисним для ранньої діагностики й поліпшення результатів лікування. Були досліджені сучасні літературні джерела на тему гіпокампаального склерозу. Вивчений матеріал узагальнений і поданий в цій статті у формі огляду літератури. Пошук літературних джерел здійснювався у двох основних наукових базах даних: Scopus і PubMed. Огляд включав оригінальні статті, дослідження й офіційні рекомендації медичних асоціацій.

Ключові слова: епілепсія; гіпокампальний склероз; фармакорезистентна епілепсія; скронева епілепсія; огляд

Вступ

Гіпокампальний склероз (ГС) є патологією, яка часто є стійкою до протинападової терапії у випадках фокальної епілепсії, зокрема при мезіальній скроневої епілепсії з ГС. Це захворювання має різні елекроклінічні й патологічні особливості. Незважаючи на фармакорезистентність, існує значна частина пацієнтів, яким хірургічне лікування може допомогти контролювати напади, хоч і не завжди успішно (до 40 % пацієнтів зазнають ранніх чи пізніх хірургічних невдач). Однак обізнаність щодо семіології і вчасне використання передових методів діагностики веде до кращого розуміння перебігу даного захворювання і своєчасного лікування.

Визначення та епідеміологія

Терміни «склероз рогу Аммона», «гіпокампальний склероз» і «мезіальний скроневої епілепсії» (МСС) часто використовуються як взаємозамінні, оскільки всі вони позначають схожі процеси, що характеризуються зменшенням об'єму й ущільнення структури гіпокампа. ГС передбачає вибіркочку втрату нейронів, що супроводжується астрогліальною проліферацією, із залученням певних ділянок гіпокампа різною мірою. У структурі гіпокампа (cornu Ammonis) виділяють такі ділянки: сектори CA1, CA2, CA3, CA4, зубчасту звивину і субікулум (рис. 1).

Достеменно відомо, що найбільш сприйнятливими щодо склерозу секторами є CA1, CA3 і CA4, тоді як гра-

нулярні клітини зубчастої звивини, сектор CA2 і субікулум є найбільш стійкими [1–4].

Мигдалеподібне тіло, мозолисте тіло і парагіпокампальна звивина також можуть уражатися, що робить термін «мезіальний скроневи склероз» більш підходящим для опису, ніж «склероз гіпокампа». Таке зменшення об'єму часто виявляється на магнітно-резонансній томографії (МРТ), що і є індикатором відповідного гістопатологічного процесу [2, 4–8].

ГС визнаний найпоширенішим патологічним субстратом мезіальної скроневої епілепсії (МСЕ) і виявляється в 60–70 % пацієнтів з МСЕ, які були прооперовані з приводу медикаментозно-резистентних нападів. Інші структурні аномалії, такі як гамартоми, гліальні пухлини, судинні та вроджені вади розвитку, а також гліотичні ураження внаслідок травм або інфекцій, також можуть провокувати розвиток скроневої епілепсії [9–11].

У численних дослідженнях було досягнуто консенсусу щодо класифікації ГС. Класифікація дозволила виділити три типи гіпокампального склерозу: International League Against Epilepsy (ILAE) типу 1, що характеризується значною втратою нейронних клітин і гліозом переважно в ділянках CA1 і CA4; ILAE типу 2, що характеризується переважною втратою нейронних клітин і гліозом у CA1; і ILAE типу 3, що характеризується переважною втратою нейронних клітин і гліозом у CA4 (табл. 1).

Приблизно 1 % населення страждає від епілепсії. Епілепсії можна класифікувати на генералізовані або локалізовані (фокальні). Скронева епілепсія є найпоширенішою формою фокальної епілепсії в дорослих, а ГС є найчастішою гістопатологією, що зустрічається в пацієнтів з медикаментозно-резистентною скроневою епілепсією [11–16]. Однак поширеність ГС або скроневої епілепсії в загальній популяції залишається загадкою, оскільки більшість досліджень базуються на звітах і результатах після хірургічних втручань. Незважаючи на це, ГС відіграє основну роль у виникненні фокальних нападів у дорослих, які зазвичай є резистентними до протиепілептичних препаратів (ПЕП). Варто все ж зазначити, що в частини пацієнтів з МРТ-ознаками ГС резистентні до терапії напади не спостерігаються [17, 18].

Зв'язок між епілептичними нападами та ГС вивчається вже понад 150 років. Автопсійні й нейровізуалізаційні дослідження свідчать про те, що пацієнти з ГС часто мають двостороннє асиметричне ураження гі-

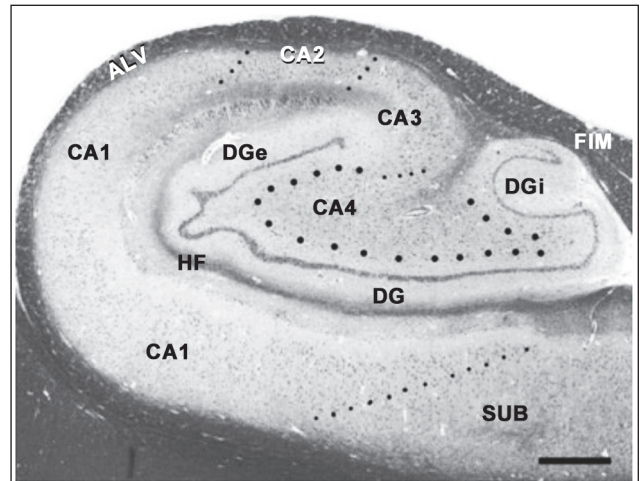


Рисунок 1. Мікроскопічна анатомія гіпокампа людини [12]

Примітки: забарвлення крезіловим фіолетовим і люксолом фіолетовим посмертного гіпокампа людини, що ілюструє використання термінології класифікації ILAE: SUB – субікулум; CA1–CA4 – сектори аммонієвого рога; DG – зубчаста звивина із зовнішніми (DGe) і внутрішніми (DGi) краями; HF – залишок щілини гіпокампа; ALV – альвеола; FIM – фімбрія. Пунктирні лінії окреслюють анатомічні межі між секторами СА. Лінійний масштаб = 1000 лм.

покампа. Крім того, ГС може бути як причиною, так і наслідком епілептичних нападів, і дискусія щодо цього триває і донині. Незважаючи на ці відмінності, клінічні прояви скроневої епілепсії залежать від критичної комбінації різних морфологічних змін. Існують також докази того, що навіть в експериментально викликаних випадках типового ГС напади можуть не виникати. Ці дані, поряд з деякими іншими, свідчать про те, що ГС і епілептичні напади є симптомами більш складного спільного патологічного процесу, що лежить в основі захворювання [10, 19–22].

Патогенез

Механізми, що лежать в основі розвитку ГС, здебільшого залишаються нез'ясованими. Найімовірніше, ГС має різні причини в різних людей і може бути наслідком складної взаємодії генетичних і зовнішніх факторів. Роль первинної ініціальної травми в генезі ГС широко вивчалася. Ця гіпотеза постулює, що ГС може

Таблиця 1. Класифікація ILAE гіпокампального склерозу (консенсус) [12]

Класифікація	Патологічний патерн (втрата нейронів і гліоз)			
	ГС ILAE типу 1	ГС ILAE типу 2 (переважає CA1)	ГС ILAE типу 3 (переважає CA4)	Немає ГС, тільки гліоз
CA1	2	1–2	0–1	0
CA2	0–2	0–1	0–1	0
CA3	0–2	0–1	0–1	0
CA4	2	0–1	1–2	0
Зубчаста звивина	0–2	0–1	0–2	0–1

бути наслідком різних факторів, включно з ускладненими пологами в анамнезі, травмою голови й тривалими фебрильними судомами в ранньому дитинстві [3, 4, 23–25].

На початку 1950-х років Пенфілд висунув ідею, що ГС виникає внаслідок транстеноторіального вклинення мезіальної скроневої частки при народженні. Це може призвести до ішемічного ураження, що має назву «інцизурний склероз», яке з часом може призвести до епілепсії [26]. Окрім складних пологів в анамнезі, Меуер і Falconer визначили інші фактори, що сприяють ГС, такі як травма голови і тривалі фебрильні судоми в ранньому дитинстві, тепер це називається гіпотезою Меєра [27]. Проте популяційні дослідження не продемонстрували суттєвого зв'язку між ранніми фебрильними судомами й пізнішим вірогідним розвитком скроневої епілепсії [28]. Інтерпретація цих результатів продовжує бути предметом дискусій. Можна припустити, що ранні фебрильні судоми пошкоджують гіпокамп і, отже, є причиною ГС. З іншого боку, дитина може мати тривалі фебрильні судоми саме через те, що гіпокамп був раніше пошкоджений унаслідок пренатальної або перинатальної травми чи генетичної схильності [25]. Одна теорія стверджує, що збільшення частоти епілептичних нападів може ускладнювати перебіг гіпокампального склерозу, тоді як інша вказує на те, що тяжкість ГС може спричинити більш інтенсивні напади. Незважаючи на те, що ретроспективний аналіз виявляє зв'язок між частотою нападів і тяжкістю ГС, він не дозволяє однозначно визначити, що є причиною, а що — наслідком цих явищ.

Нові дослідження вказують на те, що тривалі й вогнищеві фебрильні судоми можуть призводити до гострого пошкодження гіпокампа, яке переходить в атрофію, і що в деяких дітей складні фебрильні судоми можуть починатися саме в скроневиx частках. Хоча в ретроспективних дослідженнях спостерігається значна поширеність складних фебрильних судом серед пацієнтів з мезіальним скроневиx склерозом, залишається незрозумілим, чи є комплексні фебрильні судоми клінічним проявом, чи причинним фактором, чи тим та іншим [25]. Хіміко-анатомічні дослідження показали, що чутливі ділянки гіпокампа багаті на кайнатні (ендофолій і сектор CA3) і NMDA-рецептори (сектор CA1) [2]. При активації NMDA-рецептори і підклас кайнатних рецепторів сприяють значному надходженню Ca^{2+} до постсинаптичних нейронів. Якщо ці нейрони при тривалих нападах не мають захисту від Ca^{2+} , вони можуть зазнати необоротних ушкоджень і загинути. У гіпокампі людини первинні клітини вразливого сектора, а саме ендофолію, сектори CA3 і CA1 практично не містять Ca^{2+} -зв'язуючих білків (кальбіндину або парвальбуміну), тоді як відносно стійкі структури, такі як клітини зубчастих гранул і сектор CA2, багаті на кальбіндин [2, 3]. Отже, руйнування нейронів у чутливих ділянках гіпокампа, характерне для склерозу гіпокампа, може бути наслідком двох хіміко-анатомічних особливостей: а) високого вмісту глутаматних рецепторів, які сприяють надходженню Ca^{2+} у нейрон під час нападу, і

б) їхньої недостатньої захищеності від перевантаження Ca^{2+} через практично повну відсутність Ca^{2+} -зв'язуючих білків. Подібна картина вразливості гіпокампа до нападів, імовірно, спричинена тим самим патогенетичним механізмом, що також спостерігається в деяких експериментальних моделях епілепсії [2].

Однак це патогенетичне пояснення не пояснює поширену однобічність склерозу гіпокампа. Як тривалі фебрильні судоми (що часто мають одностороннє домінування), так і їх наслідки можуть бути зумовлені попереднім пошкодженням гіпокампа.

Генетична схильність, здається, є основним причинним фактором у пацієнтів з ГС і попередніми тривалими фебрильними судомами. Фебрильні судоми (прості, складні, комплексні) слід розглядати як ознаки ненормативного процесу в мозку, який, найбільш імовірно, регулюється розвитком, оскільки фебрильні судоми при ГС часто припиняються при досягненні дитиною 5–6 років. Однак варто розглядати доцільність подальших довгострокових спостережень для кращого розуміння можливих подальших негативних наслідків і асоційованих ризиків, що можуть виникнути із часом [29].

Було проведено дослідження того, як впливають тривалі фебрильні судоми на експресію генів при мезіальній скроневій епілепсії з гіпокампальним склерозом (MTLE-HS), і було ідентифіковано 515 генів із зміненою експресією, що підкреслює значний вплив фебрильних судом на генну активність. Було виділено п'ять генів (SNAP25, SLC32A1, SYN1, GRIN1, GRIA1), які були найбільш значно експресовані при MTLE-HS з тривалими фебрильними судомами [30].

Як свідчать експериментальні й клінічні дослідження, уроджений імунітет має важливе значення в розвитку й прогресуванні скроневої епілепсії. Запальні процеси, виявлені через активізацію генів хемокінів під час епілепсії, можуть безпосередньо або побічно впливати на нервову збудливість. Наприклад, активація хемокінів після вірусної інфекції, енцефаліту, фебрильних судом, травм, пухлин або інших подій може бути ключовим механізмом розвитку скроневої епілепсії після початкового ушкодження. Є свідчення про роль активації комплементу та інших запальних механізмів у формуванні епілептичних станів як у дослідницьких моделях, так і в реальних клінічних ситуаціях.

Уявлення про те, що склероз гіпокампа може бути як причиною, так і наслідком епілептичних нападів [27], знаходить підтримку в більш пізніх дослідженнях [25]. Хірургічні дані й наступні гістопатологічні дослідження розширюють концепцію первинного ушкодження, охоплюючи будь-яку значну медичну подію, яка може пошкодити мозок до появи нападів, наприклад травму, гіпоксію та внутрішньочерепну інфекцію [25]. Ці дослідження підтримують ідею про те, що склероз гіпокампа, імовірно, є набутою патологією, причому найбільша втрата нейронів відбувається ще при первинному ушкодженні, однак часті, тривалі напади сприяють додатковому прогресуючому пошкодженню гіпокампа [21, 25].

Сучасні гістопатологічні дослідження, що акцентують увагу на розвитку гіпокампа, призвели до двох інтригуючих відкриттів у зразках пацієнтів з ГС і скроневою епілепсією, які перенесли хірургічне втручання: (1) персистенція клітин Cajal-Retzius, що свідчить про раннє пошкодження і змінені провідникові шляхи, і (2) посилення нейрогенезу разом з аномальною структурою клітинного шару зубчастих гранул, що спостерігається в молодих пацієнтів з ранніми гіпокампалями нападами. Ці відкриття вказують на вади розвитку гіпокампа (спадкові або набуті), які в поєднанні з подальшими життєвими ушкодженнями (такими як травма, інфекція, фебрильні судоми) можуть призвести до розвитку повторюваних нападів.

Наявність втрати нейронів, аберантних аксонів і синаптичної реорганізації, схоже, пов'язана з ГС у людини. Описові дослідження показують синаптичну реорганізацію систем мохоподібних волокон (аксонів зубчастих гранулярних нейронів). Проростання мохоподібних волокон включає формування нових, аберантних синаптичних контактів на проксимальних дендритах зубчастих гранулярних нейронів гіпокампа. Ця аномальна схема може бути пов'язана з епілептогенезом через зміни в збуджувальних і гальмівних процесах. Численні лабораторні дослідження надали важливі дані для розуміння епілептогенезу ГС. Ці дослідження припускають, що уражений гіпокамп значно відрізняється від «нормального», демонструючи структурні зміни, зміни нейромедіаторів і рецепторів, модифікацію іонних і водних каналів, зміни мітохондріальної і гліальної функції, а також ознаки запальних процесів [2, 31].

Послідовні дані, отримані з великих серій хірургічних пацієнтів, підтвердили зв'язок між тяжкістю епілепсії та ГС.

Наявність ГС, виявлена за допомогою МРТ, часто корелює з безуспішним медикаментозним лікуванням нападів [17]. Проте, як вже обговорювалося раніше, аномалії МРТ, виявлені в пацієнтів з успішними результатами лікування або ремісією нападів, демонструють, що мезіальний скроневи склероз зустрічається не лише в пацієнтів з медикаментозно неконтрольованими нападами. Крім того, деякі дані МРТ підтверджують існування мезіального скроневого склерозу, що розвивається в дорослому віці, який не завжди пов'язаний з поганим контролем нападів [21, 22, 30].

Дослідження виявили, що розвиток нейронного ушкодження і дисфункції у хворих на скроневу епілепсію та гіпокампальний склероз поступово наростає, але точні причини, часові рамки й шляхи цих змін залишаються невизначеними. Вплив частоти нападів, співвідношення генетичних факторів, первинного мозкового ушкодження, віку пацієнта та екологічних умов є ключовими елементами, що сприяють прогресуванню ушкоджень, ускладнюючи розуміння механізмів ГС [31–35]. До того ж механізми, що відповідають за виникнення епілепсії та її прогресування, відрізняються від тих, що викликають гострі епілептичні напади. Також складним питанням є те, що пошкодження, пов'язані з нападами, можуть проявлятися по-різному і

не завжди являють собою саме втрату або атрофію нейронів. Наприклад, у багатьох хворих на ГС з нападами, резистентними до лікування, спостерігається прогресуюча втрата пам'яті, депресія та ознаки когнітивних порушень, а також поступове збільшення білатеральних епілептиформних розрядів [2, 3, 24]. Ці дані свідчать про те, що фокальні епілептичні розряди можуть викликати дисфункцію нейронів, віддалених від вогнища нападу.

Епілепсія та склероз гіпокампа Фактори ризику ГС

Як згадувалося раніше, сімейний анамнез є одним з факторів ризику поряд із тривалими фебрильними нападами та іншими пошкодженнями головного мозку в ранньому дитинстві. Однак ці фактори в основному задокументовані в хірургічних серіях [10] і не були остаточно підтвержені в популяційних дослідженнях.

Клінічні прояви та семіологія

Скронева епілепсія з ГС традиційно характеризується латентним періодом між початковим пошкоджуючим інцидентом і початком нападів, хоча первинне ушкодження часто буває невираженим і невиявленим. Напади можуть спочатку добре піддаватися лікуванню, перш ніж стати медикаментозно-резистентними. Проте не в усіх пацієнтів зі скроневою епілепсією і ГС розвиваються рефрактерні напади, і нерідко зустрічаються пацієнти без типового анамнезу, особливо в сімейних випадках [9].

Перші типові напади зазвичай виникають у пізньому дитинстві або ранньому підлітковому віці. Першою подією може бути генералізований напад або фокальний напад з порушенням свідомості. Фокальним нападам часто передують аура, яка зазвичай включає «відчуття підйому» в епігастрії, пов'язане з емоційним дистресом, наприклад страхом. Також спостерігаються інші психічні (наприклад, дежавю) і вегетативні симптоми (наприклад, припливи крові, блідість, тахікардія), а деякі пацієнти можуть мати нюхові або смакові відчуття (слід зазначити, що смакова і нюхова аура частіше виникає при інсулярній епілепсії, ніж при скроневій). Аури часто виникають ізольовано (раніше їх називали простими парціальними нападами), а також у поєднанні з фокальними нападами з порушенням свідомості [3].

Фокальні напади зазвичай починаються з нерухомого погляду і оральних автоматизмів, таких як плямкання губами чи жування, що може супроводжуватися порушенням свідомості. Типові також жестикуляції та повторювані рухи (автоматизми), які можуть виникати в іктальному або постіктальному періоді. Дистонічні стани однієї кінцівки зазвичай протилежні щодо сторони нападу. Автоматизми рук часті й здебільшого відповідають боку гіпокампаального склерозу, особливо коли супроводжуються дистонією з протилежного боку. Вербальні автоматизми можуть спостерігатися при нападах у недомінантній півкулі. Постіктальна дезорієнтація є тимчасовою, а порушення мовлення можливе при нападах у мовленнєво-домінантній півкулі. Постіктальне

втирання носа часто виконується рукою зі сторони початку нападу. Пацієнти зазвичай не здатні згадати іктальний період, хоча в цей час можуть частково реагувати на подразники. Аура, втім, залишається в пам'яті. Часто після завершення нападу виникає амбулаторний автоматизм: пацієнт намагається піти кудись, щось шукає, тікає (рис. 2).

Напади зазвичай тривають від однієї до двох хвилин і є відносно постійними й стереотипними в даного пацієнта. Пацієнти можуть мати епізодичні аури за багато років до того, як у них стався перший фокальний напад з порушенням усвідомлення. Провокуючими факторами є стрес, недосипання і гормональні зміни, пов'язані з менструальним циклом у жінок. Вторинна генералізація, як і епілептичний статус, трапляються нечасто, але можуть мати місце [6].

Не існує чітких ознак, які б відрізняли фокальні напади при скроневої епілепсії з ГС від фокальних нападів, що генеруються в передній частині скроневої частки. Класична картина, як описано вище, може бути подібною до іктальних симптомів, про які повідомляють

пацієнти з іншими мезотемпоральними ураженнями, окрім ГС, або без будь-яких МРТ-патологій, які можна було б виявити. Отже, точний діагноз базується на поєднанні клінічних ознак і результатів діагностичних обстежень [5].

Напади, що починаються з первинних зорових, слухових або фокальних соматосенсорних аур, фокальної або насильницької рухової поведінки та відзначаються наявністю позаскроневих спайків на електроенцефалограмі (ЕЕГ), не відповідають клінічним критеріям скроневої епілепсії з ГС [5, 6].

Діагностичні критерії та додаткові обстеження

Діагноз скроневої епілепсії з ГС вимагає поєднання ознак і симптомів, серед яких найбільш важлива наявність характерної семіології нападів [14–16]. Встановлення діагнозу гіпокампового склерозу потребує конкордантності даних МРТ, ЕЕГ, відео-ЕЕГ і нейропсихологічного тестування, а в дослідницьких цілях — позитронної емісійної томографії (ПЕТ) і



Рисунок 2. Типова семіологія скроневого нападу в пацієнтки з правобічним гіпокамповим склерозом: А) початок рухових проявів з іпсилатерального автоматизму в правій руці, легкий іпсилатеральний поворот голови вправо; Б) ускладнення автоматизму, розвиток типового «мастурбаторного» автоматизму; В) до автоматизму в правій руці приєднується контралатеральна щодо вогнища дистонія в лівій руці; Г) завершення нападу з розвитком амбулаторного автоматизму (намагання пацієнтки втекти)

однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) (рис. 3).

Неврологічне обстеження зазвичай нормальне, за винятком поодиноких випадків асиметрії обличчя чи дефіциту пам'яті, які можуть суттєво відрізнятися від того, уражена домінантна півкуля чи ні [33].

На ЕЕГ між нападами зазвичай виявляють односторонні або двосторонньо-незалежні мезіальні скроневі розряди, які найкраще візуалізуються за допомогою базальних відведень, таких як сфеноїдальні й нижні скроневі електроди. Виявлено, що скронева періодична ритмічна дельта-активність (TIRDA) має локалізуюче значення для епілептогенної зони при мезіальній скроневій епілепсії, що відрізняє її від переривчастої ритмічної дельта-активності в інших ділянках мозку [5].

Записи нападів на ЕЕГ зазвичай демонструють характерний патерн регулярної, добре латералізованої ритмічної активності (найчастіше тета) в передньоскроневій і нижньоскроневих ділянках. Цей патерн виникає до перших клінічних проявів або протягом перших 30 с нападу, з контралатеральним поширенням або без нього [9].

В окремих випадках, коли не можна визначити сторону початку медіальних скроневих нападів або існує підозра на поверхневі кортикальні вогнища, рекомен-

довано застосування тривалого моніторингу з використанням інтракраніальних електродів. Це часто реалізується через введення глибоких електродів, хоча в деяких випадках можливе використання субдуральних стрічок, сіток або овальних електродів.

На сьогодні відсутні біохімічні маркери, що дозволили б діагностувати гіпокампальний склероз. Незважаючи на активне вивчення імунологічних чинників скроневої епілепсії, конкретних імунологічних тестів для виявлення ГС поки що не розроблено.

МРТ з високою роздільною здатністю виявляється надійним неінвазивним інструментом для діагностики ГС, особливо при використанні коронарних зрізів, орієнтованих перпендикулярно до осі гіпокампа. Тонкі зрізи (до 3 мм) поліпшують візуалізацію анатомії гіпокампа. Важливе значення мають T1-зважені зображення з інверсійним відновленням для аналізу розміру, форми і структури гіпокампа, тоді як T2-зважені або FLAIR зображення допомагають оцінити інтенсивність сигналу.

Характерні МРТ-ознаки ГС включають атрофію одного гіпокампа з підвищеним сигналом на T2-зважених знімках і FLAIR-последовностях поряд з нормальним виглядом протилежного гіпокампа. Можуть бути виявлені зміни в мигдалеподібному тілі, скроневому неокортексі, білій речовині, форніксі, острівці, таламусі

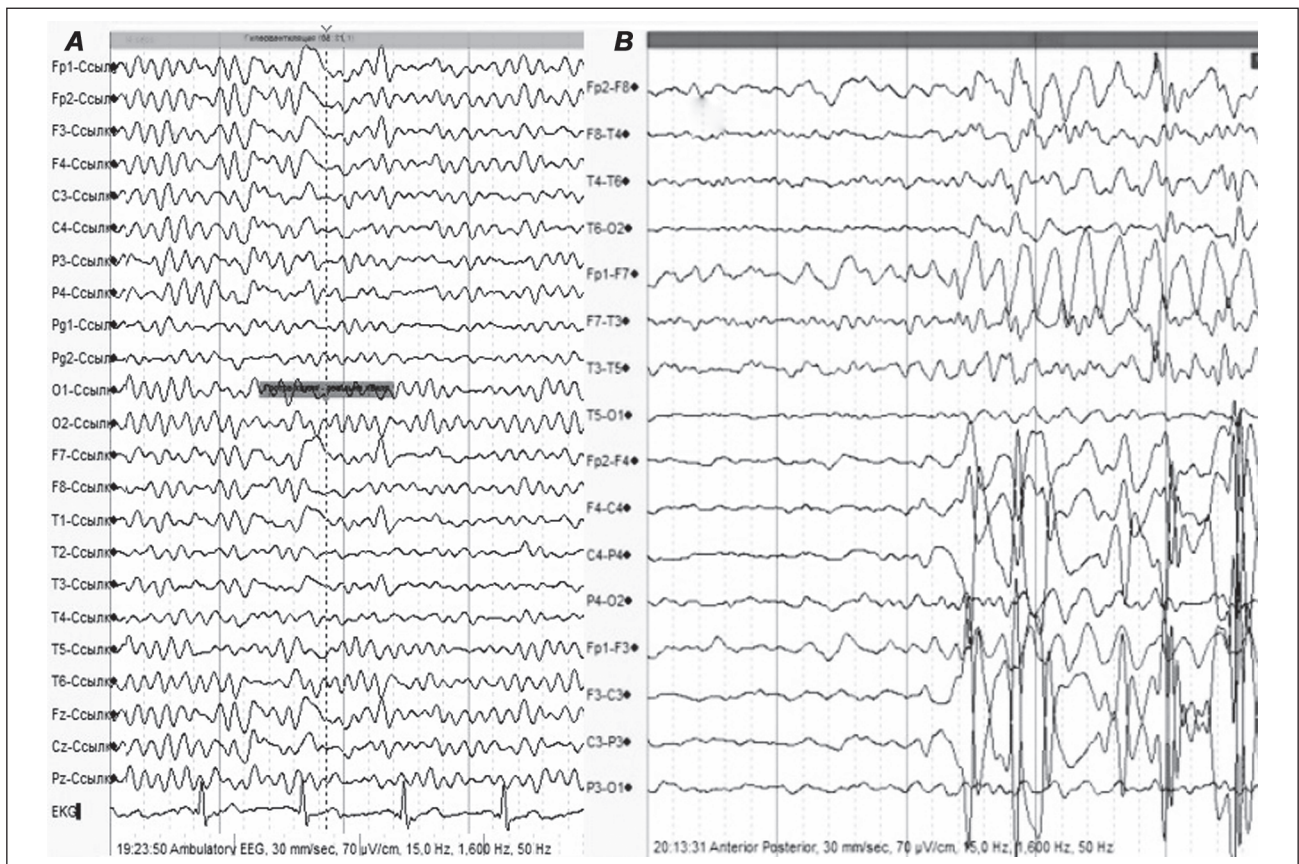


Рисунок 3. Типові зміни на ЕЕГ при ГС: А) комплекси «гостра хвиля — повільна хвиля» над передньоскроневими відведеннями лівої півкулі (електроди T1 і T3, монополярний монтаж, використання додаткового датчика T2); В) ритмічна тета- і дельта-активність над передніми відділами лівої півкулі головного мозку на початку нападу (максимально виражено під електродом F7)

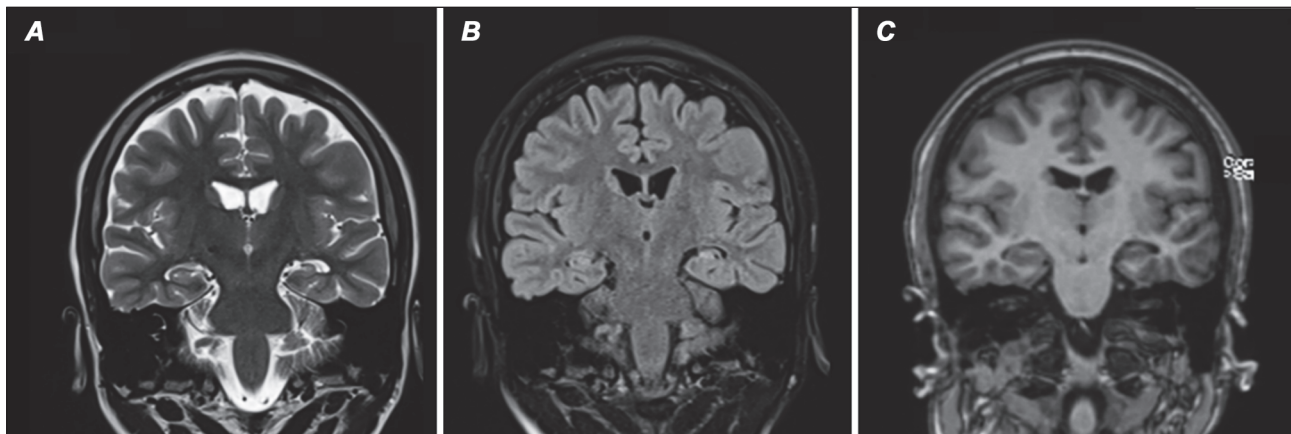


Рисунок 4. Типові зміни на МРТ головного мозку в пацієнта з лівобічним гіпокампульним склерозом: А) зменшення в розмірах лівого гіпокампа і підвищення інтенсивності сигналу від нього в режимі T2; В) зменшення в розмірах лівого гіпокампа і підвищення інтенсивності сигналу від нього в режимі FLAIR; С) зменшення в розмірах лівого гіпокампа і підвищення інтенсивності сигналу від нього в режимі T1

або базальній лобовій корі, а також розширення скроне-вих рогів бічних шлуночків (рис. 4).

Дослідження показують що візуальний МРТ-аналіз, проведений нейрорадіологом з досвідом діагностики епілептогенних уражень головного мозку, має вищу чутливість, ніж аналіз загальним радіологом, імовірно, через нездатність радіолога оцінити зміни сигналу або архітектури гіпокампа T2 [10].

Протонна магнітно-резонансна томографія (1H-MRT) виявила зниження концентрації N-ацетил-аспартату (NAA), що свідчить про нейронну дисфункцію в пацієнтів зі скроневою епілепсією і гіпокампульним склерозом, включно з тими, чия звичайна МРТ не показала аномалій. Це зниження NAA, яке відображається як в одновоксельному, так і в мультिवоксельному аналізі, корелює з ЕЕГ-аномаліями і втратою клітин, отже, 1H-MRT пропонується як більш чутливий метод діагностики порівняно зі стандартною МРТ. ПЕТ-сканування з фтордезоксиглюкозою (ФДГ) часто виявляє гіпометаболізм у пошкодженій скроневої ділянці, підкреслюючи його значення для визначення цільових зон для хірургічного втручання. Утім, використання ПЕТ і ОФЕКТ-сканування обмежене через високі витрати й логістичні складнощі, хоча ОФЕКТ може бути корисним для ідентифікації епілептогенних вогнищ у ранній постіктальний період у хворих на скроневу епілепсію.

Нейропсихологічне тестування виявляє, що порушення пам'яті в пацієнтів з гіпокампульним склерозом корелюють із залученою півкулею, з вербальною пам'яттю, яка страждає при ушкодженні лівого гіпокампа, і візуально-просторовою — при ураженні правого. Когнітивні порушення в пацієнтів зі скроневою епілепсією часто асоціюються з нейродегенеративними процесами, зокрема з ГС. Розглядаються різні аспекти перебігу когнітивних порушень при ГС, включно зі зв'язком між частотою нападів, атрофією гіпокампів, а також потенційна роль тау-патологій. Механізми, що лежать в основі когнітивних порушень, не повністю зрозумілі, незважаючи на дослідження клінічних фак-

торів, таких як частота нападів і клітинні механізми ексайтотоксичності. Ранній початок нападів призводить до слабкого розвитку вербальної пам'яті та перешкоджає реалізації когнітивного потенціалу.

Принципи лікування

Лікування склерозу гіпокампа в пацієнтів з епілепсією ґрунтується на терапевтичних принципах і може включати медикаментозне і хірургічне втручання. Пацієнти з гіпокампульним склерозом мають різноманітні клінічні реакції на лікування протинападними препаратами. Ця варіативність відповіді на ПЕП може бути обумовлена кількома факторами, такими як тривалість і тяжкість захворювання, структурні зміни мозку, мережеві порушення і генетичні аспекти. Важливу роль у цьому процесі відіграє етіологія нападів, зокрема односторонній гіпокампульний склероз, який часто асоціюється з резистентністю до ліків, хоча в деяких випадках вдається досягти успіху [34].

Для лікування використовуються ті препарати, які мають найменше побічних дій. Кожен препарат підбирається індивідуально, спочатку монотерапія в мінімальній терапевтичній дозі, потім — підвищення. Якщо напади відновлюються, можна розглянути можливість застосування вищих доз або комбінацій ПЕП, у такій ситуації ретельний моніторинг взаємодій і побічних ефектів є вкрай важливим. Карбамазепін, леветирацетам або фенітоїн у вигляді монотерапії є відповідним вибором для лікування ГС, причому може знадобитися вищий рівень препаратів у сироватці крові порівняно з генералізованими епілептичними нападами. Інші ПЕП широкого спектра дії, такі як вальпроати, топірамат і ламотриджин, можуть бути корисними, якщо початкові препарати не дають ефекту [35].

Дослідження [32] продемонструвало, що як старі, так і нові протинападні препарати мають низьку ефективність у медикаментозному лікуванні нападів при гіпокампульному склерозі. У даному аналізі леветирацетам і карбамазепін були оцінені як найбільш ефективні при ГС; частка пацієнтів, вільних від нападів, ста-

новила всього 11,0 % на фоні прийому карбамазепіну і 9,2 % — на фоні прийому леветирацетаму. Отримані результати підтверджуються результатами групи дослідників з Техасу, які порівнювали старі й нові протинападкові препарати щодо ефективності лікування мезіальної скроневої епілепсії і не виявили переваги останніх щодо ефективності. У даному дослідженні найбільша частка пацієнтів, вільних від нападів, була на фоні прийому фенітоїну, леветирацетаму і ламотриджину — 28,6; 24,6 і 23,8 % відповідно [32].

Однак коли напади є медикаментозно рефрактерними і не піддаються лікуванню ПЕП, хірургічне втручання стає варіантом лікування. Хірургічне втручання розглядається, коли пацієнти відповідають критеріям медикаментозної рефрактерності, що зазвичай включає нездатність досягти контролю над нападами за допомогою двох або більше ПЕП в адекватних дозах і правильно призначених режимах. Скерування до епілептичних центрів повинно відбуватися вже на ранній стадії, коли стає очевидним, що контроль нападів не може бути досягнутий за допомогою препаратів першої лінії. Пацієнти зі скроневою епілепсією та одностороннім ГС є чудовими кандидатами для хірургічного лікування з 60–80% шансом звільнитися від інвалідизуючих нападів. Однак довгострокові показники відсутності нападів із часом знижуються.

Передопераційне обстеження при ГС включає клінічні фактори, ЕЕГ, передопераційну МРТ, нейропсихологічну оцінку, а іноді й функціональну візуалізацію [9]. Вибір хірургічного підходу, такого як передня скронева лобектомія або більш селективний підхід, може залежати від уподобань хірургічної команди [9]. Скронева лобектомія найчастіше асоціюється з післяопераційним контролем судом, але може призвести до погіршення вербальної пам'яті, особливо в домінуючій щодо мовлення півкулі. Вимірювання об'єму гіпокампа може допомогти спрогнозувати післяопераційне погіршення пам'яті, причому найбільший ризик становить білатерально-симетрична тяжка атрофія гіпокампа.

Лікування ГС передбачає комплексний підхід, який включає ПЕП як початкове лікування і розгляд хірургічного втручання у випадках медикаментозної резистентності. Успіх хірургічного втручання варіює в різних пацієнтів, тому необхідні постійні дослідження для поліпшення результатів лікування шляхом кращого розуміння нейропатологічних патернів та основного патогенезу ГС [35].

Висновки

Діагноз мезіальної скроневої епілепсії зі склерозом гіпокампа ґрунтується на поєднанні клінічних ознак і симптомів, включно з характерною семіологією нападів, а також допоміжних діагностичних тестів, таких як МРТ, ЕЕГ, відео-ЕЕГ і нейропсихологічна оцінка. ГС є найпоширенішим патологічним субстратом при фармакорезистентній скроневої епілепсії, на який припадає 60–70 % пацієнтів, які проходять хірургічне лікування.

ГС — це складний стан із численними потенційними етіологічними факторами, що сприяють його розвитку. Різноманітні причини, що лежать в його основі,

можуть пояснити різні відповіді на фармакотерапію — від пацієнтів, які добре контролюють напади протиепілептичними препаратами, до пацієнтів, які залишаються фармакорезистентними і потребують хірургічного втручання. Успіх хірургічного втручання при ГС не є рівномірним: приблизно в 60–65 % пацієнтів спостерігається значне поліпшення або відсутність нападів, тоді як у 25–30 % — обмежене поліпшення. Слід зазначити, що в деяких пацієнтів, які спочатку не мають нападів після операції, можуть виникнути рецидиви через 5–10 років після операції, у той час як в інших пацієнтів відсутність нападів зберігається протягом тривалого часу.

Для поліпшення результатів лікування необхідні подальші дослідження для кращої стратифікації нейропатологічних патернів і глибшого розуміння патогенезу ГС. Ці досягнення сприятимуть більш раціональним і цілеспрямованим терапевтичним підходам.

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

Список літератури

1. Machado RA, Benjumea-Cuartas V, Zapata Berruecos JF, Agudelo-Flóres PM, Salazar-Peláez LM. Reelin, tau phosphorylation and psychiatric complications in patients with hippocampal sclerosis and structural abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019 Jul;96:192–199. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.052.
2. Sculier C, Taussig D, Aeby A, Blustajn J, Bekaert O, Fohlen M. Hippocampal sclerosis and epilepsy surgery in neurofibromatosis type 1: case report of a 3-year-old child explored by SEEG and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2022 Jun;38(6):1217–1221. doi: 10.1007/s00381-021-05343-0.
3. Henning O, Heuser K, Larsen VS, Kyte EB, Kostov H, et al. Temporal lobe epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2023 Jan 30;143(2). doi: 10.4045/tidsskr.22.0369 (in English, Norwegian).
4. Middlebrooks EH, Gupta V, Agarwal AK, Freund BE, Messina SA, et al. Radiologic Classification of Hippocampal Sclerosis in Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2024 Feb 21;ajnr.A8214. doi: 10.3174/ajnr.A8214.
5. Dasgupta D, Finn R, Chari A, Giampiccolo D, de Tisi J, et al. Hippocampal resection in temporal lobe epilepsy: Do we need to resect the tail? *Epilepsy Res.* 2023 Feb;190:107086. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107086.
6. Goodman AM, Szaflarski JP. Recent Advances in Neuroimaging of Epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2021 Apr;18(2):811–826. doi: 10.1007/s13311-021-01049-y.
7. Vos SB, Winston GP, Goodkin O, Pemberton HG, Barkhof F, et al. Hippocampal profiling: localized magnetic resonance imaging volumetry and T2 relaxometry for hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2020 Feb;61(2):297–309. doi: 10.1111/epi.16416.
8. Jo H, Kim J, Kim D, Hwang Y, Seo D, Hong S, Shon YM. Lateralizing Characteristics of Morphometric Changes to Hippocampus and Amygdala in Unilateral Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Medicina (Kaunas).* 2022 Mar 26;58(4):480. doi: 10.3390/medicina58040480.
9. Li Y, Liu P, Lin Q, Zhou D, An D. Postoperative seizure and memory outcome of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: a systematic review. *Epilepsia.* 2023 Nov;64(11):2845–2860. doi: 10.1111/epi.17757.

10. Louis S, Morita-Sherman M, Jones S, Vegh D, Bingaman W, et al. Hippocampal Sclerosis Detection with NeuroQuant Compared with Neuroradiologists. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Apr;41(4):591-597. doi: 10.3174/ajnr.A6454.
11. Zhao L, Zhang X, Luo Y, Hu J, Liang C, et al. Automated detection of hippocampal sclerosis: comparison of a composite MRI-based index with conventional MRI measures. *Epilepsy Res*. 2021 Aug;174:106638. doi: 10.1016/j.eplesyres.2021.106638.
12. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013 May 20;54(7):1315-29. doi: 10.1111/epi.12220.
13. Hasimoglu O, Barut O, Kapar MO, Hergunsel OB, Kinay D, et al. Relation Between ILAE Hippocampal Sclerosis Classification and Clinical Findings in Temporal Lobe Epilepsy. *Turk Neurosurg*. 2021;31(3):404-411. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.32026-20.1.
14. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018 Jan;139:73-79. doi: 10.1016/j.eplesyres.2017.11.015.
15. Sarmast ST, Abdullahi AM, Jahan N. Current Classification of Seizures and Epilepsies: Scope, Limitations and Recommendations for Future Action. *Cureus*. 2020 Sep 20;12(9):e10549. doi: 10.7759/cureus.10549.
16. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):531-542. doi: 10.1111/epi.13671.
17. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670.
18. Lopriore P, Gomes F, Montano V, Siciliano G, Mancuso M. Mitochondrial Epilepsy, a Challenge for Neurologists. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 30;23(21):13216. doi: 10.3390/ijms232113216.
19. Leong ECS, Seneviratne U. "Benign" temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: a forgotten entity? *Epilepsy Behav Rep*. 2020 Nov 17;14:100407. doi: 10.1016/j.ebr.2020.100407.
20. Cho KH, Lee HJ, Heo K, Kim SE, Lee DA, Park KM. Intrinsic Thalamic Network in Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis According to Surgical Outcomes. *Front Neurol*. 2021 Aug 27;12:721610. doi: 10.3389/fneur.2021.721610.
21. Wang ZB, Qu J, Yang ZY, Liu DY, Jiang SL, et al. Integrated Analysis of Expression Profile and Potential Pathogenic Mechanism of Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Front Neurosci*. 2022 Jun 16;16:892022. doi: 10.3389/fnins.2022.892022.
22. Bruxel EM, Bruno DCF, do Canto AM, Geraldis JC, Godoi AB, et al. Multi-omics in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clues into the underlying mechanisms leading to disease. *Seizure*. 2021 Aug;30:34-50. doi: 10.1016/j.seizure.2021.03.002.
23. Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Apr;25(2):381-407. doi: 10.1212/CON.0000000000000712.
24. Innocenti GM. Defining neuroplasticity. *Handb Clin Neurol*. 2022;184:3-18. doi: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00001-1.
25. Mula M, Coleman H, Wilson SJ. Neuropsychiatric and Cognitive Comorbidities in Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Apr 1;28(2):457-482. doi: 10.1212/CON.0000000000001123.
26. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*. 2019 May;68:72-78. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.018.
27. Dahal R, Tamura K, Sasaki R, Takeshima Y, Matsuda R, et al. Left Temporal Pole Encephalocele with Independent Hippocampal Seizures: Surgical Strategy and Relevance of Epileptic Biomarkers. *J Clin Neurophysiol*. 2023 Nov 1;40(7):e646-e650. doi: 10.1097/WNP.0000000000001005.
28. Englot DJ, Morgan VL, Chang C. Impaired vigilance networks in temporal lobe epilepsy: Mechanisms and clinical implications. *Epilepsia*. 2020 Feb;61(2):189-202. doi: 10.1111/epi.16423.
29. Cerovic M, Di Nunzio M, Craparotta I, Vezzani A. An in vitro model of drug-resistant seizures for selecting clinically effective antiseizure medications in febrile infection-related epilepsy syndrome. *Front Neurol*. 2023 Mar 22;14:1129138. doi: 10.3389/fneur.2023.1129138.
30. Mewasingh LD, Chin RFM, Scott RC. Current understanding of febrile seizures and their long-term outcomes. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Nov;62(11):1245-1249. doi: 10.1111/dmcn.14642.
31. Li Y, Wang C, Wang P, Li X, Zhou L. Effects of febrile seizures in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis on gene expression using bioinformatical analysis. *Acta Epileptol*. 2020 Nov 5;2(1). doi: 10.1186/s42494-020-00027-9.
32. Androsova G, Krause R, Borghei M, Wassenaar M, Auce P, et al.; EpiPGX Consortium. Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2017 Oct;58(10):1734-1741. doi: 10.1111/epi.13871.
33. Pohlen MS, Jin J, Tobias RS, Maheshwari A. Pharmacoresistance with newer anti-epileptic drugs in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2017 Nov;137:56-60. doi: 10.1016/j.eplesyres.2017.09.012.
34. Tai XY, Bernhardt B, Thom M, Thompson P, Baxendale S, et al. Review: Neurodegenerative processes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical, pathological and neuroimaging evidence. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018 Feb;44(1):70-90. doi: 10.1111/nan.12458.
35. Kwan P, Brodie MJ. Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? *CNS Spectr*. 2004 Feb;9(2):110-9. doi: 10.1017/s1092852900008476.

Отримано/Received 01.04.2024

Рецензовано/Revised 12.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.04.2024

Information about authors

Mariana Yu. Pryima, PhD Student, Assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: marypryima15@gmail.com; phone: +380 (98) 702-29-04; Neurologist, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Transcarpathian Region, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4310-1878>

Taras O. Studeniak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: sttaras@yahoo.com; Neurologist, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Transcarpathian Region, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6564-1552>

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

M.Yu. Pryima^{1,2}, T.O. Studeniak^{1,2}

¹Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

²Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine

Typical course of hippocampal sclerosis. Literature review

Abstract. The article reviews the problem of hippocampal sclerosis as the main cause of pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. Clinical manifestations, diagnostic criteria, recommended methods of examination and treatment of hippocampal sclerosis are given. The effectiveness of surgical and medical treatments was analyzed. The relevance of this article is due to a general increase in the detection of this disease, primarily owing the improvement of neuroimaging methods. Given that this disease is relatively rare, and that surgical treatment is often delayed for many years, a review of this

topic is useful for early diagnosis and improved treatment outcomes. Modern literary sources on hippocampal sclerosis were studied. The studied material is summarized and presented in the form of a literature review in this article. A search for literary sources was carried out in two main scientific databases: Scopus and PubMed. The review included original articles, research, and official guidelines from medical associations.

Keywords: epilepsy; hippocampal sclerosis; pharmaco-resistant epilepsy; temporal lobe epilepsy; review

Назустріч
сонцю²

ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг¹

**ПЕРЕМОГА НАД СТРЕСОМ,
ТРИВОГОЮ ТА ДЕПРЕСІЄЮ У
НАЙВАЖЧИЙ ПЕРІОД ЖИТТЯ⁶**



**ТРИТТИКО – ВІДПОВІДАЄ ВСІМ ВИМОГАМ
ДО ОПТИМАЛЬНОГО АНТИДЕПРЕСАНТА^{1, 3, 4}**

- ▶ **Має швидкий та потужний антидепресивний та протитривожний ефекти^{1, 3, 5}**
- ▶ **Покращує сексуальну функцію та лібідо як у чоловіків, так і у жінок^{4, 5}**
- ▶ **Найкращий профіль безпеки сприяє використанню для довготривалої терапії⁴**
- ▶ **Покращує сон та когнітивні функції у вікових пацієнтів⁶**




ANGELINI
Dileo
FARMA

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триттіко 75/150 мг. 2. <https://www.ifred.org/why-a-sunflower/>. 3. Umberto Albert, Stephen M Stahl. Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action. CNS Spectr. 2021 Jun;26(3):232-242. 4. Benjamin Kearns et al. The Incidence and Costs of Adverse Events Associated with Antidepressants: Results from a Systematic Review, Network Meta-Analysis and Multi-Country Economic Model. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2022; 18: 1133–1143. 5. A. Cuomo et al. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. Riv Psichiatr (2019); 54 (4): 137–149. 6. J. Wang et al. Effects of Trazodone on Sleep Quality and Cognitive Function in Arteriosclerotic Cerebral Small Vessel Disease Comorbid With Chronic Insomnia. Front. Psychiatry 11:620. doi: 10.3389/fpsy.2020. Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко. Триттіко є похідним тразолопіридину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресій, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Ріуніте Анжеліні Франческо — А.К.Р.А.Ф. — С.п.А., Віа Веккіо Дел Пінокіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія. Р/л МОЗ України для Триттіко, таблетки пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019, №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019, №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019, №1194. Ділео Фарма. 04119, м. Київ, вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404, тел: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27. Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.



УДК 615.03+616-036.8

Вага на вагах користі та шкоди психотропної терапії

Відомо, що приймання антидепресантів може супроводжуватися збільшенням маси тіла. Це стає проблемою для багатьох пацієнтів, а також лікарів при підборі лікарських засобів у лікуванні депресії і тривожно-депресивних станів.

Під час приймання антидепресантів може статися стрибок стрілки ваг управо. Чи можна якось виправити цю ситуацію?

Дійсно, збільшення ваги тіла є очікуваним побічним ефектом деяких антидепресантів, але це буває далеко не в усіх.

На сьогодні з'явилися нові психотропні препарати, які є більш безпечними й більш ефективними, ніж ті, що застосовувалися 20–30 років тому. Цих препаратів дуже багато, вони мають різноманітну дію, але практично у всіх них є один бич — вплив на вагу пацієнта. Деякі з них впливають дуже сильно, підвищуючи масу тіла до 20 кг на місяць, що суттєво обмежує можливості довгострокового лікування сучасними психотропними препаратами.

Доведено, що вплив психотропних препаратів на вагу здійснюється за рахунок їхньої дії на рецептори моноамінів у центральній нервовій системі (5-НТ, дофамінові, мускаринові, гістамінові рецептори 1-го типу), гормони (жирової тканини, статеві, пролактин, інсулін) та їх комбінації (рис. 1).

У лікуванні депресії та тривожно-депресивних станів надають перевагу антидепресантам, нейролептикам і протиепілептичним засобам.

Нейролептики, або антипсихотики, широко застосовуються при психозах, тривозі, порушеннях поведінки, безсонні. Механізм дії антипсихотиків включає всі вищеописані механізми. Для антипсихотиків другого покоління ці механізми доповнюються порушенням групування мікробів кишечника, що також є фактором впливу на вагу пацієнта.

Звісно, типові нейролептики менше підвищують вагу на відміну від атипичних. Тобто «старі» нейролептики можуть спричинити менше шкоди, ніж сучасні препарати. Поєднана фармакотерапія — прийом нейролептиків з нормотиміками або трициклічними антидепресантами (ТЦА) — підвищує ризик збільшення ваги.

При першому прийомі нейролептиків (протягом 3–5 днів) спостерігається збільшення маси тіла, на перших тижнях лікування відбувається швидке її наростання з поступовим уповільненням, протягом кількох місяців настає плато, при якому подальшого набору ваги не відбувається. У перші місяці набір ваги найчастіше обумовлений прямою дією нейролептиків, далі він відбувається через зміни в особливості харчування, що виникли в період прийому препаратів, — у пацієнтів підвищується апетит. Крім того, існує така закономірність: якщо в перший місяць вага збільшилася понад 5 %, то слід очікувати її значного збільшення в майбутньому (рис. 2).

У початковий період використання нейролептиків більш швидкий ріст ваги спостерігається в пацієнтів молодого віку (особливо в дітей і підлітків), при першому епізоді захворювання, у хворих з початковим низьким індексом маси тіла, при більш вираженій відповіді на антипсихотичні препарати (вважається, що чим більше набір ваги, тим ефективніше дія антипсихотика), за наявності підвищеного апетиту на початку.

Серед великої групи нейролептиків найбільше зростання ваги протягом місяця викликають: клозапін (5 кг), оланзапін (4 кг), тіорідазин, тизерцин, хлорпроксен, хлорпромазин (3 кг), кветіапін (2,5 кг), рисперидон, паліперидон, сертиндол (2 кг).

Менше впливають на вагу галоперидол, трифтазин, флурфеназин, перфеназин (1 кг), луразидон, азенапін, зипразидон (0,5 кг). І тільки два препарати, арипіпразол та амисульпірид, не впливають на масу тіла, а іноді й зменшують її.

Друга група психотропних препаратів — **антидепресанти**, які призначаються для лікування депресії. Депресія, як захворювання, спричиняє зменшення маси тіла. Після поліпшення стану у 2/3 пацієнтів спостерігається її набір, що обумовлено дією антидепресантів.

Слід відзначити, що вага продовжує зростати навіть при відміні лікування. Причому набрана вага більше від маси тіла, втраченої внаслідок депресії.

Загальні особливості при прийомі антидепресантів: — набір ваги відбувається без метаболічного синдрому (на відміну від нейролептиків);



Рисунок 1

- набір ваги спостерігається в перші тижні лікування;
 - можлива рання втрата ваги, але потім знову йде її повернення (у проміжку 4 місяці);
 - середнє збільшення маси тіла на місяць становить 0,57–1,37 кг;
 - якщо пацієнт не має ожиріння на початку, завжди є ризик його виникнення (під ризику ожиріння — через 2–3 роки безперервного вживання антидепресантів);
 - швидкій набір маси тіла — предиктор негативної чутливості до антидепресантів (у нейролептиків — навпаки).
- Депресія та прийом антидепресантів утворюють порочне коло. Якщо в пацієнта є депресія, він приймає антидепресанти, які збільшують вагу. При збільшенні ваги ефективність лікування буде нижчою, тому слід очікувати збільшення симптомів депресії та дози антидепресантів. Якщо така проблема виникає в чоловіків,

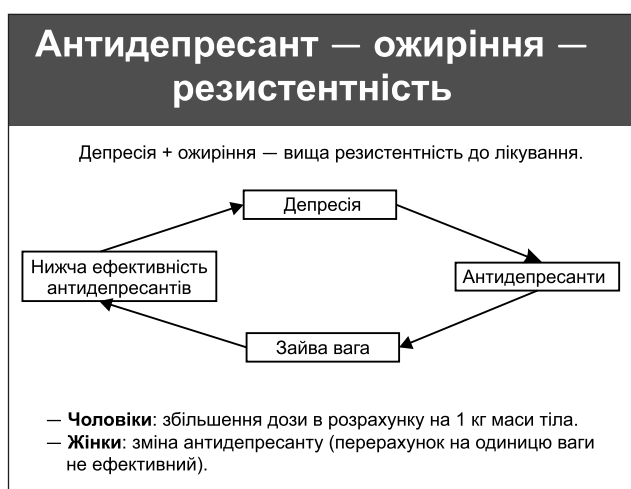


Рисунок 3



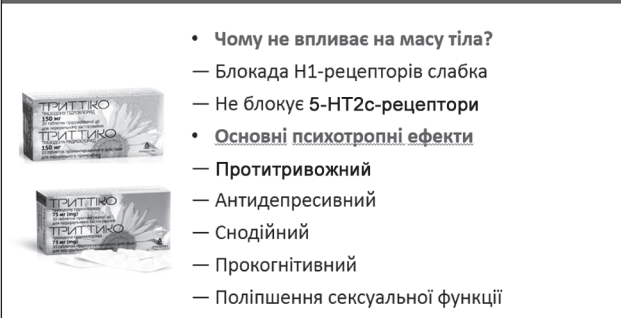
Рисунок 2

- необхідне перераховування дози препарату, у жінок — зміна антидепресанту.
- Чотирициклічні антидепресанти (ЧЦА),** такі як міртазапін, здійснюють блокаду Н1- і 5-НТ2с-рецепторів, що призводить до підвищення потягу до вуглеводів і збільшення ваги (профіль схожий з нейролептиками оланзапіном і клозапіном).
- Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) активують 5-НТ2А-рецептори, але блокують 5-НТ2с-рецептори, що призводить до підвищення апетиту й набору ваги (рис. 4).
- Тразодон (Триттіко)** — це антагоніст/інгібітор зворотного захоплення серотоніну. Він блокує 5-НТ2А-серотонінові рецептори, менше — $\alpha 1$ -адренорецептори й гістамінові рецептори. За рахунок цього поєднаного механізму дії реалізується антидепресивний, анксиолітичний і гіпнотичний ефект препарату.
- Триттіко сприяє відновленню сну, зменшенню ажитації, чинить прокогнітивний ефект (за рахунок впливу**



Рисунок 4

Триттіко (тразодон)



- Чому не впливає на масу тіла?
 - Блокада H1-рецепторів слабка
 - Не блокує 5-HT2c-рецептори
- Основні психотропні ефекти
 - Протитривожний
 - Антидепресивний
 - Снодійний
 - Прокогнітивний
 - Поліпшення сексуальної функції

Рисунок 5

на серотонінові рецептори 5-HT7 типу) і поліпшує сексуальну функцію.

При цьому Триттіко не впливає на масу тіла, що обумовлено слабкою блокадою H1-рецепторів і відсутністю блокади 5-HT2c-рецепторів.

Серед усіх антидепресантів найбільше зростання ваги спостерігається при лікуванні міртазапіном і пароксетином.

Протиепілептичні препарати також можуть впливати на вагу пацієнта. Її збільшення спостерігається при застосуванні вальпроатів, солей літію, габапентину. Не впливають на вагу карбамазепін, окскарбамазепін, ламотриджин. Знижують масу тіла зонізамід і топірамат.

Разом з цим слід відзначити, що, крім дії препаратів, набору маси тіла сприяють такі фактори, як вік пацієнта, статеві конституція, генетична сприйнятливність, сидячий спосіб життя, психічні, коморбідні соматичні й неврологічні захворювання, нездорові харчові звички,

фармакогенне збільшення маси тіла, вживання психоактивних речовин та алкоголю.

Лікування ожиріння передбачає використання немедикаментозної та медикаментозної терапії. Загальна схема корекції та лікування ожиріння включає: підбір препарату з урахуванням вихідної ваги пацієнта; виключення препаратів, здатних підвищувати масу тіла; не призначаються два препарати, які можуть викликати збільшення ваги; рекомендується розглянути повільне нарощування доз, яке частково запобігає зростанню маси в перші тижні; проведення контролю ваги пацієнта; настороженість щодо підвищення маси тіла понад 5 % протягом 3 місяців з перемиканням на препарат з меншим ризиком.

Разом із психотропними препаратами для зниження маси тіла можуть призначатися: метформін, який підвищує чутливість до інсуліну; Д-фенфлурамін (похідне амфетаміну); топірамат, що викликає інгібування ліпогенезу і зниження апетиту; ребоксетин — інгібітор зворотного захоплення норадреналіну і фамотидин або нізатидин — блокатори D2-дофамінових рецепторів, які знижують апетит, декстроамфетамін; флуоксетин (збільшує виділення дофаміну і норадреналіну), який сприяє зниженню апетиту.

Отже, психотропні препарати потрібно підбирати, ретельно зважаючи на індивідуальні особливості людини, враховуючи можливі побічні дії, а за необхідності слід своєчасно їх замінити. Тим більше що сучасна фармакотерапія вдосконалюється, препарати стають ефективнішими й безпечнішими. Це, у свою чергу, підвищує прихильність пацієнтів до лікування і поліпшує його результати.

Підготував
лікар-психіатр О.А. Рошин ■

УДК 614.216:616.8-036.22-056.26(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.4.2024.1079>Нестеренко В.Г.¹, Шевченко О.С.^{1, 2}, Зеленська К.О.¹, Григоров М.М.¹¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²Харківський регіональний інститут проблем охорони громадського здоров'я, м. Харків, Україна

Клініко-епідеміологічні характеристики інвалідизуючих неврологічних захворювань (літературний огляд)

Резюме. Інвалідизуючі неврологічні хвороби супроводжуються порушеннями рухової активності, чутливості, зниженням когнітивних функцій та хронічним болем, часто погіршують якість життя у його останні роки та місяці, стають причиною смерті, у зв'язку з чим їх пропонують розглядати як паліативні хвороби. Для визначення переліку цих хвороб ми зробили вибірку з дослідження глобального тягаря хвороб за період 1990–2010 рр., опублікованого у журналі *Lancet* 2012 року. Із 289 інвалідизуючих хвороб за критеріями безпосереднього або частого коморбідного ураження нервової системи, наявності хронічного болю, зниження когнітивних можливостей та обмеження рухової активності, які є причинами значного погіршення якості життя та працездатності, ми обрали наступні хвороби та патологічні стани: злоякісні новоутворення, СНІД, тяжкі травми, інсульти, демієлінізуючі хвороби, епілепсії, депресії та суїциди, скелетно-м'язові розлади (біль у шиї, попереку, суглобах), головний біль напруги, мігрень, втрата зору та слуху, деменції дорослих, тяжка та глибока розумова відсталість дітей, дитячі церебральні паралічі, вроджені вади розвитку. Ми вивчили тенденції збільшення або зменшення тягаря обраних хвороб за показником кількості років, прожитих з інвалідністю, та проаналізували трактування цих тенденцій за літературними джерелами. Окрему увагу в огляді було приділено інвалідизуючим неврологічним хворобам, які необгрунтовано не розглядаються у системах охорони здоров'я більшості країн як паліативні, — епілепсії, розсіяному склерозу та деменції. Клініко-епідеміологічні характеристики цих хвороб також вивчені бібліосемантичним методом. Пошук літературних джерел для огляду проведений у *PubMed* та *Google Scholar*. Ми дійшли висновку, що лікування пацієнтів з інвалідизуючими неврологічними захворюваннями як паліативних хворих, з відповідними організаційними рішеннями у національних системах охорони здоров'я, допоможе поліпшити якість життя та зменшити страждання як пацієнтів, так і членів їх родин.

Ключові слова: паліативна та хоспісна допомога; прожиті з інвалідністю роки; епілепсія; деменція; розсіяний склероз; огляд

Значна кількість пацієнтів з неврологічними хворобами наприкінці життя потребує паліативної допомоги для гідного та безболісного завершення свого земного шляху [1, 2]. Паліативна допомога призначена для дорослих і дітей з невиліковними хворобами з метою полегшення страждань і поліпшення якості життя. Дослідження, що проводиться з метою вдо-

сконалення паліативної та хоспісної допомоги (ПХД) в Україні, має відповісти на запитання щодо переліку паліативних хвороб, який має бути розширений. Вивчення найбільш поширених інвалідизуючих неврологічних захворювань присвячене тенденціям захворюваності, особливостям перебігу та відповідним підходам до організації ПХД.

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

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

Для кореспонденції: Шевченко Олександр Сергійович, магістр медицини, економіки і педагогіки, директор Харківського регіонального інституту проблем охорони громадського здоров'я, вул. Римарська, 8, м. Харків, 61057, Україна; e-mail: al.shevchenko1976@gmail.com; тел.: +380 (63) 069-90-00; Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна

For correspondence: Alexander S. Shevchenko, MD, Master of Medicine, Economics and Pedagogy, Director of the Kharkiv Regional Institute of Public Health Services, Rymarska st., 8, Kharkiv, 61057, Ukraine; e-mail: al.shevchenko1976@gmail.com; phone: +380 (63) 069-90-00; Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine

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

Аналіз глобального тягаря 289 інвалідизуючих хвороб 1990–2010 років, оприлюднений 2012 року в журналі *Lancet* [3], показав, що національні системи охорони здоров'я недостатньо реагують на виклики, мають недостатньо ефективні стратегії боротьби з цими хворобами. Дані про інвалідизуючі хвороби дослідники отримували з реєстрів раку, туберкульозу й інших захворювань, баз даних серологічного нагляду (наприклад щодо ВІЛ-інфекції), амбулаторних і стаціонарних лікувальних установ (дані про госпіталізацію важливі для таких гострих захворювань, як інсульти й інфаркти), опитувань домашніх господарств (наприклад, щодо розумової відсталості, деменції), когортних досліджень (переважно щодо рівнів ремісії, тривалості та ризиків смерті від багатьох хронічних захворювань). У наших попередніх дослідженнях потреби у ПХД в Україні [4] було використано менше джерел: дані національних реєстрів раку, туберкульозу та державної медичної статистичної звітності національного Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. Використання даних серологічного нагляду, опитувань і когортних досліджень, на нашу думку, може збільшити точність прогнозування потреби у ПХД. Для прогнозування можливе також використання окремих розрахункових стандартних показників. Наприклад, 5-річна виживаність хворих на рак, прогностичні моделі ЮНЕЙДС щодо ВІЛу тощо. Слід зазначити, що реєстри раку створені у багатьох розвинених країнах і швидко створюються у країнах, що розвиваються. А статистика щодо ВІЛу/СНІДу збирається переважно більшістю країн світу за однаковою методикою. Також доступні дані щодо травм з пошкодженням нервової системи, неврологічних наслідків багатьох інфекційних захворювань, але останніми роками в Україні ускладнене отримання статистичних даних щодо вроджених вад розвитку, тяжкої та глибокої розумової відсталості дітей, деменції дорослих.

Пацієнтоорієнтований підхід до лікування та догляду паліативних хворих вимагає ретельного вивчення нозологічних форм, які є основним паліативним діагнозом. Розуміння особливостей перебігу хвороб дозволяє належним чином організувати медичну допомогу (залучати до лікування спеціалістів необхідного профілю, проводити лікування на ранніх етапах захворювання задля зменшення інвалідизації, підвищення якості та тривалості життя паліативних хворих. Але слід також враховувати, що тяжкий стан паліативних хворих пов'язаний з декількома патологічними станами (синдромами) при таких захворюваннях, як інсульт, симптоматична серцева недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Коморбідність також значно впливає на прогноз недожитих років життя й інвалідизації. Для розрахунку цих ризиків використовуються методи розподілу невизначеностей та кваліметрична вага окремих наслідків основної та супутніх хвороб на виникнення інвалідності.

Психоневрологічні розлади посідають перше місце серед причин інвалідності паліативних хворих [3]. Це відбувається через значне поширення, переважно тяж-

кий перебіг хвороб (деменцій, демієлінізуючих хвороб, інсультів у дорослих; вроджених вад розвитку, тяжких перинатальних станів, дитячого церебрального паралічу, запальних хвороб центральної нервової системи, тяжкої та глибокої розумової відсталості у дітей) та їх ускладнень, коморбідність патологічних станів, старіння населення, можливості сучасної медицини, що дозволяє збільшити виживаність тяжких пацієнтів і подовжити їх життя. З точки зору паліативної медицини, важливими є також хвороби, перебіг яких супроводжується хронічним болем (скелетно-м'язовий біль, біль у суглобах) або частим періодичним болем (головний біль напруги, мігрень) [5].

Аналіз наслідків інвалідизуючих неврологічних хвороб у 2010 році [3] показав наступні результати: хронічний головний біль напруги торкнувся 1,43 млрд людей (18,88 % чоловіків та 22,69 % жінок планети, середній показник, незалежно від статі, становив 20,77 %), мігрень була постійною проблемою 1,01 млрд людей (14,70 %, з числа чоловіків — 10,68 %, жінок — 18,79 %), із втратою слуху зіткнулися 1,3 млрд, зору — 661 млн людей. Хронічний біль, розлади чутливості та керування рухом характеризувалися наступними показниками: біль у попереку знижувала працездатність 632 тис. людей (9,17 %, або 9,64 % чоловіків і 8,70 % жінок), остеоартрит колінного суглоба — 251 тис. (3,64 %, або 2,56 % чоловіків і 4,74 % жінок), болю в шії зазнали 332 тис. (4,82 %, або 3,89 % чоловіків і 5,77 % жінок), інших скелетно-м'язових розладів — 561 тис. людей (8,14 %, або 7,56 % чоловіків та 8,73 % жінок). Окремо також треба відзначити 186 тис. (2,70 %) людей з інвалідністю внаслідок травм (3,17 % чоловіків і 2,21 % жінок).

Важливим для нашого дослідження також є показник кількості років, прожитих з інвалідністю (англ. — years lived with disability, YLD). Порівняння цих показників у 1990 і 2010 роках [3] було проведено для всіх вікових категорій, обох статей разом і у розрахунку на 100 тис. населення. Серед 289 причин було нараховано 777 млн випадків YLD, що спричинили в середньому 0,11 втрачених років на людину у світі. 15,3 % спричинили інфекції, хвороби новонароджених та їх матерів, розлади харчування; 78,6 % — неінфекційні хвороби; 6,1 % — травми. Слід також зазначити, що кількість років життя, втрачених через неінфекційні хвороби (англ. — years of life lost, YLL), у 2010 році була меншою та становила 42,8 % [6]. Неврологічні розлади спричинили ще 42,9 млн YLD, більш ніж половина з яких припадає на мігрень, що при цьому не має значного впливу на показник YLL. Звертає на себе увагу також різниця головних причин YLL і YLD у людей старшого віку. Так, хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона є найголовнішими чинниками YLD у людей віком 80 років і старше, а для YLL у цьому віці головною причиною стає рак. Смертність від судинних криз (ішемічної хвороби серця й інсультів) за період 1990–2010 роки збільшилася з приблизно 20 % у 1990 році до орієнтовно 25 % (12,9 млн людей) у 2010 році. За цей період значно зростала смертність від ВІЛ/СНІДу (з 1596 до 4342 на 100 тис. населення), у зв'язку з розвитком епідемії. Незважаю-

чи на незначну частину перебігу захворювання у вигляді нейроСНІДу, що відповідає тематиці огляду, ВІЛ/СНІД є важливою темою в організації ПХД. Сьогодні, за даними ЮНЕЙДС [7], у світі з ВІЛ/СНІДом живуть 39 млн людей. У 2022 році діагностували 1,3 млн нових заражень, а 630 тис. хворих на СНІД померли. Хворі на СНІД, чиє життя добігає кінця, потребують паліативної допомоги й особливого догляду. Але слід також зазначити успіхи у зниженні смертності від СНІДу останнього десятиріччя за рахунок антиретровірусної терапії (АРВТ). Так, для порівняння, 2010 року у світі від СНІДу померло 1,3 млн людей. В Україні нараховується понад 190 тис. ВІЛ-інфікованих, і лише 150 тис. з них отримують АРВТ.

Абсолютна кількість усіх випадків стійкої непрацездатності за аналізований період збільшилася з 583 млн у 1990 році до 777 млн у 2010 році (на 33,3 %), але відносний показник YLD, розрахований на 100 тис. населення, зріс усього на 2,5 % (з 11 004 у 1990 році до 11 283 у 2010 році). Кількість моторних і когнітивних порушень внаслідок енцефаліту в абсолютних числах зросла зі 177 тис. у 1990 році до 198 тис. у 2010 році, але YLD зменшився на 13,9 %, паралельно зі зменшенням YLD щодо самих енцефалітів (на 13,4 %). Аналогічна тенденція була відзначена щодо втрати слуху від середніх отитів: при збільшенні абсолютної кількості з 2,4 млн у 1990 році до 2,8 млн випадків у 2010 році показники YLD зменшилися на 10,8 % (зі 46 на 100 тис. населення у 1990 році до 41 на 100 тис. населення у 2010 році). Значно зросли моторні та когнітивні порушення внаслідок малярії: зі 104 тис. у 1990 році до 211 тис. у 2010 році, зі збільшенням YLD з 2 до 3 на 100 тис. населення (на 50,0 %).

YLD неонатальних станів, що пов'язані з можливою подальшою інвалідністю дітей і дорослих, скоротився на 13,5 % (зі 159 на 100 тис. населення у 1990 році до 137 на 100 тис. населення у 2010 році). Переважна більшість цих станів була скорочена за рахунок неонатальної енцефалопатії, спричиненої родовою травмою й асфіксією під час пологів: YLD у 1990 році становив 106 на 100 тис. населення, а у 2010 році — 89 на 100 тис. населення. Загальна кількість цих енцефалопатій становила 9,4 млн випадків у 2010 році.

Зі старінням населення та підвищенням екологічного тягаря антропогенного забруднення навколишнього середовища за період дослідження на 35,8 % зросла кількість новоутворень: з 2,5 млн вперше зареєстрованих випадків за 1990 рік до 4,5 млн випадків у 2010 році. Значна частина раків у III та IV стадіях супроводжується сильним хронічним боєм і традиційно лікується паліативно. Також окремо потрібно зазначити рак головного мозку та нервової системи, YLD якого також збільшився у світі на 25,6 %, з 57 тис. випадків на рік у 1990 році до 92 тис. у 2010 році. Слід також зауважити, що значна частина тяжких паліативних неврологічних захворювань і паліативних онкологічних захворювань корелює з високою кількістю суїцидів. Цей рівень також є показником якості ПХД тяжким пацієнтам [8]. Дані ВООЗ щодо суїцидів

непрямо свідчать про значні проблеми з адекватним лікуванням та доглядом за тяжкими хворими в Україні [9]: показник смертності від самогубств в Україні (21,6 на 100 тис. населення) перевищує як середньоєвропейський (12,8 на 100 тис.), так і загальносвітовий (9,2 на 100 тис.) у 2019 році.

Значну інвалідизацію у світі спричиняють цереброваскулярні хвороби, кількість яких зросла з 2,3 млн випадків за 1990 рік до 4,3 млн у 2010 році (YLD підвищився на 43,6 %, з 44 на 100 тис. населення у 1990 році до 63 на 100 тис. населення у 2010 році). Зростає як ішемічні інсульти (з 1,9 млн випадків у 1990 році до 3,4 млн випадків у 2010 році, YLD також зростав на 40,2 %, з 35 до 49 на 100 тис. населення відповідно), так і геморагічні інсульти (з 471 до 961 тис., з ростом YLD на 57,0 %, з 9 до 14 на 100 тис. населення відповідно). Дані щодо YLD основних неврологічних інвалідизуючих хвороб, м'язово-скелетних розладів для чоловіків і жінок разом, незалежно від віку, подані у табл. 1.

За період дослідження [3] було також відзначено зростання травматизму — з 34,0 до 47,2 млн випадків на рік (на 38,4 %). YLD при цьому також збільшився на 6,5 % (з 643 на 100 тис. населення у 1990 році до 685 на 100 тис. населення у 2010 році), що приблизно наполовину (на 3,8 %) відбувалося за рахунок збільшення транспортного травматизму (з 228 до 236 на 100 тис. населення відповідно). А за даними ВООЗ [9], 2019 року смертність від дорожньо-транспортних пригод в Україні (10,2 на 100 тис. населення) перевищувала середньоєвропейську (7,4 на 100 тис. населення) на 37,8 %. Від початку повномасштабної війни в Україні до переліку травмованих з наступною інвалідизацією додалася значна кількість поранених військовослужбовців та цивільних (дорослих і дітей). За даними Управління Верховного комісара ООН з прав людини, станом на початок травня 2024 року в Україні поранення різного ступеня тяжкості отримали більше ніж 21 тис. цивільних, орієнтовно 11 тис. загинули. Серед них було 1351 та 548 дітей відповідно [10].

Для зменшення страждань більшості пацієнтів з тяжкими неврологічними захворюваннями, особливо якщо вони призводять до обмеження рухомості, зниження працездатності та супроводжуються сильним хронічним боєм, їх необхідно лікувати як паліативних хворих. При цьому включення хвороб до національного переліку паліативних зазвичай збільшує витрати держави на їх лікування. Але про необхідність саме такого ставлення до епілепсії, наприклад, впевнено говорять В.М. Kluger et al. [11].

Epilepsia — це не окрема нозологія, а група захворювань, що супроводжуються судомами, керованість яких коливається у діапазоні від таких, що піддаються саморегуляції пацієнтом або лікуються хірургічно та медикаментозно, до таких, що не піддаються регуляції [12, 13]. Потреби людей з епілепсією виходять за межі лікування нападів. Вони полягають також у необхідності коригування настрою, когнітивної дисфункції, дистресу, які значно впливають на якість життя хворих [14]. Лікування епілепсії як паліативної хвороби іноді

доцільно починати на ранніх її стадіях. Нейропаліативна допомога, як і інші види ПХД, має бути спрямована на задоволення психосоціальних, емоційних і духовних потреб пацієнтів та їх сімей. Вона має враховувати як самі напади, так і їх очікування (занепокоєння, втоми, депресію), когнітивні та соціальні функції пацієнтів, побічні дії від медикаментів [15, 16]. Рівень самогубств при епілепсії значно вищий порівняно з загальною популяцією (11,0–15,0 % проти 0,4–1,5 %) [17, 18]. В.Р. Hermann et al. пов'язують цей факт з недостатнім розпізнаванням та лікуванням депресії при епілепсії [19]. Про недостатність лікування розладів сну, втоми, болю, зокрема головного, когнітивних порушень та інших проявів деменції говорять S. Hamelin et al., V. Senol et al., P. Martin, A. Mutlu, T.L. Glover & B.M. Kluger, P. Durepos et al. [20–25]. Достатня увага до коморбідних хвороб та ускладнень епілепсії може значно поліпшити якість життя пацієнтів навіть з некерованими нападами. Медикаментозна терапія епілепсії може бути доповнена психотерапією або скоригована залежно від цілей, яких при лікуванні прагне досягнути сам пацієнт. Наприклад, когнітивна ясність, якої пацієнт може жадати більше, ніж позбавлення нападів. Проте у системі цілепокладання найважливішим є позбавлення від нападів, кожний наступний з яких може призвести до значного погіршення когнітивних функцій і раптової смерті (ризик її у 2–4 рази вищий [26]). Тому іноді потрібні додаткові зусилля лікарів для того, щоб позбавлення нападів стало спільною ціллю лікаря та пацієнта [27]. Для уникнення тривоги та страху наступних нападів іноді потрібні психотерапевтичні ресурси, яких не має лікувальний заклад, що опікується пацієнтами з епілепсією. При цьому якісні психотерапевтичні втручання можуть значно пом'якшити перебіг

нападів, знизити їх частоту та поліпшити стан пацієнта між нападами [28, 29].

Координація паліативного догляду пацієнтів з епілепсією часто виконується лікувальними закладами, які лікують основну хворобу. Це обмежує пацієнтів у задоволенні їх потреб в межах того, що може запропонувати цей медичний заклад. Як і при інших видах паліативної допомоги, оптимальним є координація лікування та догляду з відокремленого від лікарень центру паліативної допомоги, якщо таку модель підтримує національна система охорони здоров'я [30]. Моделі надання нейропаліативної допомоги пацієнтам з епілепсією можуть бути різні: від спеціалізованих, коли допомогу надають лікарі зі спеціальною підготовкою у лікуванні епілепсії та паліативних хвороб, до хоспісів, до яких за потреби запрошують невролога з підготовкою у лікуванні епілепсії [31–33].

Важливими є питання працевлаштування пацієнтів з епілепсією, які впливають на якість життя, очікування, рівні тривожності та депресії. За даними Американського товариства хворих на епілепсію, рівень безробіття серед них у 2–3 вищий, ніж у популяції в цілому, і для пацієнтів із середньою тяжкістю епілепсії він сягає 50 % [34]. Втрата працездатності залежить від частоти, сили та керованості нападів, тяжкості ускладнень (зокрема, рівня когнітивних порушень), кількості та тяжкості коморбідної патології [35].

Епілепсія призводить до дискримінації та стигматизації. Хворі на епілепсію у 4 рази рідше за середній рівень у популяції одружуються й отримують задоволення від шлюбу [36]. Наслідком соціальної ізоляції часто є занижена самооцінка. Члени сімей хворих на епілепсію (опікуни) мають високі показники тривоги, депресії та передчасної смертності, зумовленої хронічним стресом

Таблиця 1. Вибіркові дані щодо кількості років, прожитих з інвалідністю (YLD), за 1990 та 2010 роки

Хвороби та патологічні стани	YLD, тис.			YLD, на 100 тис.		
	1990	2010	Δ%	1990	2010	Δ%
Неврологічні розлади	29 389	42 943	46,1	554	623	12,4
Хвороба Альцгеймера	3785	6801	79,7	71	99	38,3
Хвороба Паркінсона	356	606	70,5	7	9	31,2
Епілепсія	6415	8740	36,2	121	127	4,8
Розсіяний склероз	373	524	40,8	7	8	8,3
Мігрень	15 927	22 362	40,4	300	325	8,0
Головний біль напруги	1266	1779	40,5	24	26	8,1
Інші неврологічні розлади	1267	2129	68,0	24	31	29,3
М'язово-скелетні розлади	114 719	165 955	44,7	2164	2409	11,3
Ревматоїдний артрит	2566	3776	41,7	48	55	13,2
Остеоартрит	10 449	17 135	64,0	197	249	26,2
Біль у попереку	58 245	83 063	42,6	1099	1206	9,7
Біль у шії	23 866	33 640	41,0	450	488	8,5
Вроджені вади розвитку	2620	3279	25,2	49	48	-3,7
Дефект нервової трубки	569	754	32,6	11	11	2,0

і втому [37–40]. Їх стан негативно впливає на якість догляду та підтримки хворих. На успіх лікування пацієнтів з епілепсією може також негативно впливати професійне вигорання неврологів, які їх лікують. Опитування N.A. Busis et al. 4127 членів Американської академії неврології (2016) [41], що рівномірно представили всі території США, виявило принаймні один критерій вигорання у 60 % респондентів.

Україна ще у довоєнні часи не тільки зменшила увагу до таких значних у статистичному сенсі паліативних хвороб, як тяжка і глибока розумова відсталість у дітей та деменція у дорослих, припинивши збирати медичні статистичні дані щодо цих захворювань з 2019 року [42], але й навіть не робила належних акцентів на такі тяжкі та значно поширені паліативні захворювання, як епілепсія й розсіяний склероз. Наше дослідження, сподіваємося, стане кроком на шляху виправлення цієї ситуації.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне прогресуюче аутоімунне захворювання нервової системи з вогнищами демієлінізації, яке неминуче призводить до інвалідизації (протягом 10–20 років) та смерті, отже, є паліативним. Кількість хворих на РС у світі перевищує 2,5 млн осіб і зростає на 2,2–3,4 на 100 тис. населення щорічно. Останні 10 років цей приріст сягає 8 на 100 тис. населення у країнах Північної Європи. РС вражає переважно жінок (до 80 %) молодого працездатного соціально активного віку. Початок захворювання припадає на вік 29–33 роки, у жінок це 20–35 років, у чоловіків — 35–45 років. Приблизно третина пацієнтів через 10 років від початку захворювання не здатна переміщуватися без сторонньої допомоги. Через 15 років таких пацієнтів вже до 50 % [43, 44].

В Україні за довоєнних часів нараховували до 21 тис. пацієнтів з РС (більш ніж 60 на 100 тис. населення), 88 % з яких мали інвалідність, 2/3 не могли ані працювати, ані навчатися. Показники інвалідності перевищували європейські у 1,7 раза. Щорічно діагностовано РС вперше встановлювали 1000–1200 особам. Захворювання є тягарем для родин пацієнтів та національної системи охорони здоров'я [45, 46].

Причинами розвитку РС є внутрішні (генетичні), зовнішні фактори (авітаміноз D, дистрес, віруси грипу, герпесу, Епштейна — Барр) та їх поєднання. Симптоматика РС включає сенсорні, рухові, мозочкові, зорові, бульбарні розлади. Діагностика ґрунтується на ідентифікації симптомів за McDonald, тобто поєднанні МРТ-ознак демієлінізації та виявленні олігоклональних антитіл у спинномозковій рідині [47–49].

Оцінка якості та прогнозованої тривалості життя пацієнтів з РС проводиться за шкалою порушень життєдіяльності Куртцке (англ. — Expanded Disability Status Scale, EDSS) [50]. У діапазоні від 4,0 до 9,5 бала шкала ґрунтується на оцінці можливості хворого ходити. Чим вища оцінка — тим тяжчий стан пацієнта. Якщо пацієнт здатний пройти без сторонньої допомоги та відпочинку лише 500 метрів, оцінка за шкалою становить 4 бали, 300 м — 4,5 бала, 200 м — 5 балів, 100 м — 5,5 бала. Стан, оцінений на 6 та більше балів, потребує для пере-

сування палиці, милиць, ходунків або інвалідного візка. Оцінка у 9 балів відповідає постільному режиму. При 9,5 бала пацієнт не може вільно спілкуватися та ковтати. 10 балів за шкалою відповідають смерті від РС. Методика також оцінює пірамідні розлади (м'язова слабкість та малорухомість кінцівок), мозочкові симптоми (тремор, порушення рівноваги), зниження зору, стовбурові розлади (труднощі мовлення, ковтання, неконтрольованість рухів очей), сенсорні розлади (оніміння, парестезії), наслідки порушення іннервації кишечника та сечового міхура, когнітивні розлади (труднощі мислення, погіршення пам'яті).

Прогресуванню захворювання запобігають ранній початок лікування препаратами, що поліпшують нервову провідність, ліквідація дефіциту вітаміну D, адекватна терапія вірусних хвороб, фізична терапія [51, 52]. Від дебюту хвороби, особливо якщо він відбувся у вигляді специфічного клінічно ізольованого синдрому (КІС), пов'язаного з моно- або мультифокальною демієлінізацією, хороший клінічний ефект має використання патогенетичної терапії (глюкокортикостероїди, плазмаферез, інтерферони, глатирамеру ацетат, мітоксантрон, наталізумаб, фінголімод, теріфлюномід, диметилфумарат, окрелізумаб), які зменшують ризики запального пошкодження центральної нервової системи [53, 54]. Слід, однак, відзначити високу вартість цих препаратів.

Для організації паліативного лікування необхідно враховувати фактори, які впливають на перебіг хвороби та прогноз. Серед таких факторів стать і вага пацієнтів. Наявність ожиріння обтяжує перебіг хвороби за рахунок підтримання запального процесу та збільшення навантаження на опорно-рухову систему при розвитку неврологічних ускладнень. Чоловіки хворіють на РС рідше, але перебіг ускладнень зазвичай більш тяжкий. Чоловіки гірше відновлюються після рецидивів хвороби та мають більші когнітивні й моторні розлади. У жінок натомість більшим є вплив рецидивів на функцію зору [55].

Якщо паліативні пацієнти з РС отримують симптоматичне лікування, тривалість їх життя може бути такою ж, як у інших людей без РС. Але своєчасне лікування РС від моменту його дебюту та повноцінне паліативне лікування пацієнтів з РС наприкінці життя в Україні, на жаль, проводяться нечасто. Пацієнтів з РС мало у регіональних центрах паліативної медицини. У багатьох країнах світу серед факторів, що заважають своєчасному лікуванню РС, відзначають низьку прихильність до лікування значної частини пацієнтів, несвоєчасне встановлення діагнозу та високу вартість терапії [56, 57].

Паліативна допомога пацієнтам з РС може надаватися як у хоспісах, так і вдома. Але зважаючи на широкий перелік можливих пошкоджень нервової системи, до виїзної паліативної бригади може бути необхідно залучити лікарів декількох спеціальностей (невролога, гастроентеролога, уролога, офтальмолога). В Україні, яка забезпечує паліативну допомогу на дому за рахунок державного бюджету, мобільні бригади зазвичай включають терапевта або лікаря швидкої допомоги. Для консультування за означеними профілями палі-

ативного пацієнта найчастіше доставляють до стаціонару. Також у постійному контакті на дому з такими пацієнтами перебувають сімейні лікарі, а не неврологи. Це є невирішеною проблемою і для деяких інших країн [58].

Симптоматичне лікування паліативних хворих на РС часто спрямоване на симптоми, які найбільше впливають на якість життя: нейропатичний біль, когнітивні порушення, порушення сну, затримки сечовипускання та випорожнення, спастичні стани, контрактури, пролежні, порушення ковтання. Останній симптом є причиною аспіраційних пневмоній і навіть смерті від задухи. Затримка сечі може потребувати призначення блокувальних α_1 -адренорецепторів, катетеризацій і епіцистостомій [59, 60]. Когнітивні порушення, пов'язані з дефіцитом уваги, порушення довготривалої пам'яті, виконавчого функціонування можуть збільшуватися під впливом депресії та тривоги від усвідомлення невиліковності власного захворювання. Тому для їх корекції доцільні фізичні вправи, освітні програми та когнітивно-поведінкова терапія [61, 62].

Деменція, яка завжди проявлена порушенням когнітивних процесів (пам'яті, виконавчих функцій, планування, судження, критики), так само, як і епілепсія, це не одне, а група різних захворювань, у межах яких вона може бути розглянута як синдром когнітивної дисфункції, як складова нозології. Як вже було зазначено, ще за довоєнних часів в Україні припинили збирання даних медичної статистики щодо деменцій. Повномасштабна війна додатково унеможливило цей процес. Такі обставини ускладнюють визначення та прогнозування потреби у ПХД, необхідних ресурсів системи охорони здоров'я для їх задоволення.

Паліативний стан пацієнтів з деменцією пов'язаний із невиліковністю захворювання, стійкістю та неухильним прогресуванням когнітивних розладів. Згідно з міжнародними рекомендаціями щодо діагностики психічних розладів останнього перегляду (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V) [63], когнітивний розлад — це зниження сприйняття, збереження, перетворення та передачі інформації нижче від преморбідного рівня, яке заважає продуктивній праці, повсякденному функціонуванню людини, самообслуговуванню, впливає на поведінку, почуття, емоції та соматичний стан. З морфологічної та патофізіологічної точки зору нейродегенерація, що призводить до когнітивних порушень, пов'язана з руйнуванням міжнейронних зв'язків та неможливістю утворювати нові.

Із 55 млн пацієнтів з деменцією 70 % мають хворобу Альцгеймера, інші страждають від наслідків судинної деменції (інсультів, транзиторних ішемії), генетичних, ендокринних, метаболічних, інфекційних хвороб. Хворі мають порушення пам'яті, труднощі самоорганізації, концентрації уваги, планування дня, порушення мови, помилки сприйняття (відстані, розміру, галюцинації), дезорієнтовані в часі, неспроможні керувати власними емоціями, відчувають невмотивовані зміни настрою.

Шкала глобального погіршення когнітивних функцій (Global Deterioration Scale, GDS) виділяє 7 стадій їх зниження. На 5-й стадії (при помірній деменції) пацієнти не спроможні існувати без сторонньої допомоги: не пам'ятають власної адреси та номера телефону, імен членів родини, головних фактів власної біографії, дезорієнтовані у часі та просторі, але не потребують допомоги у самообслуговуванні. На 6-й та 7-й стадіях (середня та тяжка деменція) пацієнти потребують паліативної допомоги, спеціального догляду, лікування з виконанням життєзбережувальних процедур.

Висновки

Проведене дослідження дозволило окреслити коло інвалідизуючих паліативних неврологічних захворювань, на яких мають бути зосереджені зусилля національних систем охорони здоров'я, що розбудовують систему паліативної та хоспісної допомоги. Використавши результати глобального дослідження тягаря інвалідизуючих хвороб за 1900–2010 роки, ми виокремили такі хвороби та патологічні стани: злоякісні новоутворення, СНІД, тяжкі травми, інсульти, демієлінізуючі хвороби, епілепсії, депресії та суїциди, скелетно-м'язові розлади (біль у шиї, попереку, суглобах), головний біль напруги, мігрень, втрата зору та слуху, деменції дорослих, тяжка та глибока розумова відсталість дітей, дитячі церебральні паралічі, вроджені вади розвитку. Нами були враховані ураження нервової системи, що призводять до порушення когнітивних функцій, чутливості, руху, зору, слуху, супроводжуються хронічним сильним болем, судомами, ризиком критичних порушень вітальних функцій.

Аналіз літературних джерел дозволив виявити проблему неналежного ставлення у системах охорони здоров'я до епілепсії та розсіяного склерозу як до паліативних хвороб. У зв'язку з цим пацієнти не отримують належного лікування та догляду, а їх опікуни мають високі ризики депресії, тривоги та передчасної смерті.

Паліативні пацієнти з епілепсією та їхні опікуни мають специфічні потреби, для задоволення яких створено та розвивається специфічних напрямків ПХД — нейропаліативна медицина. Пацієнти із розсіяним склерозом вже через 10 років від початку захворювання мають проблеми з рухом і згодом остаточно втрачають можливість до переміщення та самообслуговування. Втрата здатності самообслуговування до паліативного рівня також є важливою ознакою тяжкості стану і при деменціях. Ранній початок лікування цих хвороб, передбачений у сучасних системах паліативної допомоги, здатний загальмувати розвиток хвороб, поліпшити якість життя пацієнтів та їх опікунів (членів їх сімей), зменшити страждання. Ставлення до багатьох інвалідизуючих неврологічних хвороб як до паліативних дозволить правильно розподіляти ресурси національних систем охорони здоров'я та сприятиме розбудові систем паліативної та хоспісної допомоги.

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

Внесок авторів. Внесок у написання статті є рівним (всі автори брали участь у пошуку й аналізі літературних джерел). Дизайн дослідження розроблений В.Г. Нестеренко.

Список літератури

- Nair K, Lee M, Hobson E, Oliver D, Husbands E. End-of-life care of people with long-term neurological conditions. *Pract Neurol*. 2022 Jul 14;22(5):385-91. doi: 10.1136/practneurol-2022-003361.
- Kluger BM, Hudson P, Hanson LC, Bužgovà R, Creutzfeldt CJ, Gursahani R, et al. Palliative care to support the needs of adults with neurological disease. *Lancet Neurol*. 2023 Jul;22(7):619-31. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00129-1.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- Nesterenko VG. The need for palliative and hospice care in Ukraine in 2018–2020. *Medicine Today and Tomorrow*. 2021;90(3):43-52. doi: 10.35339/msz.2021.90.3.nes.
- Katz M. Palliative Care and Movement Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Oct 1;28(5):1520-9. doi: 10.1212/CON.0000000000001162.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. Erratum in: *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):628. PMID: 23245604.
- UNAIDS data 2023. Geneva: UNAIDS; 31 Oct 2023. 436 p. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/data-book-2023_en.pdf
- Harmer B, Lee S, Rizvi A, Saadabadi A. Suicidal Ideation. 2024 Apr 20. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 33351435.
- World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2023. 136 p. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240074323>
- Ukraine. Office of the High Commissioner for Human Rights, United Nations [Internet]. Available at: <https://www.ohchr.org/en/countries/ukraine> [Accessed 01 Jun 2024].
- Kluger BM, Drees C, Wodushek TR, Frey L, Strom L, Brown MG, et al. Would people living with epilepsy benefit from palliative care? *Epilepsy Behav*. 2021 Jan;114(Pt A):107618. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107618.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-21. doi: 10.1111/epi.13709.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *ILAE official report*. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
- Mula M, Cock HR. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol*. 2015 Jan;22(1):24-30. doi: 10.1111/ene.12603.
- Baca CB, Vickrey BG, Vassar S, Berg AT. Disease-targeted versus generic measurement of health-related quality of life in epilepsy. *Qual Life Res*. 2015 Jun;24(6):1379-87. doi: 10.1007/s11136-014-0867-5.
- Loring DW, Meador KJ, Lee GP. Determinants of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004 Dec;5(6):976-80. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.08.019.
- Mbizvo GK, Bennett K, Simpson CR, Duncan SE, Chin RFM. Epilepsy-related and other causes of mortality in people with epilepsy: A systematic review of systematic reviews. *Epilepsy Res*. 2019 Nov;157:106192. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106192.
- Chang BP, Tezanos K, Gratch I, Cha C. Depressed and suicidal patients in the emergency department: an evidence-based approach. *Emerg Med Pract*. 2019 May;21(5):1-24. PMID: 31033267.
- Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2:S31-41. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01522.x.
- Hamelin S, Kahane P, Vercueil L. Fatigue in epilepsy: a prospective inter-ictal and post-ictal survey. *Epilepsy Res*. 2010 Oct;91(2-3):153-60. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.07.006.
- Senol V, Soyuer F, Arman F, Öztürk A. Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic, and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007 Feb;10(1):96-104. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.08.006.
- Martin P. Schmerz und Epilepsie: Eine klinisch-neuroanatomisch-pathophysiologische Übersicht [Pain and epilepsy: A clinical, neuroanatomical and pathophysiological review]. *Schmerz*. 2018 Aug;32(4):301-20. doi: 10.1007/s00482-018-0298-2. [In German].
- Mutlu A. Association between epilepsy and headache. *Neurol Sci*. 2018 Dec;39(12):2129-2134. doi: 10.1007/s10072-018-3558-0.
- Glover TL, Kluger BM. Palliative medicine and end-of-life care. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:545-61. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00030-3.
- Durepos P, Wickson-Griffiths A, Hazzan AA, Kaasalainen S, Vastis V, Battistella L, Papaioannou A. Assessing Palliative Care Content in Dementia Care Guidelines: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2017 Apr;53(4):804-13. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.10.368.
- Watila MM, Balarabe SA, Ojo O, Keezer MR, Sander JW. Overall and cause-specific premature mortality in epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2018 Oct;87:213-25. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.07.017.
- Morrish P, Duncan S, Cock H. Epilepsy deaths: Learning from health service delivery and trying to reduce risk. *Epilepsy Behav*. 2020 Feb;103(Pt B):106473. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106473.
- Westerhuis W, Zijlmans M, Fischer K, van Andel J, Leijten FS. Coping style and quality of life in patients with epilepsy: a cross-sectional study. *J Neurol*. 2011 Jan;258(1):37-43. doi: 10.1007/s00415-010-5677-2.
- Taylor J, Jacoby A, Baker GA, Marson AG, Ring A, Whitehead M. Factors predictive of resilience and vulnerability in new-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Mar;52(3):610-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02775.x.

30. Lekhan VM. Retrospective analysis of the construction of the national system of hospice and palliative care in Great Britain. 2024;11(1):5p. In press. doi: 10.35339/ic.11.1.lvm.
31. Tarolli CG, Holloway RG. Palliative care and Parkinson's disease: outpatient needs and models of care over the disease trajectory. *Ann Palliat Med.* 2020 Feb;9(Suppl 1):S44-S51. doi: 10.21037/apm.2019.11.11.
32. Kluger BM, Persenaire MJ, Holden SK, Palmer LT, Redwine H, Berk J, et al. Implementation issues relevant to outpatient neurology palliative care. *Ann Palliat Med.* 2018 Jul;7(3):339-48. doi: 10.21037/apm.2017.10.06.
33. Kamal AH, Bull JH, Swetz KM, Wolf SP, Shanafelt TD, Myers ER. Future of the Palliative Care Workforce: Preview to an Impending Crisis. *Am J Med.* 2017 Feb;130(2):113-4. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.046.
34. Smeets VM, van Lierop BA, Vanhoutvin JP, Aldenkamp AP, Nijhuis FJ. Epilepsy and employment: literature review. *Epilepsy Behav.* 2007 May;10(3):354-62. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.02.006.
35. Jacoby A, Snape D, Baker GA. Determinants of quality of life in people with epilepsy. *Neurol Clin.* 2009 Nov;27(4):843-63. doi: 10.1016/j.ncl.2009.06.003.
36. Tedrus GM, Fonseca LC, Pereira RB. Marital status of patients with epilepsy: factors and quality of life. *Seizure.* 2015 Apr;27:66-70. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.028.
37. Karakis I, Cole AJ, Montouris GD, San Luciano M, Meador KJ, Piperidou C. Caregiver burden in epilepsy: determinants and impact. *Epilepsy Res Treat.* 2014;2014:808421. doi: 10.1155/2014/808421.
38. Zhu XR, Zhao T, Gu H, Gao YJ, Wang N, Zhao P, et al. High risk of anxiety and depression in caregivers of adult patients with epilepsy and its negative impact on patients' quality of life. *Epilepsy Behav.* 2019 Jan;90:132-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.11.015.
39. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *JAMA.* 1999 Dec 15;282(23):2215-9. doi: 10.1001/jama.282.23.2215.
40. Thompson PJ, Upton D. The impact of chronic epilepsy on the family. *Seizure.* 1992 Mar;1(1):43-8. doi: 10.1016/1059-1311(92)90054-5.
41. Busis NA, Shanafelt TD, Keran CM, Levin KH, Schwarz HB, Molano JR, et al. Burnout, career satisfaction, and well-being among US neurologists in 2016. *Neurology.* 2017 Feb 21;88(8):797-808. doi: 10.1212/WNL.0000000000003640. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28122905; PMCID: PMC5344080.
42. Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, all departments and private institutions (2008–2023). Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine [Internet]. Available at: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanividomstva.html> [Accessed 01 Jun 2024].
43. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019 Jan;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
44. Walton C, King R, Rechman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020 Dec;26(14):1816-21. doi: 10.1177/1352458520970841.
45. Latorraca CO, Martimbianco ALC, Pachito DV, Torloni MR, Pacheco RL, Pereira JG, Riera R. Palliative care interventions for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 22;10(10):CD012936. doi: 10.1002/14651858.CD012936.pub2.
46. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Mar;18(3):269-85. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5.
47. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J.* 2017 Apr-Jun;19(1):1-10. doi: 10.22074/cellj.2016.4867.
48. Martin R, Sospedra M, Rosito M, Engelhardt B. Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis. *Eur J Immunol.* 2016 Sep;46(9):2078-90. doi: 10.1002/eji.201646485.
49. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
50. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
51. Bromley LE, Weinstock-Guttman B. Effects of Physical Therapy and Dalfampridine on Function and Quality of Life in Nonambulatory Individuals with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Int J MS Care.* 2024 May-Jun;26(3):98-103. doi: 10.7224/1537-2073.2023-063.
52. Noyes K, Weinstock-Guttman B. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2013 Nov;19(17 Suppl):s321-31. PMID: 24494633.
53. Simacek KF, Ko JJ, Moreton D, Varga S, Johnson K, Katic BJ. The Impact of Disease-Modifying Therapy Access Barriers on People with Multiple Sclerosis: Mixed-Methods Study. *J Med Internet Res.* 2018 Oct 30;20(10):e11168. doi: 10.2196/11168.
54. Tomassini V, Sinclair A, Sawlani V, Overell J, Pearson OR, Hall J, Guadagno J. Diagnosis and management of multiple sclerosis: MRI in clinical practice. *J Neurol.* 2020 Oct;267(10):2917-25. doi: 10.1007/s00415-020-09930-0.
55. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kolbel G, Pepper G, Sormani MP, Thalheim C, Traboulsee A, Vollmer T. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Sep;9 Suppl 1:S5-48. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.003.
56. Nadeem M, Mufti O, Ahsan I, Naheed R, Faheem S. Treatment of Multiple Sclerosis. *Neuroscience and Medicine.* 2016;(7):74-82. doi: 10.4236/nm.2016.72009.
57. Solari A, Giordano A, Sastre-Garriga J, Köpke S, Rahn AC, Kleiter I, et al.; guideline task force. EAN guideline on palliative care of people with severe, progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020 Aug;27(8):1510-29. doi: 10.1111/ene.14248.
58. Solari A, Giordano A, Patti F, Grasso MG, Confalonieri P, Palmisano L, et al.; PeNSAMI Project. Randomized controlled trial of a home-based palliative approach for people with severe multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Apr;24(5):663-74. doi: 10.1177/1352458517704078.
59. Ansari NN, Tarameshlu M, Ghelichi L. Dysphagia In Multiple Sclerosis Patients: Diagnostic And Evaluation Strategies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2020 Mar 26;10:15-28. doi: 10.2147/DNND.S198659.
60. Sparaco M, Bonavita S. Pelvic Floor Dysfunctions and Their Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *J Clin Med.* 2022 Mar 31;11(7):1941. doi: 10.3390/jcm11071941.
61. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and

therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020 Oct;19(10):860-71. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5.

62. Morris-Bankole H, Ho AK. Uncovering patterns of real-world psychological support seeking and the patient experience in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Mar;59:103666. doi: 10.1016/j.msard.2022.103666.

63. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. DSM-5.* Washington, DC; London, England: American Psychiatric Association; 2013. 992 p. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.

64. Weisbrod N. Primary Palliative Care in Dementia. *Neurotherapeutics.* 2022 Jan;19(1):143-51. doi: 10.1007/s13311-021-01171-x.

65. Walsh SC, Murphy E, Devane D, Sampson EL, Connolly S, Carney P, O'Shea E. Palliative care interventions in advanced dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Sep 28;9(9):CD011513. doi: 10.1002/14651858.CD011513.pub3.

Отримано/Received 04.04.2024

Рецензовано/Revised 14.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.04.2024 ■

Information about authors

Valentyna G. Nesterenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Public Health and Health Care Management, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vh.nesterenko@knmu.edu.ua; phone: +380 (95) 307-11-70; <https://orcid.org/0000-0002-3773-9525>

Alexander S. Shevchenko, MD, Master of Medicine, Economics and Pedagogy, Director of the Kharkiv Regional Institute of Public Health Services, Kharkiv, Ukraine; e-mail: al.shevchenko1976@gmail.com; phone: +380 (63) 069-90-00; Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4291-3882>

Kateryna O. Zelenska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Social Work, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: zelenskaya135@gmail.com; phone: +380 (50) 632-47-11; <https://orcid.org/0000-0002-9190-8211>

Mykola M. Hryhorov, MD, Assistant, Department of Public Health and Health Care Management, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mm.hryhorov@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.

Authors' contribution. The contribution to the writing of the article is equal (all authors participated in the search and analysis of literary sources). The design of the study belongs to V.G. Nesterenko.

V.G. Nesterenko¹, A.S. Shevchenko^{1, 2}, K.O. Zelenska¹, M.M. Hryhorov¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Regional Institute of Public Health Services, Kharkiv, Ukraine

Clinical and epidemiological characteristics of disabling neurological diseases (literature review)

Abstract. Disabling neurological diseases are accompanied by disturbances in motor activity, sensitivity, cognitive impairment and chronic pain, often reduce the quality of life in its last years and months, cause death, and therefore they are proposed to be considered as palliative diseases. To determine the list of these diseases, we made a selection from the analytical report of the Global Burden of Disease Study for 1990–2010, published in the *Lancet* journal in 2012. Of 289 disabling diseases, based on the criteria of direct or frequent comorbid damage to the nervous system, the presence of chronic pain, cognitive decline and limitation of motor activity, which are the causes of a significant decrease in the quality of life and work capacity, we chose the following diseases and pathological conditions: malignant neoplasms, AIDS, severe injuries, strokes, demyelinating diseases, epilepsy, depression and suicide, musculoskeletal disorders (neck, lower back pain, arthritis), tension headache, migraine, loss of vision and hearing, dementia of adults, severe and profound mental retardation of children, children's

cerebral palsy, congenital malformations. We studied the trend of increasing or decreasing the burden of selected diseases depending on the number of years lived with disability and analyzed the interpretation of these trends according to literary sources. Special attention in the review was paid to disabling neurological diseases, which are unjustifiably not considered in the health care systems of most countries as palliative: epilepsy, multiple sclerosis and dementia. The clinical and epidemiological characteristics of these diseases were also studied by the bibliosemantic method. The search for literature sources for the review was conducted in PubMed and Google Scholar. It is concluded that the treatment of patients with disabling neurological diseases as palliative patients, with appropriate organizational solutions in national health care systems, will help to improve the quality of life and reduce suffering of both patients and their family members.

Keywords: palliative and hospice care; years lived with disability; epilepsy; dementia; multiple sclerosis; review

Хронічний стрес в умовах війни та репродуктивне здоров'я жінки: можливості нейрогормональної корекції при синдромі гіперандрогенії

Хронічний стрес є однією з найактуальніших проблем сучасного суспільства. В умовах війни, постійних загроз та невизначеності більшість населення нашої країни, особливо жінки, перебувають у стані перманентного стресу, що призводить до розвитку й загострення широкого спектра захворювань, зокрема порушень репродуктивної системи.

28 березня за підтримки Видавничого дому «Заславський», медичного порталу www.mif-ua.com відбувся медичний форум «Жінка у фокусі фахової медицини», у рамках якого розглядалися такі важливі питання, як дисбіотичні зміни мікробіому кишечника і статевих шляхів, їх зв'язок з гінекологічними розладами, особливості терапії рецидивуючого бактеріального вагінозу, сучасний підхід до лікування циститів, негормональна терапія клімактеричного синдрому, нейрогормональна корекція при синдромі гіперандрогенії в умовах війни.

З доповіддю «Хронічний стрес в умовах війни та репродуктивне здоров'я жінки: можливості нейрогормональної корекції при синдромі гіперандрогенії» виступила кандидат медичних наук, лікар акушер-гінеколог медичного центру «Медейра» Нідельчук Оксана Василівна.

Стрес (від англ. stress — напруження, тиск) — стан тривоги, спричинений несприятливими (загрозливими) обставинами, що вмикає реакцію «бий та тікай», фокусує людину на уникненні/подоланні загрози. Термін «стрес» у фізіологію та психологію вперше ввів у 1932 році Волтер Бредфорд Кеннон у своїх класичних роботах з універсальної реакції «боротись чи втікати» (англ. fight-flight response). Досить часто авторство терміна приписують відомому канадському фізіологу Гансу Сельє, проте використовувати саме поняття «стрес» він почав лише у 1946 році для пояснення загального адаптаційного напруження.

Згідно із класифікацією (за Г. Сельє) розвиток стресової реакції складається з кількох стадій, кожна з яких

характеризується специфічними фізіологічними змінами в організмі. На першій стадії, що відома як стадія тривожності, спостерігається зменшення розмірів вилочкової залози, селезінки та лімфатичних вузлів. Це пов'язано з активацією глюкокортикостероїдів. Друга стадія — резистентності — відзначається гіпертрофією кори наднирників і стійким підвищенням секреції глюкокортикостероїдів та адреналіну. Ці гормони збільшують об'єм циркулюючої крові, підвищують артеріальний тиск і підсилюють утворення глікогену в печінці. Третя стадія, відома як стадія виснаження, настає, коли стресовий фактор продовжує діяти надто сильно й тривало. Розвивається стійке виснаження кори наднирників, знову з'являються реакції тривожності. Ці процеси є необоротними, призводять до розвитку патологічних змін в організмі. Розуміння трьох стадій стресової реакції має важливе значення для вивчення впливу стресу на фізіологію організму й для розробки методів запобігання його негативним наслідкам та їх лікування.

Згідно із сучасними даними, хронічний стрес визначається наявністю специфічних ознак, поява яких пов'язана із тривалим впливом стресових чинників на організм людини. Це постійна втома, виснаження, тривожність, панічні атаки, почуття пригніченості, поява або посилення залежності від тютюну та алкоголю, головний біль, розлади сну, порушення пам'яті та концентрації уваги, м'язовий біль, порушення координації рухів, загострення хронічних захворювань, сухість шкіри, ламкість та випадіння волосся, ламкість нігтів, набряки кінцівок, зайва вага. Слід відзначити, що стрес-реакції у жіночому організмі мають свої особливості. У жінок стресові розлади спостерігаються втричі частіше, ніж у чоловіків. Характер реакції на стрес і психоемоційний стан жінки визначаються рівнем естрогенів та залежать від віку і фази оваріального циклу. Відповідь на стрес гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (ГННС) у жінок значно сильніша, ніж у чоловіків. Окрім того, самі по собі естрогени мають стимулюючий вплив на

ГГНС. Як наслідок, утворюється порочне коло, яке ще більше ускладнює симптоми хронічного стресу.

Механізм взаємодії репродуктивної системи із ГГНС та норадреналіновою системою блакитної плями під час стресу був запропонований Дж.П. Крусом. Він пов'язаний із підвищеним рівнем кортизолу, який пригнічує секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону (ГТРГ) у гіпоталамусі, лютеїнізуючого гормону у гіпофізі, естрадіолу та прогестерону у яєчниках, нівелює стимулюючу дію естрадіолу на збільшення матки та знижує чутливість тканин до інсуліну. Таким чином, підвищення рівня кортизолу спричиняє значні порушення в роботі репродуктивної системи жіночого організму, що включає зміни у функціонуванні яєчників, гіпоталамуса, гіпофіза та інших органів і, як наслідок, призводить до розладів репродуктивної функції.

Стрес також може викликати функціональну гіперпролактинемію, що характеризується підвищеним рівнем пролактину у крові, який пригнічує репродуктивну функцію на різних рівнях. У гіпоталамусі під впливом підвищеного пролактину відбувається зменшення синтезу та вивільнення ГТРГ і знижується чутливість гіпоталамуса до естрогенів. У яєчниках пролактин гальмує гонадотропін-залежний синтез стероїдів, знижує їх чутливість до екзогенних гонадотропінів. Проллактин зменшує секрецію прогестерону жовтим тілом, що призводить до порушення нормального менструального циклу. Надлишок пролактину може сприяти патологічній проліферації тканин молочної залози.

Вплив психоемоційного стресу на репродуктивне здоров'я жінок має суттєві клінічні наслідки, які можуть проявлятися як загостренням вже існуючих порушень, так і розвитком захворювань нейроендокринного генезу, появою первинних порушень та захворювань. Усе це призводить до тяжкого перебігу передменструального синдрому (ПМС) та клімактеричного періоду, порушення оваріально-менструального циклу (ОМЦ), аномальним матковим кровотечам, ановуляції, аменореї, менструальної мігрені, циклічної масталгії, транзиторної гіперандрогенії (акне), синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), коливанню маси тіла та імуносупресії. Слід відмітити, що в умовах війни стрес значно підсилюється, що викликає зростання кількості цих порушень.

За результатами власних спостережень відмічено, що тяжкий перебіг ПМС збільшився до 25 %, тяжкий перебіг клімактеричного періоду — до 70 %, порушення ОМЦ — до 90–95 %. Аномальні маткові кровотечі зустрічаються у 11–13 % випадків, тяжкі менструальні кровотечі — у 30 %, ановуляція — у 30 %, аменорея — у 10 %, менструальна мігрень — у 7–21 %, циклічна масталгія — у 51 %. За останній рік також підвищилася частота транзиторної гіперандрогенії (акне), мультикістозних яєчників, коливання маси тіла та імуносупресії.

Обстеження пацієнок з порушеннями репродуктивної системи і хронічним стресом включає:

— виявлення скарг із боку репродуктивної системи (регулярність менструального циклу, наявність кровотеч, ПМС, масталгії та ін.);

— гінекологічний огляд, пальпацію молочних залоз;
— ультразвукову діагностику органів малого таза і молочних залоз;

— лабораторне обстеження (загальний клінічний аналіз крові, рівень феритину, індекс НОМА, показники глікованого гемоглобіну, ліпідограма, рівень лептину, 25-гідроксивітаміну D, тиреотропного гормону, вільного тироксину, антитіл до пероксидази щитоподібної залози, пролактину, чоловічих статевих гормонів);

— визначення рівня стресу за шкалою PSM-25 (Lemur, Tessier & Fillion, 1991).

За власним дослідженням, у період війни спостерігається значний ріст рівня кортизолу (норма < 6,65 нг/мл): у період з вересня по грудень 2022 року він становив 12–18 нг/мл, з січня по травень 2023 року — 18–23 нг/мл, з червня по вересень 2023 року — 23–32 нг/мл, з жовтня по грудень 2023 року — 23–32 нг/мл. Ці дані свідчать про зростання впливу стресу на організм жінки, зокрема на її репродуктивну функцію.

Також дослідження показали зміни інших лабораторних показників — С-реактивного білка, молочної кислоти (лактат), пірвіноградної кислоти (піруват), аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), коефіцієнта Ріверса (АСТ/АЛТ), загального аналізу крові, гематологічних індексів. За останній час змінився рівень антимюллерового гормону, який бере участь у дозріванні фолікулів, а також їх відборі для овуляції, співвідношення ЛГ/ФСГ, показники андрогенів (тестостерон загальний, вільний).

Гіперандрогенія — це стан, при якому в жіночому організмі підвищується утворення або активність чоловічих статевих гормонів або відбувається збільшення чутливості тканин та органів до них. Тестостерон впливає на мозок, молочні залози, м'язи, кістки, жирову тканину, печінку та зовнішні статеві органи; дигідротестостерон — на волосяні фолікули, сальні залози та статеві органи. Клінічними проявами гіперандрогенії є гірсутизм, акне, андрогенна алопеція, вірилізація, СПКЯ та олігоановуляція. Лабораторне дослідження дозволяє підтвердити ановуляцію на основі підвищення індексу ЛГ/ФСГ до більше ніж 2,5, що є патогномічним симптомом СПКЯ, низького рівня прогестерону за 6–8 днів до менструації в двох і більше послідовних циклах при їх регулярності, відсутності секреторних перетворень ендометрію за даними морфологічних досліджень.

Існують рекомендації щодо менеджменту СПКЯ, ключовими положеннями яких є:

— діагностика СПКЯ має проводитися за основними критеріями, що передбачають визначення рівня антимюллерового гормону замість ультразвукового дослідження яєчників;

— після встановлення діагнозу СПКЯ необхідно здійснити комплексну оцінку репродуктивного, метаболічного, серцево-судинного та психологічного статусу пацієнтки;

— рекомендовано розробити індивідуальний план медичного спостереження з акцентом на формування здорового способу життя та запобігання надмірній вазі;

— ефективна фармакотерапія, зокрема метформін та комбіновані оральні контрацептиви залишаються основою лікування СПКЯ;

— рекомендовано розглянути застосування інозитолів для поліпшення метаболічних показників, стимуляції овуляції та зменшення проявів гірсутизму;

— необхідно проводити скринінг та адекватне лікування депресії й тривоги у жінок із СПКЯ;

— вкрай важливо поліпшити обізнаність як жінок, так і медичних працівників щодо сучасних підходів до діагностики та лікування СПКЯ;

— рекомендовано розробити інтегровані моделі медичного нагляду та забезпечити спільне прийняття рішень лікарем і пацієнткою.

Лікування стресіндукованих порушень репродуктивної системи має бути комплексним і включати заходи щодо нормалізації психоемоційного стану та купірування нейроендокринних розладів. Завдання, які стоять перед лікарем акушером-гінекологом при корегуванні порушень репродуктивної функції в умовах постійного психоемоційного стресу, охоплюють: максимальну ефективність, меншу кількість побічних ефектів, досягнення швидкого терапевтичного ефекту та можливість довготривалого застосування. Для їх вирішення доцільно використовувати комплексні біорегуляційні препарати (КБП) виробництва компанії «Хеель».

Група гінекологічних КБП, які корегують нейроендокринні порушення, — це Клімакт-Хеель[®], Оваріум композитум[®] та Мулімен[®]. Клімакт-Хеель[®] призначається при порушеннях, пов'язаних з клімактеричним періодом, який супроводжується відчуттям жару, пітливістю, посиленням серцебиття, запамороченням, розладами сну, депресією, меланхолічним настроєм, невротизмом, судинною дистонією, мігренню. Оваріум композитум[®] використовують при дисменореї, мастопатії, клімаксі, менорагії та різних порушеннях обміну речовин, пов'язаних зі зниженням синтезу жіночих статевих гормонів, включно з геріатричними, недостатністю функції передньої частки гіпофізу (гіпопітуїтаризм). Мулімен[®] рекомендується для лікування ПМС, альгодисменореї, менструальної мігрені та психовегетативної лабільності.

Усі гінекологічні комплексні біорегуляційні препарати не взаємодіють з іншими препаратами, мають найвищий рівень безпеки, малу кількість побічних ефектів (алергічні реакції — поодинокі), для досягнення швидкого терапевтичного ефекту можуть використовуватися в режимі пульс-терапії. Завдяки комбінованим схемам біорегуляційної корекції стресіндукованих станів та захворювань нейроендокринного генезу у жінок можливо досягнення швидкого і стійкого терапевтичного ефекту. Дія гінекологічних КБП базується на активації захисних сил організму і нормалізації порушених функцій за рахунок речовин рослинного, мінерального та тваринного походження, що входять до складу препаратів. З огляду на безпечність, відсутність взаємодії з іншими препаратами, малу кількість побічних ефектів гінекологічні КБП можуть застосовуватися довготривало.

Із групи неврологічних КБП, які корегують психоемоційні порушення та прояви ПТСР, залежно від стану пацієнтів можуть призначатися Ньюрексан[®], Нервохеель[®] та Церебрум композитум[®]. Ньюрексан[®] показаний при нервовому занепокоєнні, безсонні. Нервохеель[®] використовують при підвищеній нервовій збудливості, психосоматичних порушеннях, клімактеричному невротизмі, дратівливості, безсонні, депресії, вегетативній дистонії, невротичних та невротоподібних синдромах різного генезу, психопатії, екзогенній депресії. Церебрум композитум[®] Н використовують при органічних та функціональних порушеннях нервової системи, розладах пам'яті, енцефалопатіях різного походження, геріатричних змінах, демієлінізуючих та дегенеративних захворюваннях.

Основними перевагами неврологічних КБП над препаратами інших груп є високий рівень їх безпеки, відсутність взаємодії з іншими препаратами, відсутність впливу на концентрацію уваги, керування транспортом, працездатність, завдяки чому вони можуть призначатися для довготривалого прийому. У дослідженні В.К. Doering et al. (2016) було виявлено, що призначення Ньюрексану[®] сприяє зниженню рівня біомаркерів стресу: кортизолу в слині та адреналіну в плазмі крові, що свідчить про вплив препарату на ланки стресу.

В умовах воєнного часу жінки як ніколи відчувають стрес, причому вплив психоемоційних чинників є постійним та довготривалим. Тривалість дії стресу на сьогодні неможливо спрогнозувати. У багатьох випадках поведінкові та фізіологічні наслідки попереднього стресу можна спостерігати лише після нового стресора, що свідчить про довгострокові приховані наслідки початкового впливу. Усе це потребує посилення терапії для відновлення психоемоційного стану з використанням комбінованих схем біорегуляційної корекції, з обов'язковим поєднанням гінекологічних і неврологічних КБП.

При порушеннях оваріально-менструального циклу, які супроводжуються нервозністю, легкими або помірними порушеннями сну, доцільно використовувати комбінацію препаратів Мулімен[®] + Ньюрексан[®]. При ОМЦ і підвищеній нервовій збудливості, емоційній лабільності, стані психічного і фізичного виснаження, психосоматичних розладах призначають Мулімен[®] + Нервохеель[®].

Якщо мають місце порушення ОМЦ, емоційні розлади та гіперандрогенія, ці схеми можуть бути посилені. Як посилену схему призначають Мулімен[®] 15–30 крапель 3 рази на день 3 місяці, Нервохеель[®] 1 таблетку 3 рази на день 3 місяці, Ньюрексан[®] 1 таблетку 3 рази на день 1 місяць, потім Хепель[®] 1 таблетку 3 рази на день 1 місяць, Гепар комп. Хеель[®] — 2,2 мл (1 ампула) 2 рази на тиждень № 10. Ця схема дозволяє відновити тривалість менструального циклу, кількість менструальних виділень, вчасне дозрівання та вихід яйцеклітини, тривалість II фази менструального циклу, скорегувати недостатність лютеїнової фази, якість та тривалість сну, симптоми циклічної масталгії, зменшити прояви гіперандрогенії.

Порушення ОМЦ у підлітковий, репродуктивний та клімактеричний періоди пов'язані зі зниженням синтезу жіночих статевих гормонів. При ОМЦ, який виникає внаслідок недостатнього рівня жіночих статевих гормонів, та підвищеній нервовій збудливості, емоційній лабільності, психосоматичних розладах використовують Оваріум композитум® + Нервохеель®. Порушення ОМЦ та виснаження (психічне і загальне), зниження настрою та пам'яті, безсоння, головний біль, депресія, психічні порушення передбачають використання Оваріум композитум® + Церебрум композитум Н®.

При погіршенні стану можливе використання Оваріум композитум® + Нервохеель® + Ньюрексан®. Також добре зарекомендувала себе схема: Ньюрексан® 1 таблетка кожні 30 хвилин (10 таблеток), Нервохеель® 2-годинна схема — 1 таблетка кожні 15 хвилин (10 таблеток) з переходом на Нервохеель® — 1 таблетка 3 рази на день 3 місяці, Ньюрексан® 1 таблетка 3 рази на день 1 місяць + Оваріум композитум® 1 раз на день в/м через день № 10, Мулімен® — 15–30 крапель 3 рази на день 3 місяці. При гіперандрогенії та порушенні функції печінки або жовчновивідних шляхів ця схема доповнюється призначенням Хепель® 1 таблетка 3 рази на день 1 місяць та Гепар комп. Хеель® 2,2 мл (1 ампула) 2 рази на тиждень № 10. Ця схема забезпечує відновлення менструальної функції після тривалої відсутності протягом 6–9 місяців, дозрівання та вихід яйцеклітини, зменшення проявів гіперандрогенії.

Основними перевагами КБП для корегування порушень репродуктивної функції в умовах постійного психоемоційного стресу є досягнення швидкого терапевтичного ефекту, використання комбінованих схем, які забезпечують максимальну ефективність, активацію захисних сил організму і нормалізацію порушених функцій, відсутність або мала кількість побічних ефектів, найвищий рівень безпеки, можливість довготривалого застосування, а також відсутність взаємодії з іншими препаратами.

Таким чином, на підставі всього наведеного вище можна дійти таких висновків:

— в умовах воєнного часу вплив психоемоційних факторів постійний та довготривалий, його тривалість спрогнозувати неможливо;

— у багатьох випадках поведінкові та фізіологічні наслідки попереднього стресу можна спостерігати лише після нового стресора, що свідчить про довгострокові приховані наслідки початкового впливу;

— комбіновані схеми біорегуляційної корекції стресіндукованих станів та захворювань нейроендокринного генезу у жінок можуть бути рекомендовані для застосування в умовах воєнного часу;

— комбінація препаратів, дозування та тривалість прийому обираються індивідуально залежно від клінічних проявів.

Підготувала Тетяна Чистик ■

UDC 616.36-008.9-056.7-073.43-079-052

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.4.2024.1080>I.K. Voloshyn-Haponov^{1, 2}, I.I. Chernenko¹, N.P. Voloshyna²¹V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine²State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Structural and functional changes in organs of the abdominal cavity in patients with Wilson's disease

Abstract. The paper presents the results of the ultrasound diagnosis of 76 patients with neurological forms of hepatocerebral dystrophy, or Wilson's disease (WD), who were examined and treated at the clinic of the Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. According to ultrasound diagnosis, all patients had pathological changes in the liver. In 58 % of patients, these changes corresponded to chronic hepatitis, in 42 % — to liver cirrhosis. 32 % of patients had evidence of portal hypertension. A Doppler test showed that background hepatic hemodynamics in patients with neurological forms of hepatocerebral dystrophy was within normal limits, but 82 % of patients had an impaired reciprocal autoregulation of liver microcirculation. It indicates a decrease in the compensatory and adaptive capabilities of the liver. This position is confirmed by the fact that 70 % of such patients have a decrease in the vasoactive function of the endothelium. In general, the indicator for the group was only 8.12 %, with a norm of 10 % or more. Despite the young average age of our patients (29.7 years), only 30 % of them had a normal vasoactive reaction. These were patients under the age of 25 with chronic hepatitis. The degree of endothelial dysfunction was significantly higher in patients with liver cirrhosis compared to those with chronic hepatitis. According to ultrasound elastography, most examined patients with WD (88 %) had increased stiffness of the liver parenchyma. On average, it was 10.62 kPa with a range from 4.74 to 20.69 kPa (norm 0.4–6.0 kPa). Thus, patients with neurological forms of WD who are observed by a neuropathologist should undergo an abdominal ultrasound before each course of treatment, but at least 1–2 times a year.

Keywords: Wilson's disease; liver; ultrasound diagnosis; Doppler examination; haemodynamic changes

Introduction

Hepatocerebral dystrophy, or Wilson's disease (WD), is a hereditary disease caused by a copper metabolism disorder. Its development is determined by the ATP7B gene, which is located on the long arm of chromosome 13 and encodes a P-type transmembrane ATPase protein. To date, more than 400 mutations of this gene have been registered. This protein incorporates a copper molecule into apo-ceruloplasmin and carries out the release of copper into the liver bile [9].

The liver carries out and regulates metabolic processes that affect almost all types of metabolism. It is the central regulator of copper homeostasis; it stores and excretes this

metal. Hepatocytes are the primary site of copper intake and accumulation in the liver. The lysis of copper-overloaded hepatocytes causes an increase in the level of free toxic copper in the blood serum, which leads to the accumulation of copper in the structures of the brain and other target organs. Thus, the preneurological abdominal stage of the disease progresses to the neurological one [2, 8].

At present, there are only a few studies on the ultrasound diagnosis of structural and haemodynamic changes of the liver in patients with WD. These works reflect the results of research conducted mainly on patients with the abdominal form of WD, or in children.

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

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

Для кореспонденції: Черненко Інна Іванівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: cher.innushsta@gmail.com; тел.: +380 (67) 959-05-39, +380 (99) 481-41-31

For correspondence: Inna Chernenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Svobody square, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: cher.innushsta@gmail.com; phone: +380 (67) 959-05-39, +380 (99) 481-41-31

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

Ultrasound examination of structural and haemodynamic changes in both the brain and the liver is important for the study of neurodegenerative and demyelinating diseases of the nervous system [3].

M.E. Bagaeva (2004) conducted an abdominal ultrasound examination in 40 children with WD, whose average age was 12.6 years. Nineteen of the examinees had liver cirrhosis. The author noted a significant increase in both lobes of the liver with heterogeneity of the parenchyma among patients with chronic hepatitis. In this group, the diameter of the trunk of the portal and splenic veins, as well as the size of the spleen were within the age norm. Among patients with liver cirrhosis, the size of the liver was increased, but less than in individuals with chronic hepatitis. Signs of portal hypertension in this group were manifested in dilatation of the portal vein trunk. In 11 patients with liver cirrhosis, recanalization of the umbilical vein with blood flow through it was detected. In the group with liver cirrhosis, the author noted a significant increase in the size of the spleen [1].

T.P. Rozina (2005) based on an ultrasound examination of 71 patients with an abdominal form of WD found signs of portal hypertension such as enlargement of the portal, splenic and umbilical veins in 76.1 % of cases.

It is also necessary to note the fact that in WD, a liver damage can occur with a minimal degree of activity, and, therefore, be asymptomatic. All this can cause certain diagnostic difficulties. The most informative method of detecting these conditions is a liver puncture biopsy with light and electron microscopic examination, however, the invasive nature of this method significantly limits its use. Even in specialized hepatology departments, it is used in no more than 50 % of patients with WD [5].

Therefore, our work aimed to study the structural and haemodynamic changes of the liver in patients with the neurological stage of WD using a safe, fast and multi-faceted ultrasound method.

Materials and methods

The paper presents the results of an abdominal ultrasound in 76 patients with WD (neurological forms of the disease), 32 women and 44 men. During the period of examination in the clinic of the institute, the age range of patients was from 17 to 54 years, with an average of 29.4 ± 5.6 years. In 32 patients, an ultrasound diagnosis was performed in dynamics 6–12 months after treatment.

The age of the patients before the onset of the first symptoms of the disease was on average 22.3 ± 4.3 years with a range from 5 to 45 years. The time from the onset of to the final diagnosis, and, therefore, the beginning of etiopathogenetic therapy with copper-eliminating (chelator) drugs was 2–3 years on average. The diagnosis of WD was made or confirmed in the clinic of the State Institution “Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” based on a decrease in serum ceruloplasmin below 20 mg/dL, an increase in urinary copper excretion above 100 $\mu\text{g}/\text{day}$ and the presence of Kayser-Fleischer rings.

Clinical and neurological examinations of patients showed polymorphic neurological symptoms with the pre-

dominance of damage to the extrapyramidal system. Depending on the leading neurological symptoms, according to the classification of N.V. Konovalov (1960), the patients were distributed as follows: most patients (23 (30 %)) had a tremor form of the disease, 18 (24 %) — a tremor-rigid, 13 (17 %) — an arrhythmogenic hyperkinetic, 18 (24 %) — an extrapyramidal-cortical, and 4 (5 %) patients had an abdominal form of WD.

The ultrasound examination was carried out on the ultrasound scanner Ultima PA Expert manufactured by Radmir. In addition to liver size, structure and weight, the duplex mode was used to determine the parameters of background haemodynamics and its changes in response to a standard food load (75 g of glucose). Time-averaged maximum blood flow velocity (TAMAX) in the portal vein, peak systolic (V_{ps}) and end-diastolic (V_{ed}) blood flow velocity, as well as resistance index in the hepatic artery were assessed. In addition, the stiffness of the liver parenchyma was evaluated in the mode of shear wave elastography. In addition to the liver, the gallbladder, spleen and kidneys were examined.

In connection with the available data on the relationship between the functional state of the vascular endothelium and chronic diffuse liver disease, we studied the functional state of the vascular endothelium in patients with WD [7].

The SPSS Statistics application package (version 17.0.1) was used to process research results. Mathematical statistics methods were applied to determine the differences between various samples according to the level of the characteristic, measured both qualitatively and quantitatively. To determine the reliability of the differences between indicators, the following criteria were used: Mann-Whitney U test and Pearson's chi-squared test.

Results and discussion

The results of the qualitative assessment of hepatic echotexture showed that all patients with the neurological forms of WD have, to varying degrees, pathological changes in the liver. According to the research data, there was a diffuse heterogeneity of the parenchyma due to small and medium focal heterogeneity of small and medium signals varying in echogenicity.

In addition, we measured liver function parameters in the duplex signal mode on an empty stomach and 20 minutes after a food load, V_{ps} and V_{ed} in the superior mesenteric artery and proper hepatic artery, and also determined maximum TAMAX in the portal vein. Fig. 1 presents an ultrasound picture of haemodynamic changes in the hepatic arteries and portal vein before and after the food load.

As can be seen from Table 1, the diameter of the portal vein in the group as a whole was at the upper limit of the norm — 13.42 ± 0.15 mm (with a normal value of up to 14 mm). However, in 32 % of patients, the diameter of the portal vein was significantly larger than normal. Gender comparisons showed that men tended to have a slightly larger diameter than women (13.69 ± 0.18 mm and 12.92 ± 0.44 mm, respectively). There are no significant differences in portal vein diameter depending on the form of the disease.

In the comparison group (patients with hepatic encephalopathy), the diameter of the portal vein was slightly smaller than in patients with WD (12.57 ± 0.28 mm).

Analyzing the data presented in Table 2, it should be noted that in general in the group of patients with WD, the background haemodynamics of the portal vein is at the upper limit of the norm (26.53 ± 0.53 cm/sec with a norm of 18 to 30 cm/sec). Gender analysis showed that there is a tendency to a higher blood flow velocity in the portal vein in women than in men (27.52 ± 1.62 cm/sec and 24.00 ± 0.98 cm/sec, respectively). There were no significant differences in the ve-

locity of blood flow through the portal vein depending on the form of the disease.

Evaluating the changes in hepatic haemodynamics after the food load test, it is noteworthy that in the whole group, there is almost no increase in blood flow velocity per test (27.00 ± 1.04 cm/sec and 26.53 ± 1.10 cm/sec, respectively). Moreover, in 25 % of patients, the blood flow velocity not only did not increase but, on the contrary, decreased.

The gender analysis showed that the response of hepatic haemodynamics to food load was significant-

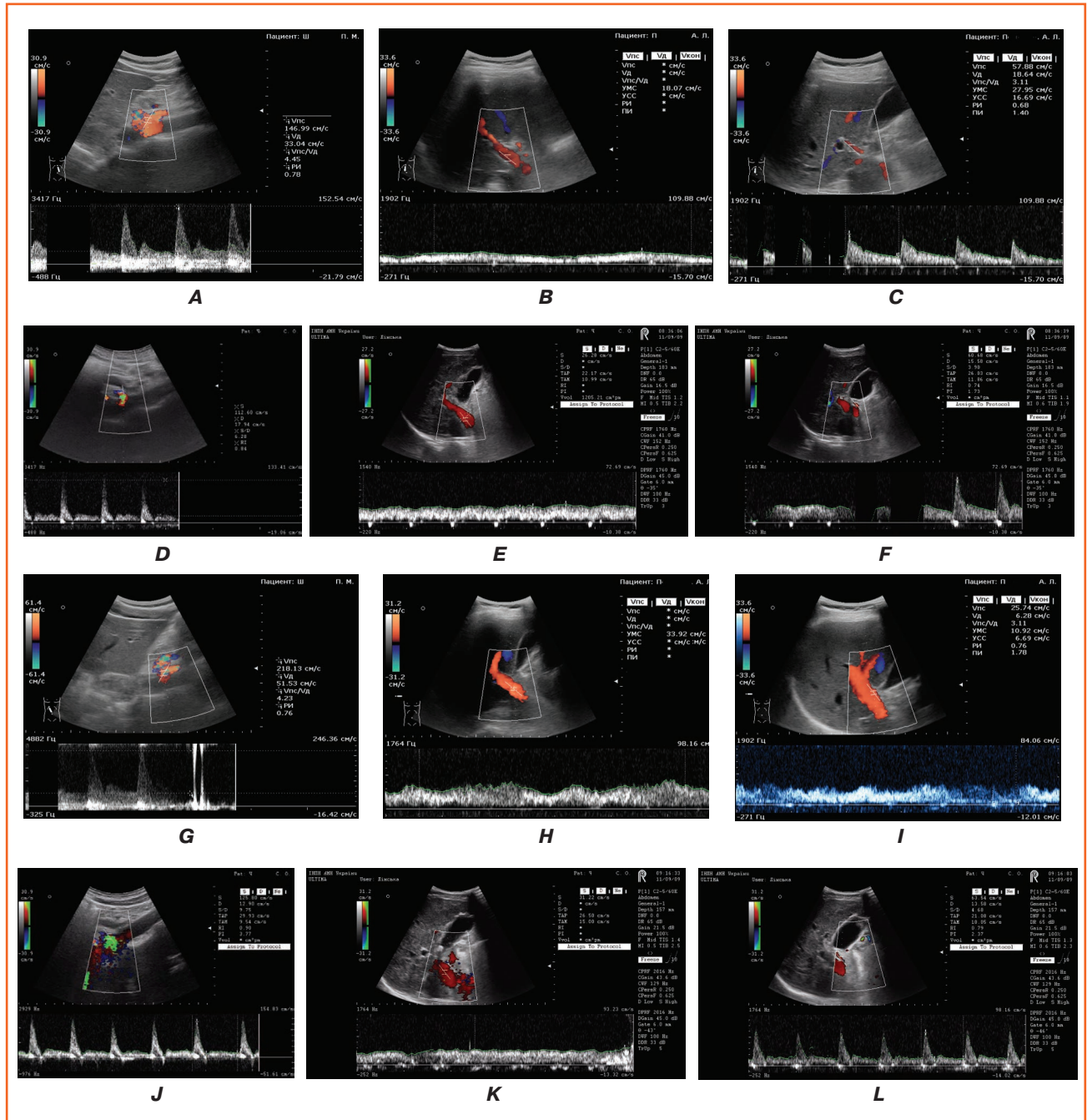


Figure 1. Changes in hemodynamics in the hepatic arteries and portal vein before and after the test in a practically healthy person: A-F – fasting background blood flow, G-L – blood flow 20 minutes after taking food load

ly ($p < 0.05$) higher in women than in men (5.75 ± 0.48 cm/sec and 1.44 ± 0.35 cm/sec, respectively). It should be noted that there is no dependence of the change in blood flow velocity in the portal vein under food load on the form of the disease.

In patients in the comparison group, the velocity of blood flow in the portal vein was close to that of patients with WD and averaged 27.04 ± 1.04 cm/sec.

When analysing blood flow velocity in the hepatic artery before and after a standard food load, it should be noted that in the group of patients with WD, there is a slight decrease in it after loading. If the blood flow before the load was 55.45 ± 1.04 cm/sec, then 20 minutes after the test, it became 51.77 ± 1.12 cm/sec.

Reactivity to food load in women was significantly higher than in men. If in men after the load the speed changed from 54.33 ± 1.12 cm/sec to 52.42 ± 0.97 cm/sec, then in women this difference was significantly greater, from 56.68 ± 1.25 cm/sec to 48.10 ± 1.05 cm/sec.

We did not observe any significant differences in blood flow velocity and responsiveness to food load depending on the form of the disease.

Also noteworthy is the fact that the velocity in the hepatic artery in patients with WD is higher than that in the portal vein (55.45 ± 1.15 cm/sec and 26.53 ± 0.98 cm/sec, respectively).

The hepatic artery resistance index did not react to the standard load and remained at the level of 0.68. In women, the resistance index was slightly lower than in men: 0.66 and 0.69, respectively). There were no significant differences in relation to different forms of WD.

In the superior mesenteric artery, the blood flow velocity was 121.13 ± 2.83 cm/sec. In men, it was lower than in women: 116.29 ± 2.36 cm/sec and 126.94 ± 3.02 cm/sec, respectively. The highest blood flow velocity through the mesenteric arteries was in patients with the abdominal form of the disease (130.20 ± 3.18 cm/sec).

Table 1. The diameter of the portal vein depending on the gender and the form of WD, mm ($M \pm m$)

Gender and form of WD	The diameter of the portal vein		
	Average	Maximum	Minimum
Men + women	13.42 ± 0.15	15.80 ± 0.23	10.40 ± 0.22
Men	13.69 ± 0.18	15.10 ± 0.33	11.80 ± 0.18
Women	12.92 ± 0.44	15.80 ± 0.43	$10.40 \pm 0.50^{**}$
Tremor	13.82 ± 0.28	15.80 ± 0.51	10.50 ± 0.15
Tremor-rigid	$12.78 \pm 0.10^*$	15.30 ± 0.68	10.40 ± 0.35
Arrhythmogenic hyperkinetic	13.45 ± 0.33	14.60 ± 0.51	$12.60 \pm 0.24^*$
Extrapyramidal-cortical	13.80 ± 0.36	14.80 ± 0.42	$12.80 \pm 0.32^*$
Abdominal	$12.82 \pm 0.18^*$	$13.70 \pm 0.38^*$	$11.00 \pm 0.19^*$

Notes: here and in Table 2: $M \pm m$ is the mean value of the parameter and its standard deviation; * – differences with the group of patients with tremor form of the disease are significant ($p < 0.05$); ** – differences with the group of men are significant ($p < 0.05$).

Table 2. The velocity of blood flow in the portal vein before and after a standard food load depending on the gender and form of WD, cm/sec ($M \pm m$)

Gender and form of WD	The velocity of blood flow in the portal vein					
	Average		Maximum		Minimal	
	Background	After food load	Background	After food load	Background	After food load
Men + women	26.53 ± 0.53	27.00 ± 1.04	43.00 ± 1.12	45.00 ± 1.14	15.00 ± 1.04	19.00 ± 1.06
Men	$24.00 \pm 0.98^*$	25.40 ± 1.09	32.00 ± 1.07	36.00 ± 1.07	15.00 ± 1.06	19.00 ± 1.04
Women	$27.52 \pm 1.62^{**}$	33.30 ± 1.08	43.00 ± 1.08	45.00 ± 1.03	19.00 ± 1.11	22.00 ± 1.05
Tremor	25.80 ± 1.06	26.10 ± 1.02	37.00 ± 1.03	42.00 ± 1.10	19.00 ± 1.03	19.00 ± 1.01
Tremor-rigid	26.60 ± 1.17	$29.00 \pm 1.10^*$	40.00 ± 1.12	40.00 ± 1.13	20.00 ± 1.01	23.00 ± 1.02
Arrhythmogenic hyperkinetic	23.30 ± 1.23	$24.70 \pm 1.12^*$	–	32.00 ± 1.04	15.00 ± 1.04	24.00 ± 1.01
Extrapyramidal-cortical	–	27.00 ± 1.04	–	33.00 ± 1.12	22.00 ± 1.02	31.00 ± 1.07
Abdominal	28.30 ± 1.18	30.30 ± 1.06	43.00 ± 1.11	45.00 ± 1.07	25.00 ± 1.08	25.00 ± 1.09

The blood flow velocity in the superior mesenteric artery increased significantly ($p < 0.05$) after standard food load: 121.13 ± 2.83 cm/sec and 160.10 ± 3.40 cm/sec, respectively. This increase was significantly greater in men (42.8 cm/sec) than in women (36.46 cm/sec). The greatest increase in blood flow velocity through the mesenteric arteries was in a patient with an abdominal form of the disease (46.8 cm/sec).

The resistance index of the superior mesenteric artery after food load decreased from 0.81 to 0.76. In women, it was more significant (from 0.80 to 0.73) than in men (from 0.82 to 0.79). The greatest decrease in the superior mesenteric artery resistance index was noted in patients with the abdominal form of the disease (from 0.80 to 0.70).

According to ultrasound elastography, most patients with WD (88 %) had increased liver parenchymal stiffness. On average, it was 10.62 kPa with a range from 4.74 to 20.69 kPa (norm 0.4–6.0 kPa).

Currently, much attention is paid to changes in intrahepatic haemodynamics and functional capacity of the endothelium in patients with chronic liver diseases. Dysfunction and damage to the endothelium are obligatory characteristics of the pathogenesis of diffuse chronic liver diseases [6].

However, there are only a few studies on this problem in patients with WD [1, 4].

Our study of the functional state of the vascular endothelium showed that patients with WD have a significant decrease in the vasoactive function of the endothelium. As a whole, the indicator for the group was only 8.12 %, with a norm of 10 % or more. Despite the young average age of our patients (29.4 ± 5.6 years), only 30 % had a normal vasoactive reaction. This included patients under the age of 25 with chronic hepatitis. The degree of endothelial dysfunction was significantly higher in patients with liver cirrhosis compared to those with chronic hepatitis.

In addition to structural changes in the liver and spleen, 78 % of patients had various pathological changes in the gallbladder (dilatation, diffuse-polypoid cholesterosis of the gallbladder, thickening and thinning of the walls).

Among the extrahepatic manifestations of WD, kidney damage is relatively rare, but it can determine the clinical picture of the disease and complicate the timely diagnosis.

According to our data, echo signs of diffuse changes in the pyramidal sections of the renal parenchyma were detected in 27 (36 %) patients. Our data on the renal involvement in WD indicate a significantly lower its incidence than reported in the literature. This discrepancy is related to the fact that other authors report the frequency of renal damage in patients with the abdominal form of the disease.

In the dynamics of 6–12 months, 32 patients with hepatocerebral dystrophy were re-examined. In 21 (65.63 %) of them, the ultrasound findings were without significant dynamics. In 6 (18.75 %) patients, after the courses of treatment, there was an improvement in some ultrasound parameters: in 2 cases, the size of the liver and spleen reduced, in 3 patients, the degree of portal vein dilation decreased,

and one patient had a reduction in the stiffness of the liver parenchyma.

During the treatment, patients with WD showed slight fluctuations in various hemodynamic parameters of the liver. However, none of the group's parameters obtained before and after the course of treatment had any significant differences. And the patients, as a rule, continued to focus on discomfort in their neurological functions in their complaints.

Conclusions

All patients with neurological forms of WD have pathological changes in the liver according to ultrasound diagnosis. In 58 % of cases, these changes correspond to chronic hepatitis, and in 42 % — to liver cirrhosis.

In 32 % of patients with WD in the neurological phase, evidence of portal hypertension was noted.

A Doppler study showed that the background hepatic haemodynamics in patients with neurological forms of WD is within normal limits. However, after food load most patients have impaired reciprocal autoregulation of liver microcirculation. It indicates a decrease in their compensatory and adaptive capabilities. This position is confirmed by the fact that 70 % of these patients have a decrease in the vasoactive function of the endothelium.

In patients with the neurological stage of WD, in addition to cerebral and liver pathology, structural changes in the kidney parenchyma are noted quite often (36 %).

Despite the structural changes in the liver, spleen, and kidneys in patients with neurological phase of WD detected by the ultrasound, pathological processes in them during this period proceed with a minimal degree of activity and are asymptomatic. It is evidenced by both laboratory data and minimal complaints from patients about the dysfunction of these organs.

Patients with neurological forms of WD who were observed by a neurologist should undergo an abdominal ultrasound before each course of treatment, but at least 1–2 times a year.

References

1. Bagaeva ME, Kaganov BS, Gauthier CB, et al. Clinical presentation and course of Wilson disease in children. *Questions of Modern Paediatrics*. 2004. 5. 13–18 (in Russian).
2. Voloshyn-Gaponov IK, Voloshyna NP, Vazhova EA. Algorithms of diagnostics and conducting of patients with Wilson's disease. *Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*. 2015. 23, 1(82). 23–28 (in Russian).
3. Gaponov IK, Mischenko TS, Linska AV. State of cerebral haemodynamics in patients with multiple sclerosis. *International Neurological Journal*. 2010. 4(34). 24–29 (in Russian).
4. Linskaya AV, et al. Doppler study of hepatic haemodynamics and stiffness of the liver parenchyma in the mode of shear elastography with Wilson's disease. *Abstracts of the IV Congress of the Ukrainian Association of Specialists of Ultrasonic Diagnostics*. Sevastopol, 2012. 177–178 (in Russian).
5. Rosina TP. *Clinical characteristics, course and prognosis of the abdominal form of Wilson's disease: dissertation for the degree of candidate medical sciences*. 2005 (in Russian).
6. Sukhareva GV. *Hepatolenticular degeneration*. Book. Selected Chap-

ters of Clinical Gastroenterology. Moscow, 2005. 199-209 (in Russian).

7. Schekotova AP, Tuyev AV, Schekotov VV, Bulatov IA. The relationship of endothelial dysfunction indicators and syndromes arising in chronic diffuse liver diseases. *Kazan Medical Journal*. 2010. 91(2). 143-148 (in Russian).

8. Sternlieb I. *Perspectives on Wilson's disease*. Hepatology. 1990. 12. 1234-9. doi: 10.1002/hep.1840120526.

9. Tsvikovskii R. et al. *Functional properties of the copper-*

transporting ATPase ATP7B (Wilson's disease protein) expressed in insect cells. *J. of Biol. Chem.* 2002. 277(2). 976-983. doi: 10.1074/jbc.M109368200.

Received 07.04.2024

Revised 17.04.2024

Accepted 26.04.2024 ■

Information about authors

Ivan Voloshyn-Haponov, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com; phone: +380 (95) 081-60-98; Leading Research Fellow, Department of Autoimmune and Degenerative Diseases of the Nervous System, Multiple Sclerosis Center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>

Inna Chernenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: cher.innusha@gmail.com; phone: +380 (67) 959-05-39, +380 (99) 481-41-31; <https://orcid.org/0000-0003-4239-862X>

Natalia Voloshyna, MD, DSc, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Head of the Department of Autoimmune and Degenerative Diseases of the Nervous System, Multiple Sclerosis Center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: proapril@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0650-6067>

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.

Волошин-Гапонов І.К.^{1,2}, Черненко І.І.¹, Волошина Н.П.²

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

²ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків, Україна

Особливості структурних та функціональних змін органів черевної порожнини при хворобі Вільсона

Резюме. У статті наведено результати ультразвукової діагностики 76 осіб із неврологічними формами гепатоцеребральної дистрофії, або хвороби Вільсона (ХВ), яких обстежували та лікували в клініці Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України. За даними ультразвукової діагностики, у всіх пацієнтів спостерігалися патологічні зміни в печінці. У 58 % випадків вони відповідали хронічному гепатиту, у 42 % — цирозу печінки. Ознаки портальної гіпертензії мали 32 % хворих. Допплерометрія показала, що фонові печінкова гемодинаміка в пацієнтів із неврологічними формами гепатоцеребральної дистрофії була в межах норми, але у 82 % із них спостерігається порушення реципрокної авторегуляції мікроциркуляції органа. Це свідчить про зменшення компенсаторно-адаптивних можливостей печінки. Таке положення підтверджується тим, що 70 % цих хворих мають зниження вазоактивної функції ендотелію. Загалом по групі показник становив лише 8,12 % при нормі 10 % і більше. Не-

зважаючи на молодий вік наших пацієнтів (у середньому 29,7 року), лише в 30 % вазоактивна реакція була нормальною. Це були особи віком до 25 років із хронічним гепатитом. Хворі на цироз печінки мали вірогідно вищий ступінь ендотеліальної дисфункції порівняно з особами з хронічним гепатитом. За даними ультразвукової еластографії, у переважній більшості обстежених пацієнтів із ХВ (88 %) спостерігалось підвищення жорсткості паренхіми печінки. У середньому по групі вона становила 10,62 кПа з діапазоном від 4,74 до 20,69 кПа (норма 0,4–6,0 кПа). Таким чином, пацієнти з неврологічними формами ХВ, які спостерігаються в невропатолога, повинні проходити ультразвукове дослідження органів черевної порожнини перед кожним курсом лікування, але не рідше 1–2 разів на рік.

Ключові слова: хвороба Вільсона; печінка; ультразвукова діагностика; доплерографічне дослідження; гемодинамічні зміни

УДК 616.831-005.4:613.69

Онопрієнко О.П.¹, Тріщинська М.А.², Цуй Цзінь Шень (Cui Jingsheng)¹,
Цуй Юнь Кай (Cui Yun Kai)¹¹КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня», м. Бровари, Київська область, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Госпітальна оцінка тютюнокуріння як одного із факторів ризику інсульту серед стаціонарних хворих за даними 15-річного дослідження (огляд літератури та власні дослідження)

Резюме. Актуальність. У статті наведені світові наукові докази щодо тютюнокуріння як одного з факторів ризику (ФР) мозкового інсульту (МІ). За даними ВООЗ, від захворювань, пов'язаних з курінням, щорічно помирає 4 млн людей у світі. Прогноз до 2025 року невтішний, щорічно втрати будуть становити вже 10 млн осіб. В Україні понад 9 млн активних курців серед працездатного населення. Усе це спонукало нас до проспективного дослідження одного із вагомих факторів ризику інсульту. **Мета:** науково обґрунтувати фактори МІ, визначити нікотинову залежність серед госпіталізованих пацієнтів з МІ різного віку, статі, міського та сільського населення з метою профілактики МІ. **Матеріали та методи.** Використано такі методи: бібліосемантичний, епідеміологічний метод, прагматичний підхід, включно з клініко-неврологічним, лабораторним, нейровізуалізаційним методами, а також медико-соціологічний метод. В ангіоневрологічному відділенні КНП «Броварська БКЛ» проведено прагматичне проспективне дослідження за 15-річний період з 2007 по 2022 р. — 9527 хворих, що перенесли церебральний інсульт. Проводили тестування хворих на МІ та їх близьких на предмет нікотинової залежності (НЗ) за Фагерстремом.

Результати. За даними нашого 15-річного дослідження, у хворих з МІ міста Бровари серед чоловіків НЗ відмічено у 54,6 % при стандартизованому показнику для чоловіків міста 45 %. Тоді як серед жінок у нас відповідно 12 проти 20 % за стандартизованим показником, тобто у місті серед жінок з МІ менша НЗ на 8 % ($p < 0,001$). Серед чоловіків з МІ із сільської місцевості маємо 23 % при стандартному показнику 63 %, а у жінок з МІ із села НЗ виявили в 11 % при стандартному показнику 8 %, тобто цей ФР МІ у чоловіків із села менш імовірний на 36 % проти стандартизованого показника (63 %), а серед жінок вищий на 3 % ($p < 0,05$). Але у цілому у старечому віці НЗ становить 92 % у чоловіків, а у жінок — 8 % ($p < 0,001$).

Висновки. Встановлена залежність між відносним ризиком розвитку ішемічного інсульту й кількістю вичурюваних сигарет, стажем тютюнокуріння (ТК), а також виявлено менший ризик для жінок порівняно з чоловіками. Отримані дані щодо ТК децю не збігаються зі стандартизованими показниками для міського та сільського населення за гендерною ознакою: у чоловіків із села ТК було меншим майже наполовину від стандартизованого показника, а серед жінок із села з МІ — більшим ніж на 3 %. Необхідне проведення подальших досліджень ФР інсульту для вчасного виявлення модифікованих факторів, запобігання їм серед догоспітальної популяції та подальшої мінімізації судинної патології мозку, а також профілактичного запобігання шляхом лікування цієї категорії людей.

Ключові слова: тютюнокуріння; фактори ризику інсульту; тест Фагерстрема; нікотинова залежність; лікування; аурикулорефлексотерапія; есциталопрам; Циклокс.

Вступ

Актуальність проблеми факторів ризику інсульту, а саме тютюнокуріння (ТК), спонукало нас вивчити в більш широкому ракурсі й висвітлити патогенетичні механізми дії нікотину на судинно-мозкові, серцеві захворювання. У тютюновому димі міститься близько 4000 хімічних компонентів, серед яких основну ушкоджуючу дію на серцево-судинну систему чинять монооксид вуглецю, вільні радикали, глікопротеїни тощо [8]. Термін «куріння» був придуманий тільки в кінці XVII століття. А до цього це називалося «сухим пияцтвом». Моряки з експедиції Христофора Колумба першими привезли в Європу листя тютюну, подаровані індійським вождем. Перший науковий опис цілющих властивостей тютюну вийшов з-під пера французького посла Жана Ніко в середині XIV століття (його ім'ям згодом було названо головний компонент цієї рослини — нікотин). І хоча вже пів століття тому в німецькій газеті опублікували попередження про небезпеку тютюну й тютюнового диму для людського організму, з того часу мало хто зміг відмовитися від сигарет. За статистичними даними ВООЗ, станом на 2009 р. Україна за стандартизованим показником поширеності куріння серед дорослих знаходиться на четвертому місці серед країн світу. Тютюнокуріння є глобальною соціально-економічною та медико-фармацевтичною проблемою, яка потребує розробки та впровадження заходів на всіх рівнях — від міжнародного до рівня кожної країни та окремого громадянина. У свою чергу, ефективність заходів, що впроваджуються з метою запобігання тютюнокурінню, дозволить суттєво знизити навантаження на вітчизняну охорону здоров'я та забезпечити належну якість життя населення країни [38]. Кількість факторів ризику, що сприяють розвитку ішемічного інсульту, значно перевищує кількість таких для захворювань серцево-судинної системи (ССЗ). Німецькі автори [10], що вивчали поширеність факторів ризику серед населення Німеччини, дійшли висновку, що тютюнокуріння збільшує ризик ішемічного інсульту (ІІ) в 2–4 рази, поступаючись за значенням лише миготливій аритмії й артеріальній гіпертензії (АГ). Водночас поширеність у популяції тютюнокуріння як фактор ризику значно випереджає миготливу аритмію й наближається до АГ. Додатковими факторами ризику ІІ можуть бути захворювання серця, що супроводжуються підвищеним ризиком емболії: тяжкі порушення ритму (клас IVb за Lowp, синдром слабкості синусового вузла), вади й протезування клапанів серця, дефект міжпередсердної перегородки, перенесений інфаркт міокарда й кардіоміопатії. Самі фактори ризику поділяють на ті, що модифікуються, й ті, що не модифікуються. Фактори ризику, що не модифікуються, включають вік, стать й генетичну схильність до цереброваскулярних захворювань. Захворюваність на інсульт збільшується з віком, у чоловіків інсульт розвивається частіше, ніж у жінок, особливо у молодому віці. Тютюнокуріння входить у структуру поведінкових факторів ризику, що модифікуються, до яких також відносять АГ, миготливу аритмію, незарощення овального вікна, гострий інфаркт міокарда (особливо інфаркт

передньої стінки), стеноз й аневризму аорти, протезовані серцеві клапани, кардіоміопатії з гіпокінетичним лівим шлуночком та тромбоутворенням у лівих відділах серця, симптоматичні стенози сонної артерії, коагулопатії, дисліпідемії, цукровий діабет (ЦД), зловживання алкоголем, прийом оральних контрацептивів, гіпергомоцистеїнемію, депресію, стреси, абдомінальне ожиріння. Поєднання надмірної маси тіла й гіподинамії часто є недооцінюваним фактором ризику, який сприяє виникненню АГ й ЦД. Інфекційні захворювання також є залежним фактором ризику інсульту. Поки не ясно, чи є підвищення рівня С-реактивного білка фактором ризику ІІ, як і інфаркту міокарда. Мігрень з аурую є значним фактором ризику [2]. За стандартизованим показником поширеності ТК серед дорослих у 2006 році (45 %) Україна займала четверте місце у світі, поступаючись лише Греції, Науру та Росії. У 2009 році цей показник зменшився до 32 %, і нині Україна ділить 29-те місце разом з Непалом, Іспанією, Сербією, Тунісом й Соломоновими островами (зі 147 країн, по яких є дані). Найвищі показники поширеності ТК у 2009 році (більше за 40 %) мали такі країни, як Греція (52 %), Австрія (46 %), Росія (42 %), Албанія та Боснія й Герцеговина, а також маленькі тихоокеанські країни Кирибаті, Науру, Самоа та Папуа — Нова Гвінея [39].

Патогенез підвищеного ризику ІІ у випадку тютюнокуріння. Вплив ТК на розвиток ІІ остаточно не з'ясований, ймовірно, він багатфакторний і в першу чергу пов'язаний із стимулюванням розвитку атеросклерозу (АС) [11]. У сучасних дослідженнях ТК розцінюється як фактор опосередкований, тобто викликає низку захворювань, які, у свою чергу, підвищують ризик розвитку ІІ. ТК призводить до стійкого скорочення м'язового шару артерій — ендотелію, що сприяє виникненню АГ й АС. Під впливом ТК у крові підвищується концентрація загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Викликана ТК гіпоксія уповільнює деградацію ЛПНЩ у лізосомах, а також сприяє проліферації клітин ендотелію артерій. Пошкоджуючу дію на стінку артерій чинять також надмірна активність кисневих радикалів й зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності, які виникають за умови ТК. У тих, хто курить, підвищений ризик розвитку ЦД 2-го типу, при цьому куріння посилює ураження судин у випадку ЦД. У спостереженні, що включало 10 914 осіб, було встановлено, що прогресування АС збільшується на 50 % у випадку інтенсивного ТК і на 20 % за постійної дії тютюнового диму [12]. Тривале ТК пов'язане з активнішим прогресуванням атеросклеротичного ураження артерій. Це дозволяє припускати, що певні несприятливі ефекти куріння мають накопичувальний характер й необоротність. Як індикатор прогресування атеросклеротичного ураження використали зміну товщини комплексу інтима-медіа, яку визначали, проводячи УЗДГ сонних артерій. У цьому дослідженні було відмічено, що найбільш небезпечне ТК для осіб у випадку ЦД та осіб з АГ. Можливими механізмами розвитку АС у випадку ТК також є активація тромбоцитів й лейкоцитів та ушкодження ендотелію. Будь-який з

цих факторів може зробити внесок у розвиток тромбозу й порушення гемостазу. Для вивчення впливу ТК на ці системи у 20 пацієнтів брали кров перед ТК, безпосередньо після ТК і через 10 та 30 хвилин після викурювання двох сигарет. Для порівняння використали зразки крові некурців. У курців спостерігалися транзиторне підвищення кількості лейкоцитів, головним чином нейтрофілів, і стійке підвищення рівня фактора Віллебранда як маркера ушкодження ендотелію. Не відмічено змін кількості тромбоцитів і їх активації, а також рівня фібриногену. Автори дійшли висновку, що викурювання двох сигарет підряд призводить до негайної активації лейкоцитів та викликає ушкодження клітин ендотелію, але не впливає на активність тромбоцитів. Водночас відомо, що фактор Віллебранда, фіксуючи рецептори тромбоцитів Ib й IIb, IIIa, сприяє їх адгезії [13]. Як ендотелій, так і тромбоцити продукують потужний протизгортальний фактор — оксид азоту (NO), який є інгібітором агрегації тромбоцитів та їх прилипання до внутрішньої судинної стінки — ендотелію. Він утворюється в клітинах ендотелію й тромбоцитах з L-аргініну за допомогою ендотеліальної NO-синтетази. Y. Shimasaki et al. [14] вивчали рівень експресії гена цього ферменту методом полімеразної ланцюгової реакції у тромбоцитах у 50 досліджуваних осіб (11 осіб, що курять, та 15 чоловіків й 24 жінки, які не курять). Було виявлено, що рівні експресії мРНК, відповідальної за синтез NO-синтетази, були значно нижчі у чоловіків, які курять, ніж у некурців, і вищі у некурящих жінок, ніж у чоловіків-некурців. Встановлено, що ТК сигарет й ЦД — негативні предиктори експресії мРНК NO-синтетази, тоді як прийом антиоксидантів (вітаміну E) позитивно впливав на її експресію. У цьому дослідженні не враховували вік, прийом інших лікарських препаратів та інші фактори ризику атеросклеротичного ушкодження коронарних артерій. За допомогою цього методу було встановлено відносний вміст мРНК NO-синтетази в людських тромбоцитах. Рівні експресії мРНК NO-синтетази були значно знижені у тих, хто курить, що сприяє посиленню агрегації тромбоцитів і формуванню тромбів. У 2008 р. завершено тривале дослідження, в якому показано, що ТК є важливим фактором ризику розвитку АГ, АС [15]. У дослідженні брали участь 13 529 чоловіків, що не страждали від АГ та цереброваскулярних захворювань. Частина з них курили у минулому, а інші курили в ході дослідження, деякі з них ніколи не курили. Появу АГ фіксували, коли учасники дослідження повідомляли про початок прийому антигіпертензивної терапії або коли систолічний АТ досягав 140 мм рт.ст. або діастолічний 90 мм рт.ст. й вище. Упродовж 14,5 року у 4904 чоловіків розвинулася АГ. Виявлено, що порівняно з тими, хто ніколи не курил, у чоловіків, що кинули курити, відносний ризик (ВР) розвитку АГ був 1,08, а у чоловіків, що продовжували курити, — 1,15. Більш ранні епідеміологічні дослідження, що стосувалися зв'язку ТК з АГ, не дали таких однозначних результатів. За даними M. Girod [16], у 2009 р. до 1/4 усіх інсультів були безпосередньо пов'язані з ТК. Досліджували 50 молодих пацієнтів з криптогенним ге-

незом II. ТК збільшує ВР виникнення II у 2 рази, а субарахноїдального крововиливу (САК) — у 3 рази. Небезпека ТК як фактор ризику внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) остаточно не встановлена. Попередні епідеміологічні дослідження, що стосувалися зв'язку ТК з АГ, не дали настільки однозначних результатів. У випадку ТК найбільш великий ризик розвитку атеротромботичного II. Цей ризик прямо залежить від кількості викурюваних сигарет. ВР максимальний у людей середнього віку й з віком знижується. Небезпека вища у молодих жінок, що курять, особливо за наявності у них декількох факторів ризику, як-от прийом оральних контрацептивів, мігрень з аурую. Хоча так і не проведено жодного рандомізованого дослідження ефективності відмови від ТК, яке дало б задовільні результати, ця ефективність обгрунтовується результатами епідеміологічних досліджень, у яких частина обстежуваних відмовлялася від ТК на період спостереження. Важливу інформацію про фактори ризику серцево-судинних захворювань надало Фрамінгемське дослідження, яке продовжується й до сьогодні [17, 18]. ТК як фактор ризику інсульту вперше відмічено в 1988 році [19]. Вплив ТК на захворюваність на інсульт вивчався у 4255 чоловіків й жінок віком від 36 до 68 років, у яких в анамнезі не було ні інсульту, ні транзиторної ішемічної атаки. За 26 років спостереження в цій когорті пацієнтів сталося 459 інсультів. Незалежно від куріння й статі у пацієнтів з АГ інсульт розвивався в 2 рази частіше. ТК було третім за значенням (після віку й АГ) ФР розвитку інсульту. Ризик інсульту збільшувався також залежно від кількості викурюваних сигарет. ВР інсульту у злісних курців (більше ніж 40 сигарет за день) був в 2 рази вищий, ніж у тих, що курять помірно (менше за 10 сигарет за день). Ті, хто відмовився від куріння, мали такий же ризик розвитку інсульту, як і некурящі. Ризик інсульту значно зменшувався через 2 роки й через 5 років після відмови від куріння й був таким же, як у тих, хто ніколи не курил. Рівень фібриногену був значно вищий у курців, ніж у некурящих, збільшення цього показника спостерігалось у тих, хто постійно курить, незалежно від статі. У тих, що кинули курити, рівень фібриногену був порівнянний з таким у некурящих. За більше ніж 10 років спостереження ризик захворювань серцево-судинної системи у чоловіків й жінок прогресивно збільшувався при наростанні рівня фібриногену зі 180 до 450 мг/дл. За додаткового аналізу вікових груп виявлені очевидні вікові відмінності, що впливають на оцінку ступеня ВР. Підвищений рівень фібриногену виявився фактором ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи, скоректованим на куріння та інші фактори [19]. За даними R. Shinton й G. Beevers [20], ТК збільшує ризик виникнення інсульту в 1,5 рази, а в тих, що інтенсивно курять, — у 3 рази. Автори провели метааналіз 32 незалежних досліджень. ВР інсульту, пов'язаного з ТК, становив 1,5 (95% ДІ 1,4–1,6). Відмічені відмінності ФР для різних типів інсульту. У випадках ТК ризик розвитку II збільшувався в 1,9 рази, ризик САК — у 2,9 рази, а ризик ВМК знижувався до 0,7. У цьому дослідженні встановлена залежність між ризиком розвитку інсульту

й кількістю викурюваних сигарет та стажем ТК. Також виявлений менший ризик для жінок порівняно з чоловіками. У тих, що кинули курити, все одно зберігався підвищений ризик (в 1,5 раза) розвитку інсульту. Великий інтерес становить також дослідження зв'язку часу відмови від ТК з ризиком виникнення інсульту у жінок [21], у якому брало участь 117 006 жінок 30–55 років, що не мали на момент початку дослідження ІХС, інсульту або онкологічного захворювання. Дослідження продовжувалася 12 років (1976–1988), інформація щодо ТК оновлювалася кожні два роки за допомогою поштового анкетного опитування. Ризик інсульту серед тих, що курять, порівняно з тими, хто ніколи не курив, становив 2,58 (95% ДІ 2,08–3,19). Відповідно ВР серед жінок, що кинули курити, був 1,34 (95% ДІ 1,04–1,73). Ризик ІІ в тих, що кинули курити, значно знижувався через 2–4 роки після відмови від ТК [21]. У 1997 році були опубліковані результати ще одного великого спостереження, що показало сукупний вплив таких факторів ризику ССЗ, як високий рівень холестерину, високий АТ та тютюнокуріння, на підвищений ризик стенозу сонної артерії в літніх людей [22]. У цьому спостереженні брали участь 429 чоловіків та 661 жінка (середній вік — 75 років). Ризик розвитку помірного стенозу сонної артерії за збільшення систолического АТ на 20 мм рт.ст. досягав 2,11 (95% ДІ 1,51–2,97), при підвищенні рівня холестерину на 0,26 ммоль/л — 1,10 (95% ДІ 1,03–1,16), при курінні — 1,08 (95% ДІ 1,03–1,13). Зв'язку ризику виникнення інсульту та куріння було присвячено велике проспективне дослідження в Осло, яке продовжувалося 18 років і в якому вивчали епідеміологічні й профілактичні аспекти захворювань серцево-судинної системи у чоловіків середніх років [23]. У дослідження було включено 16 209 чоловіків віком від 40 до 49 років, у більшості з яких (16 173) в анамнезі не було інсульту. Померло від інсульту 85 чоловіків, з них 48 щодня курили сигарети, 7 — трубку й сигари, 15 — сигарети й трубку або сигари, 11 курили раніше й 4 — ніколи не курили. Аналіз пропорційних ризиків, скоректованих на вік, підвищений діастолічний АТ й концентрацію глюкози в крові, показав такі відношення частот (ВР; 95% ДІ) групи, що курять, порівняно з тими, хто ніколи не курив або курив раніше, але кинув: комбіноване куріння сигарет й сигар або трубки — ВР 6,1 (3,0–12,5); тютюнокуріння лише сигарет — ВР 4,1 (2,3–7,4); тютюнокуріння лише трубки й сигар — ВР 2,2 (0,9–5,5). У цілому ризик збільшувався в тих осіб, хто більше курив. Незалежно від переваг в курінні випадки інсульту спостерігалися частіше у чоловіків з підвищеним діастолічним та систолічним АТ порівняно з чоловіками, у яких інсульту не було. Абсолютні відмінності АТ серед випадків інсульту для тих осіб, що ніколи не курили й раніше курили, порівняно з тими, що курять, були в 2 рази більше: діастолічний АТ — 12,1 мм рт.ст. проти 6,5 мм рт.ст., систолічний АТ — 16,0 мм рт.ст. проти 7,1 мм рт.ст. відповідно. Чоловіки, що отримували антигіпертензивну терапію під час дослідження, мали в 3 рази менший ризик інсульту порівняно з тими, хто її не отримував. Дослідники дійшли висновку, що щоденне

куріння сигарет збільшило ризик інсульту в 3,5 раза. Комбіноване куріння (сигарети + трубка або сигари) супроводжувалося вищим ризиком, ніж куріння лише сигарет. Виявлено також підвищення ризику розвитку інсульту у міру збільшення кількості викурюваних в день сигарет [23]. Вивчений зв'язок між курінням сигарет, захворюваністю на інсульт й смертністю в етнічних китайців, що проживають у США [24]. Проведено проспективне когортне дослідження в національно репрезентативній вибірці (169 871 китайський чоловік та жінка 40 років й старше). Протягом 8,3 року у випробовуваних спостерігалось 6780 інсультів, з них 3979 з летальним результатом. Багатофакторні ризики (95% ДІ) захворюваності на інсульт і смертності, асоційовані з ТК, становили 1,28 (1,19–1,37) і 1,13 (1,03–1,25) у чоловіків та 1,25 (1,13–1,37) і 1,19 (1,04–1,36) у жінок. Додатковий атрибутивний ризик популяції (він показує, на який відсоток можна знизити захворюваність, якщо виключити фактор ризику) досягав 14,2 й 7,1 % у чоловіків та 3,1 й 2,4 % у жінок. Багатофакторний ризик захворюваності на інсульт (95% ДІ) становив для тих, що курять від 1 до 9 сигарет у день, 1,21 (1,12–1,31), від 10 до 20 сигарет — 1,21 (1,11–1,32), 20 сигарет і більше — 1,36 (1,25–1,47); для тих, що курили від 1 року до 12 років, — 1,18 (1,09–1,28), від 12 до 26 років — 1,25 (1,15–1,35), більше ніж 26 років — 1,34 (1,24–1,44). Зв'язок між інтенсивністю тютюнокуріння й ризиком розвитку ІІ у молодій етнічно неоднорідній когорті показаний V.M. Bhat et al. [25]. У курців й тих, що ніколи не курили, співвідношення становило 2 : 6; не виявлено відмінностей в ризику ІІ у жінок, що ніколи не курили й кинули курити. Пасивне куріння — немаловажний фактор ризику розвитку ІХС [26, 28]. У 2007 році у Німеччині проведено дослідження впливу пасивного куріння як потенційного фактора ризику розвитку інсульту [29]. У дослідження були включені некурящі особи, які піддавалися дії тютюнового диму в домашніх умовах. Виявлено, що щороку пасивне куріння може бути однією з причин 774 смертей унаслідок інсульту й 1837 інсультів у Німеччині. Більша кількість інсультів унаслідок пасивного куріння спостерігалася у жінок (1248), ніж у чоловіків (589). Також встановлено, що більшість інсультів, що асоціюються з пасивним курінням, розвиваються у віці 65–84 роки. Хоча ФР пасивного куріння для смертності й захворюваності на інсульт порівняно невеликий, його вплив на здоров'я в популяції істотний, оскільки пасивне ТК — явище вельми поширене. R. Bonita et al. [30] оцінювали ФР інсульту, пов'язаний з пасивним та активним ТК. У дослідження були включені жителі Окленда (Нова Зеландія): ті, що ніколи не курили, ті, що кинули курити більше ніж 10 років тому, та особи, що постійно піддавалися дії тютюнового диму. Встановлено, що пасивне ТК як серед некурящих, так і серед тих, що кинули курити більше ніж 10 років тому, супроводжувалося значним збільшенням ризику виникнення інсульту — 1,82 (95% ДІ 1,34–2,49). Ризик був значимий і серед чоловіків (ВР 2,10; 95% ДІ 1,33–3,32), і серед жінок (ВР 1,66; 95% ДІ 1,07–2,57). Ризик у активних курців був у 4 рази вищий, ніж у тих, хто ніколи

не курив (ВР 4,14; 95% ДІ 3,04–5,63); ризик збільшувався при порівнянні тих, що активно курили, та тих, що ніколи не курили або кинули курити більше ніж 10 років тому, з тими, хто не був схильний до дії тютюнового диму (ВР 6,33; 95% ДІ 4,50–8,91). Дані цього дослідження дозволяють передбачати, що в подальших дослідженнях, присвячених вивченню несприятливих ефектів ТК, може недооцінюватися його ризик, якщо не братиметься до уваги значення пасивного ТК. Низкою вчених [5, 6] у 2006 році доведено, що ТК впливає на перебудову біоелектричної активності структур головного мозку, яка залежить від часу дії нікотину на організм, а також спричиняє різке зниження пульсового кровонаповнення та еластичності мозкових судин, перешкоджаючи відновленню нормального функціонування головного мозку, незважаючи на проведення медикаментозної терапії, що в кінцевому результаті посилює ішемію мозкової тканини. ТК — незалежний фактор ризику, але його негативна дія підвищується у 5–8 разів у випадку поєднання з іншими ФР — АГ, дисліпідемією, ожирінням та гіподинамією [19]. Встановлено, що низький життєвий рівень, соціальна незахищеність і безробіття сприяють ТК [32].

Відмова від куріння як профілактика розвитку ішемічного інсульту. У тих, що помірно курять (до 20 сигарет у день), ризик ІІ нормалізується через 5 років після відмови від ТК. S. Wannamethe et al. [31] з 1978 по 1980 рік у 24 містах Великобританії провели проспективне дослідження ССЗ і їх факторів ризику у 7735 чоловіків віком 40–59 років за допомогою статевікового реєстру (British Regional Heart Study). Вивчали вплив відмови від ТК на ризик виникнення інсульту з урахуванням часового фактора, кількості викурюваних сигарет й переваг (сигарети, трубка, сигари). Основним критерієм дослідження була частота інсультів у цій групі чоловіків протягом середнього періоду спостереження 12,75 року. Виявлено, що протягом 12,75 року у 7264 чоловіків без ІХС й інсульту в анамнезі зареєстровано 167 інсультів (з них 43 з летальним результатом). Фактор ризику ІІ у курців був майже в 4 рази вищий, ніж у некурящих (ВР 3,7; 95% ДІ 2,0–6,9). У тих, що кинули курити, спостерігався нижчий ризик, ніж в тих, що продовжували курити, але він був вищий, ніж у тих, які ніколи не курили (ВР 1,7; 95% ДІ 0,9–3,3). У чоловіків, що спочатку курили трубку або сигари, також був виявлений збільшений ризик ІІ (ВР 2,2; 95% ДІ 0,6–8,0), але їх число серед тих, що брали участь у дослідженні, було невелике. Перевага відмови від ТК залежала від кількості викурюваних сигарет. У курців, які помірно курили (менше ніж 20 сигарет у день), ризик знижувався до рівня тих осіб, хто ніколи не курив (ВР 2,2; 95% ДІ 1,1–4,3). ФР ІІ з урахуванням віку в тих, що кинули курити, протягом перших 5 років дослідження був знижений порівняно з тими, хто продовжував курити (ФР 1,8; 95% ДІ 0,7–4,6 проти ВР 4,3; 95% ДІ 2,1–8,8). Перевага відмови від ТК спостерігалася незалежно від наявності АГ у чоловіків, але абсолютна перевага була вища у чоловіків з АГ. Перехід на ТК трубки або сигар не давав жодних переваг. Найбільший приріст частоти

ТК у жінок молодого віку: у віковій групі 18–24 роки — від 0,4 до 17 %, у 25–34 роки — від 0,6 до 7 %. Таким чином, за даними авторів [1], поширеність ТК серед жителів сільської місцевості чоловічої статі значно вища, ніж серед жителів міста (63 й 45 %). Інтенсивність ТК також вища: середня кількість щоденно викурюваних чоловіками сигарет становить $18,1 \pm 0,3$ проти $15,9 \pm 0,4$ сигарети в день. Серед жінок ситуація протилежна: поширеність цієї шкідливої звички та інтенсивність ТК у міській популяції вищі, ніж у сільській, але, за результатами досліджень [1], серед міських жителів жіночої статі протягом 30 років частота ТК підвищилася майже в 3 рази (від 7 до 20 %), а серед сільських жителів протягом 20 років — у 16 разів (від 0,5 до 8 %). У 2006 р. завершено дослідження, присвячене вивченню впливу відмови від ТК на функціональний стан ендотелію [34]. Середній вік 1504 курців, 58 % з яких були жінки, становив $44,7 \pm 11,1$ року, кількість викурюваних сигарет у день — $21,4 \pm 8,9$. Через рік 36,2 % випробуваних кинули курити, при цьому у них поліпшилися показники кровотоку в плечовій артерії. Незважаючи на збільшення маси тіла, що спостерігалася, відмова від ТК супроводжувалася поліпшенням функції ендотелію, що, у свою чергу, сприяло зниженню ризику ССЗ.

У більшості країн продаж сигарет дозволено з 18 років, а в Японії з 20 років. В Україні щороку від наслідків ТК помирає 110 тисяч людей. За оцінкою експертів ВООЗ, від захворювань, пов'язаних з ТК, щорічно помирає 4 млн людей у світі. Якщо ситуацію з ТК не змінити, в 2025 р. щорічні втрати будуть становити вже 10 млн осіб. В Україні на сьогодні нараховується понад 9 млн активних курців, які становлять третину всього працездатного населення країни. Учені стверджують, що в середньому курець втрачає 14 років життя через куріння. Істотно поліпшити здоров'я цієї величезної кількості людей можливо без значних матеріальних витрат, впливаючи лише на один фактор — ТК. Більшість (65 %) курців дорослого віку хотіли б позбутися цієї звички й намагалися зробити це не один раз. Розвиток залежності від нікотину — одна із головних перешкод у цьому. Відмова від ТК клінічно проявляється синдромом відміни, ознаками якого є неспокій, розлади сну, дратівливість, депресія, нетерпимість, труднощі концентрації, непосидючість, голод, шлунково-кишкові проблеми, головний біль. Для визначення ступеня нікотинової залежності курця використовують тест Фагерстрема. Для швидкої перевірки залежності слід поставити пацієнту лише три питання: 1. Чи викурюєте ви понад 20 сигарет щодня? 2. Чи курите ви протягом перших 30 хвилин після пробудження? 3. Чи відчували ви сильний потяг до ТК або симптоми відміни під час попередньої спроби кинути курити? Позитивна відповідь на ці три питання дає змогу діагностувати високий ступінь нікотинової залежності й свідчить про необхідність використання лікарських засобів.

Медикаментозні засоби, що допомагають відмовитися від ТК. З 2013 року Україна почала друкувати на пачках сигарет огидні картинки про наслідки куріння (рак, старіння, інсульт, інфаркт міокарда, мертвна-

родження). Опитування показали, що приблизно 70 % курців хотіли б кинути курити й більше 40 % робили як мінімум одну таку спробу, проте успіху добилися лише 10 % (тобто 3–4 % від абсолютного числа курців) завдяки зусиллю волі. Робилися спроби полегшити відмову від куріння за допомогою різних препаратів нікотину у формі жувальної гумки, пластиру, назального спрею, інгаляційних аерозолів, інгаляцій тощо. J.R. Hughes et al. [35] при спостереженні за курцями протягом 6 місяців й більше показали, що ймовірність успішної відмови від куріння за допомогою препаратів нікотину становить 1,5–2,7 % порівняно з плацебо. Існує принаймні дві теоретичні причини, які дозволяють передбачати, що антидепресанти могли б надати користь особам, що вирішили кинути курити. Відміна нікотину може призвести до симптомів депресії або спровокувати тяжкий депресивний епізод, прояви якого здатні пригнічувати антидепресанти. Сам по собі нікотин також має антидепресивні властивості, що сприяє продовженню ТК, а антидепресанти, у свою чергу, компенсують цей ефект. Альтернативно деякі антидепресанти можуть впливати на нервові механізми, що лежать в основі патологічного потягу до нікотину (наприклад, блокування нікотинових рецепторів), незалежно від їх антидепресивних ефектів, наприклад есциталопрам. В Україні зареєстрована жувальна гумка Нікоретте по 2 і 4 мг, середня добова доза якої становить 10–15 шт. протягом 2–12 тижнів. Ефективна відмова від ТК потребує змін у поведінці. ТК здебільшого пов'язане з впливом різних факторів: стрес, керування автомобілем, вживання алкогольних напоїв, спілкування. Необхідно визначити ці фактори й по можливості уникати ситуацій, які підвищують ризик рецидиву ТК. Слід пам'ятати, що навіть одна затяжка провокуватиме подальше ТК й ускладнить його припинення; алкогольні напої спричиняють виникнення рецидиву, тому слід обмежувати їх вживання в період відмови від ТК, наявність інших курців у домі перешкоджає припиненню ТК; бажано, щоб члени сім'ї, які курять, разом з пацієнтом відмовилися від ТК або не курили в його присутності.

Проблема судинно-мозкових захворювань (СМЗ) є найбільш актуальною в сучасній медицині. Сумний фінал цереброваскулярної патології у вигляді високої летальності до 5,7 млн у рік, понад 80 % випадків смерті від ССЗ відбувається в країнах з низьким й середнім рівнем доходу, а також високим рівнем інвалідності — 23 % у тих, хто вижив (ВООЗ, 2008). Основною стратегією щодо зниження захворюваності та смертності від інсульту є чітка організація його профілактики, заснована на виявленні, рандомізації та стратифікації факторів ризику. Тому пріоритетним напрямком вивчення судинної патології головного мозку повинно бути виявлення й усунення **корегованих факторів ризику** [1–3, 5]. До останніх належать, за даними багатьох вчених (Головченко Ю.І., 2010; Кузнецова С.М., 2003; Волошин П.В., Міщенко Т.С., 2006; Гриб В.А., Дельва М.Ю., 2017): атеросклероз — 71–75 %; тютюнокуріння — 63 %, артеріальна гіпертензія — 20–21 %; абдомінальне ожиріння — 15 %; гіподинамія — 16 %; хвороби серця (фі-

бриляція передсердь) — 4–14 %; дисліпідемія — 14 %; цукровий діабет — 19 %; стрес — 2 %; депресія — 3 %. У зв'язку з цим визначена мета спостереження за хворими на інсульт, що мали нікотинову залежність, пояснення збільшення захворюваності на інсульт, пошук основних факторів для ще доклінічного їх усунення. **Мета роботи:** науково обґрунтувати фактори, які, ймовірно, зумовлюють ризик виникнення церебрального інсульту, встановлення ролі сучасних факторів ризику. Визначити НЗ серед пацієнтів з МІ різного віку, статі, міського та сільського населення з метою профілактики мозкового інсульту.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації мети дослідження використано такі методи: бібліосемантичний (для вивчення світового досвіду стосовно досліджуваної проблеми); епідеміологічний метод, прагматичний підхід включно з клініко-неврологічним, лабораторним, нейровізуалізаційним методами, а також медико-соціологічний метод (анкетування неврологічних хворих з церебральним інсультом). В ангіоневрологічному відділенні Броварської БКЛ проведено прагматичне проспективне дослідження за 15-річний період з 2007 по 2022 р. — 9527 хворих, що перенесли церебральний інсульт. Проводили тестування хворих на МІ та їх близьких на предмет нікотинової залежності за Фагерстремом.

Результати спостереження й обговорення

За тестом Фагерстрема було виявлено хворих з інсультом, що мали середній та високий рівень нікотинової залежності — 1476 осіб (від усіх обстежених хворих з МІ — 17 %) (ВР 2,49; 95% ДІ 1,81–2,63), з них серед сільського населення — 498 хворих (34 %) (рис. 1), 337 (67 %) чоловічої статі, жіночої статі — 161 (33 %); серед міського населення — 978 (66 %) осіб, чоловіків — 801 (54,6 %) і жінок — 168 (11,4 %), у віці від 18 до 85 років вірогідна різниця ($p < 0,001$) переваги НЗ у хворих на МІ серед міських жителів (66 й 33 %) (рис. 2). Проведено розподіл по вікових групах пацієнтів тих, хто мав НЗ та хворів на МІ. Так, серед усіх 406 хворих на МІ молодого віку (4,6 %) з обстежених на ТК виявили НЗ у 230 осіб (48 %), з них 82 (41,9 %) чоловіки, 148 (58 %) жінок, тобто у 48 % хворих на МІ молодого віку з ФР ТК була виявлена саме НЗ середнього й високого рівня, і на порядок більше у молодих жінок (58 %), ніж у чоловіків ($p < 0,001$); серед хворих середнього віку з 1995 обстежених з МІ було виявлено ФР ТК у 562 (28,1 %), що мали НЗ, з них чоловіків — 258 (45 %) й 304 (54 %) жінки, тобто також у середньому віці є вірогідна перевага саме у жінок середнього віку (54 проти 45 %, $p < 0,05$) (рис. 3). У цілому серед осіб середнього віку відзначено 28 % ТК із середнім рівнем НЗ, що було вірогідним ФР інсульту; а серед 2363 хворих на МІ похилого віку виявили один із ФР, а саме ТК з високим рівнем НЗ, що, ймовірно, й стало предиктором інсульту. Так, 488 (28,8 %), із них чоловічої статі 230 (48 %) та жіночої статі 258 (52,2 %), мали один із ФР МІ, а саме ТК, також

переважає жіноча стать щодо ФР за ТК — 52,2 % (вірогідна різниця, $p < 0,001$); серед пацієнтів старечого віку з 2345 обстежених на тривале ТК із середнім рівнем НЗ страждала лише 171 (7,2 %) особа, з них 158 (92 %) чоловіків та 13 (7,8 %) жінок, тобто з віком ФР МІ значно менший — усього 7,2 % мали НЗ саме як один із ФР інсульту; вірогідна різниця переваги серед чоловічої статі — 92 % ($p < 0,001$); серед довгожителів курців не було виявлено. Деякі автори дають різні дані з гендерного розподілу цієї звички, враховуючи й пасивне куріння та вплив на ССЗ, СМЗ, а саме ТК підвищує ризик розвитку ІІ в 2–4 рази. Тривалість ТК, збільшення кількості вкурюваних сигарет підсилюють цей ризик, що певною мірою правомірно й для пасивного тютюнокуріння. Тютюнокуріння сприяє прогресуванню АС, підвищенню АТ й звууженню дрібних церебральних артерій, унаслідок чого погіршується кровопостачання мозку. Після відмови від тютюнокуріння протягом 5 років ризик інсульту знижується до його рівня у некурящих. Зниження ризику судинних захворювань на 50 % спостерігається уже через 12 місяців від того, що відзна-

чається при курінні сигарет. Серед обстежених хворих з інсультом 85,7 % хворих були з ІІ, лише у 12,3 % — ВМК. Підсумовуючи, слід відмітити, що отримані нами дані дещо не збігаються щодо ТК зі стандартизованими показниками для міського та сільського населення за гендерною ознакою. За 15-річне спостереження серед хворих з МІ у чоловіків міста Бровари НЗ відмічено у 54,6 % при стандартизованому показнику для чоловіків міста 45 %. Тоді як серед жінок у нас відповідно 12 проти 20 % за стандартизованим показником, тобто у місті серед жінок з МІ менше нікотинової залежності серед хворих з МІ на 8 % ($p < 0,001$). Серед чоловіків з МІ із сільської місцевості маємо 23 % при стандартному показнику 63 %, а серед жінок з МІ із села НЗ виявили 11 % при стандартному показнику 8 %, тобто ФР МІ у чоловіків із села менш імовірний на 36 % від стандартизованого показника (63 %), а серед жінок вищий на 3 % ($p < 0,05$). Але в цілому у старечому віці чоловіків з НЗ 92 %, а жінок — лише 8 % (рис. 4).

Психотерапевтична, медикаментозна терапія, голкорексфлексотерапія та аурикулотерапія підібрані нами

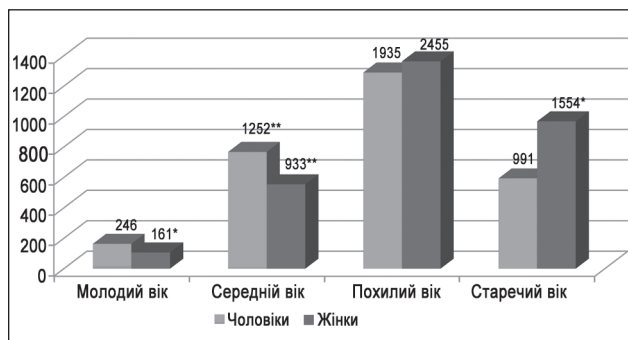


Рисунок 1. Кількість хворих з МІ за віковими, гендерними ознаками по групах (n = 9527)

Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідна різниця при порівнянні вікових груп; ** — $p < 0,05$, вірогідна різниця між гендерними ознаками.

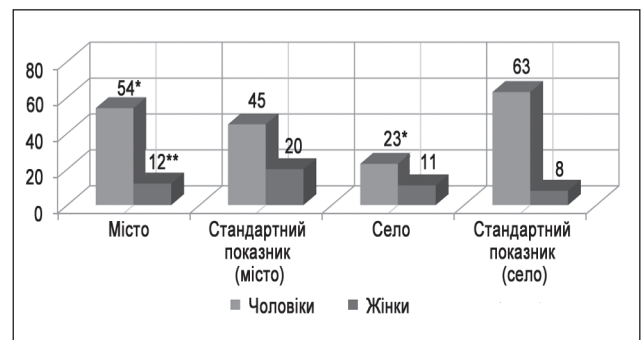


Рисунок 3. Поширеність ТК у міській та сільській популяції (%)

Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідна різниця залежно від місця проживання; ** — $p < 0,05$, вірогідна різниця залежно від статі.

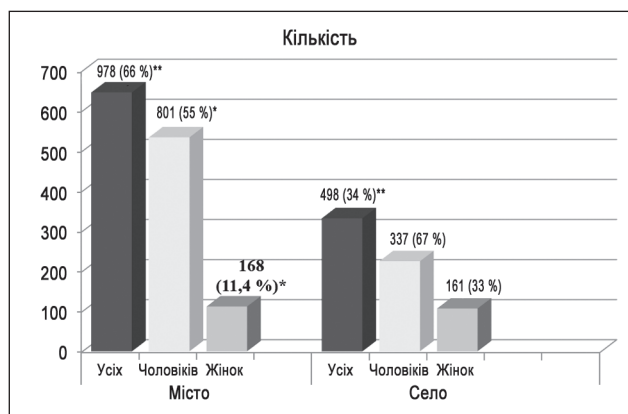


Рисунок 2. Хворі на МІ з вивленим ТК за гендерними ознаками серед міських та сільських мешканців Броварського району Київської області (2007–2022 рр.)

Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідна різниця залежно від статі; ** — $p < 0,05$, вірогідна різниця залежно від місця проживання.

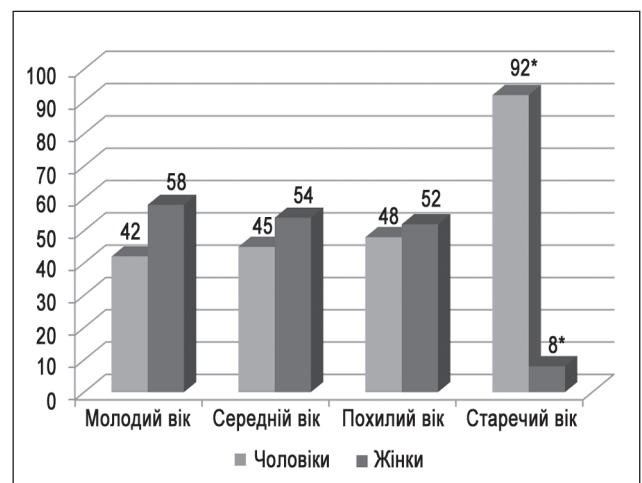


Рисунок 4. Поширеність ТК у сільській популяції (чол. — 63 %, жін. — 8 %) (%)

Примітка: * — $p < 0,05$, вірогідна різниця залежно від статі.

Таблиця 1. Відносний ризик (ВР) виникнення інсульту залежно від викурених сигарет

Кількість викурюваних сигарет за день	ВР	95% ДІ	p
1–10	2,2	1,5–3,3	< 0,001
11–20	2,5	1,6–3,8	< 0,001
21–39	4,3	1,8–10	< 0,009
40 і більше	9,1	3,2–26	< 0,001

Примітка: ризик інсульту зростає у міру збільшення числа викурюваних сигарет ($p < 0,001$).

індивідуально, допомогали утриматися від ТК під час лікування інсульту та в період реабілітації, а 47,5 % — відмовитися від ТК зовсім через 2–3 тижні. Отже, акупунктура, як традиційний метод китайської медицини, переконливо довела у численних доказових клінічних випробуваннях свою ефективність у допомозі людям відмовитися від ТК без побічних ефектів. Акупунктура для відмови від куріння базується на теорії нервової системи китайської медицини і містить кілька наступних аспектів: 1. Регулювання нервової системи через стимуляцію визначених точок, що дозволяє впливати на функцію органів і систем, зменшуючи залежність і потяг до нікотину. 2. Зменшення симптомів відмови від куріння, поліпшення таких станів, як тривога, роздратування, безсоння, та інших типових для процесу відмови від куріння. 3. Регулювання ендокринної системи, що сприяє балансуванню гормонального рівня і зменшенню бажання курити (Цуй Цзінь Шень, 2024). Методи лікування включають: 1. Методику вушної акупунктури (аурикулярна акупунктура). 2. Методику тілесної акупунктури. Вушна акупунктура включала точки: шень-мень (духовні ворота), точки внутрішньої секреції, легенів та печінки. Вибір точок: кінчиком сірника ведеться пошук болючих точок або чутливих місць у межах вищезазначених зон, найбільш болюча точка є точкою акупунктури. Час сеансу за використання антидепресантів вушних голок становить 15 хвилин. Для спеціальних «кнопкових» вушних голок — від 1 до 3 днів. Стимуляція голкою: за умови використання міліметрових голок стимуляція проводиться кожні 5–10 хв. Для спеціальних вушних «кнопкових» голок рекомендується самостійне натискання 3–5 разів на день для поліпшення терапевтичного ефекту. Курс лікування: для міліметрових голок — щодня або через день, один курс лікування становить 5–7 сеансів. Для спеціальних вушних «кнопкових» голок — зазвичай один сеанс кожні 3–7 днів, один курс лікування становить 5 сеансів (Цуй Юнь Кай, 2024). Нами також застосовувалася протягом багатьох років своя методика в лікуванні НЗ у хворих з інсультом, що поєднує аурикулорефлексо-терапію (АРТ) — наступні аурикулярні точки: шень-мень (духовні ворота), точки внутрішньої секреції, легенів та печінки, підшлункової залози, та методику тілесної акупунктури точки тулуба GI-4 (хе-гу), E-36 (цзу-сань-лі), GV 20 (бай-хуей), GB 34 (ян-лін-чюань), RP-6 (сань-інь-цзяо) для зняття абстинентного синдрому з додаванням препарату Циклокс 10 мг/добу 1 р/д. Кожен сеанс АРТ обов'язково включав основну точку,

можливе використання двох додаткових точок. Глибина введення голки в точки тулуба: хе-гу — 2–3,5 см, ян-лін-чюань — 3,5–6,5 см, тай-чун — 1–1,5 см, бай-хуей — 1,5 см, цзу-сань-лі — 3,5–6,5 см, сань-інь-цзяо — 2–3,5 см.

Відомо, що АРТ стимулює нормалізацію дофаміну — цей гормон відіграє ключову роль у розвитку НЗ. Нікотин підвищує кількість дофаміну у нервах, це прискорює проходження нервових сигналів, а отже, активує розумову діяльність. Крім того, дофамін поліпшує настрій та створює відчуття задоволення, тому при відмові від куріння виникає депресія, загальмовується розумова здатність, з'являється дратівливість, нервозність. АРТ нейтралізує ці явища та допомагає кинути курити. За умови відсутності ефекту на 5–7-му сеансі АРТ призначали за схемою антидепресант — есциталопрам (Циклокс). Першим кроком — 3 дні по 10 мг/добу, далі із 4-го дня 20 мг/добу з інтервалом 8 годин, протягом 12 тижнів, далі пацієнт відмовлявся від куріння. Ранній початок лікування антидепресантами хворих з інсультом збільшує виживання пацієнтів у перспективі (рівень доказовості 1b) [6]. Після 5–7 днів АРТ ми призначали антидепресант есциталопрам (Циклокс) 10 мг на добу протягом 1–2 місяців. Але головним чином залишається мотивація. Біля 75 % хворих були у змозі кинути курити уже після 1 тижня курсу АРТ, далі не приймали антидепресанти (Циклокс). Якщо у людини з інсультом є мотивація кинути курити, то усе вийде і на сеансах АРТ у перший тиждень, а якщо її немає, треба підключати антидепресанти (Циклокс 10–20 мг) уже з 7-го дня від початку інсульту.

Висновок

На сьогодні поширеність ТК залишається дуже високою — курять не менше ніж 15 % жінок і 60 % чоловіків [38]. Тютюнокуріння сигарет супроводжується підвищеним ризиком розвитку інсульту, сприяє прогресуванню АС, підвищенню АТ, звуженню дрібних артерій, унаслідок чого погіршується кровопостачання мозку. Тютюнокуріння призводить до розвитку не лише інсульту, але й інфаркту міокарда, порушення артеріального кровообігу нижніх кінцівок і онкологічних захворювань. Встановлена залежність між ВР розвитку ішемічного інсульту й кількістю викурюваних сигарет, стажем ТК, а також виявлено менший ризик для жінок порівняно з чоловіками. Отримані нами дані дещо не збігаються щодо ТК зі стандартизованими показниками для міського та сільського населення за гендер-

ною ознакою. За 15-річне спостереження серед хворих з МІ у чоловіків міста Бровари НЗ відмічено у 54,6 % при стандартизованому показнику для чоловіків міста 45 %. Тоді як серед жінок — 12 проти 20 % за стандартизованим показником, тобто у місті серед жінок з МІ менше нікотинової залежності на 8 % ($p < 0,001$). Серед чоловіків з МІ із сільської місцевості маємо 23 % при стандартному показнику 63 %, а у жінок з МІ із села НЗ виявили у 11 % при стандартному показнику 8 %, тобто ФР МІ у чоловіків із села менше імовірний на 36 % від стандартизованого показника (63 %), а серед жінок вищий на 3 % ($p < 0,05$). Але у цілому у старечому віці чоловіків з НЗ 92 %, а жінок лише 8 % (рис. 4). Психотерапевтична, медикаментозна терапія, голкорексфлексотерапія, аурикулотерапія, підібрані індивідуально, допомагали утриматися від ТК під час лікування і в період реабілітації, а 47,5 % — відмовитися від ТК. Єдине ефективне усунення цього ФР інсульту — відмова від ТК. Існує припущення, що одномоментна відмова від ТК успішніша при психотерапевтичній й психологічній підтримці. Замість використання різних препаратів, що містять нікотин, здатне удвічі збільшити ймовірність успішної відмови від ТК. За умови достатньої мотивації та вказівки на невдалі спроби відмови від тютюнокуріння у минулому слід проводити або рефлексотерапію та аурикулотерапію, або призначати препарати, що пригнічують патологічний потяг до ТК, зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, як-от есциталопрам, а саме Циклокс, зареєстрований в Україні фармацевтичною компанією «Кусум».

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

Список літератури

1. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: куріння. *Практическая ангиология*. 2011. № 7–8 (46).
2. Гриб В.А., Дельва М.Ю., Романюк Н.В. Попередження інсульту: акценти на статинотерапію. *НейроNews*. 2017. № 1 С. 34-39.
3. Кваша О.О. Популяційна оцінка внеску факторів ризику серцево-судинних захворювань в смертність за даними 20-річного проспективного дослідження: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 2008. 40 с.
4. Онопрієнко О.П., Борзенкова Л.М. Електрофізіологічний аналіз впливу нікотину як одного із корегованих факторів ризику й прогресування ішемії головного мозку. Тези доповідей XI Конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. Полтава — Київ — Чикаго, 28–30.08.2006, № 641. С. 397-398.
5. Онопрієнко О.П. Нетрадиційне лікування та профілактика нервових хвороб. К.: *Світ Успіху*, 2007. 504 с.: іл.
6. Онопрієнко О.П. Постінсультна депресія (сучасний погляд на проблему та власні дослідження). *East European Journal of Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2020. Vol. 6. № 1–2. P. 10-19.
7. Зогуля І.С., Головченко Ю.І., Онопрієнко О.П. Інсульт: тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогнози (Посібник для лікаря-практика). К.: *Світ Успіху*, 2010. 320 с.
8. Bernhard D., Csordas A., Henderson B. et al. Cigarette smoking metalcatalyzed protein oxidation leads to vascular endothelial cell contraction by depolymerization of microtubules. *FASEB J*. 2005;19:1096-1107.
9. Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32:2559-66.
10. Poeck K., Hacke W. *Neurologie*, 12. Aufl. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 2006; 173-5.
11. Hankey G.J. Smoking and risk of stroke. *Lancet*. 1999 Oct 23;354(9188):1457-63.
12. Howard G., Wagenknecht L.E., Burke G.L. et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998;279(2):119-24.
13. Blann A.D., Kirkpatrick U., Devine C. et al. The influence of acute smoking on leucocytes, platelets and the endothelium. *Atherosclerosis*. 1998;141(1):133-9.
14. Shimasaki Y., Saito Y., Yoshimura M. et al. The effects of long-term smoking on endothelial nitric oxide synthase mRNA expression in human platelets as detected with real-time quantitative RT-PCR. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13(1):43-51.
15. Halperin R.O., Gaziano J.M., Sesso H.D. Smoking and the risk of incident hypertension in middle-aged and older men. *Am J Hypertens*. 2008;21(2):148-52.
16. Giroit M. [Smoking and stroke]. *Presse Med*. 2009;38(7–8):1120-5.
17. Kannel W.B., D'Agostino R.B., Belanger A.J. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113(4):1006-10.
18. Wilson P.W., Garrison R.J., Castelli W.P. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med*. 1985;313:1038-43.
19. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B. et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*. 1988;259(7):1025-9.
20. Shinton R., Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989;298:789-94.
21. Kawachi I., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *J Am Med Ass*. 1993;269:232-6.
22. Wilson P.W., Hoeg J.M., D'Agostino R.B. et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997;337:516-22.
23. Heheim L.L., Holme I., Hjermann I. et al. Smoking habits and risk of fatal stroke: 18 years follow up of the Oslo Study. *J Epid Com Health*. 1996;50(6):621-4.
24. Kelly T.N., Gu D., Chen J. et al. Cigarette smoking and risk of stroke in the chinese adult population. *Stroke*. 2008;39(6):1688-93.
25. Bhat V.M., Cole J.W., Sorkin J.D. et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008;39(9):2439-43. Epub 2008 Aug 14.
26. Keil U., Becher H., Heidrich J. et al. Passivrauchbedingte Morbidität und Mortalität in Deutschland. In: *Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Hrsg. Passivrauchen — ein unterschätztes Gesundheitsrisiko*. Heidelberg, 2006. 20-59.
27. Price J.F., Mowbray P.I., Lee A.J. et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peri-

pheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J.* 1999;20(5):344-53.

28. Tresch D.D., Aronow W.S. Smoking and coronary artery disease. *Clin Geriatr Med.* 1996;12(1):23-32.

29. Heuschmann P.U., Heidrich J., Wellmann J. et al. Stroke mortality and morbidity attributable to passive smoking in Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14:793-5.

30. Bonita R., Duncan J., Truelsen T. et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control.* 1999;8(2):156-60.

31. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H. et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *J Am Med Ass.* 1995;274:155-60.

32. Iso H., Date C., Yamamoto A. et al. Smoking cessation and mortality from cardio-vascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epid.* 2005;161:170-9.

33. Lam T.H., Li Z.B., Ho S.Y. et al. Smoking, quitting, and mortality in an elderly cohort of 56,000 Hong Kong Chinese. *Tob Control.* 2007;16:182-9.

34. Johnson H.M., Gossett L.K., Piper M.E. et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(18):1988-95.

35. Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Antidepressant for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD 000031.

36. Довідь ВООЗ про глобальну тютюнову епідемію. Режим доступу: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258555/1/WHO-NMH-PND17.4rus.pdf?ua=1>.

37. Поширеність тютюнокуріння в Україні. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20160318_b.html.

38. Контроль над тютюном в Україні. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/docfiles/Zvit-tutun-control2.pdf>.

39. <https://economics.unian.ua/agro/516306-v-ukrajini-zmenschivsyariven-poshirenosti-tyutyunopalinnya-dopovid-vooz.html>.

Отримано/Received 05.04.2024

Рецензовано/Revised 15.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2024 ■

Information about authors

Oleksiy Onopriyenko, PhD in Medicine, Head of the Neurovascular Department, Communal non-commercial enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Brovary, Kyiv region, Ukraine; e-mail: aponeurology@ukr.net; phone: +380 (97) 067-55-74

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>

Cui Jingsheng, PhD in Medicine, Consultative and Diagnostic Center, Communal non-commercial enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Brovary, Kyiv region, Ukraine; e-mail: brovarybkl@gmail.com; phone: +380 (99) 308-99-58

Cui Yun Kai, Neuropathologist, Consultative and Diagnostic Center, Communal non-commercial enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Brovary, Kyiv region, Ukraine; e-mail: brovarybkl@gmail.com; phone: +380 (99) 308-99-58

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, Cui Jingsheng¹, Cui Yun Kai¹

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

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Hospital assessment of smoking as one of the risk factors for stroke among hospitalized patients according to 15-year follow-up data (literature review and own observations)

Abstract. Background. The article presents global scientific evidence regarding smoking as one of the risk factors of cerebral stroke (CS). According to the World Health Organization, 4 million people worldwide die annually from smoking-related diseases. The forecast until 2025 is disappointing, annual losses will already amount to 10 million people. In Ukraine, there are more than 9 million active smokers among the working population. All this prompted us to conduct a prospective study on one of the significant risk factors for stroke. Objective: to scientifically substantiate the factors of CS, to determine nicotine dependence (ND) among hospitalized patients with CS of different ages, sexes, urban and rural population with the aim of CS prevention. **Materials and methods.** The following methods were used: bibliosemantic, epidemiological method, pragmatic approach, including clinical neurological, laboratory, neuroimaging methods, as well as the medical sociological method. At the angioneurological department of the Communal Non-Commercial Enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", a pragmatic prospective study was conducted for the 15-year period (from 2007 to 2022) with participation of 9,527 patients who suffered a cerebral stroke. Patients with CS and their relatives were examined for ND using the Fagerström test. **Results.** According to the data of our study, among patients with CS from Brovary, ND was detected in 54.6 % men, with a standardized indicator for men in the city of 45 %. Among women, this indicator was 12 vs. 20 % according to

a standardized indicator, i.e. in the city, ND in women with CS is lower by 8 % ($p < 0.001$). Among men with CS from rural areas, we have 23 % with a standardized indicator of 63 %, and among women with CS from rural areas, ND was detected in 11 % with a standardized indicator of 8 %. That is, this risk factor of CS in men from rural areas is 36 % less likely against a standardized indicator (63 %), and among women, it is higher by 3 % ($p < 0.05$). But in general, in old age, ND is 92 % in men, and 8 % in women ($p < 0.001$). **Conclusions.** The relationship was found between the relative risk of developing an ischemic stroke and the number of cigarettes smoked, duration of smoking, and a lower risk was detected for women compared to men. The obtained data on duration of smoking do not coincide with the standardized indicators for the urban and rural population by gender: in men from the villages, duration of smoking was less than half of a standardized indicator, and among women from the villages with CS, by more than 3 %. Further research is needed on the risk factors of stroke for the timely identification of modifiable factors, their prevention among the pre-hospital population and further minimization of cerebrovascular pathology, as well as prevention through the treatment of this category of people.

Keywords: tobacco smoking; stroke risk factors; Fagerström test; nicotine dependence; treatment; auriculoreflexotherapy; escitalopram; Ciklox

УДК 619.8-009-06:578.834.1-036

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.4.2024.1081>

Матяш М.М., Галанта Ю.А.

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

Медико-психологічні складові постковідного синдрому: порушення когнітивної та емоційної сфери людини

Резюме. Проблема дослідження полягає в тому, що через пандемію COVID-19, спричинену SARS-CoV-2, багато людей відчувають постінфекційні тривалі симптоми, а саме постковідний синдром. Для даного захворювання характерні стійка виснажлива втома, нейрокогнітивні труднощі, м'язовий біль і слабкість, а також депресія, генералізований тривожний розлад, що тривають понад 3–12 тижнів після інфікування SARS-CoV-2. Серед цих симптомів нейрокогнітивні й психіатричні наслідки, включно з порушеннями уваги та пам'яті, а також симптомами тривоги та депресії, стали основними об'єктами уваги сучасних медичних працівників з огляду на значний вплив на здоров'я населення. У даному аспекті інструменти оцінки відіграють вирішальну роль у ранньому скринінгу когнітивних змін, спричинених тривалим перебігом COVID-19. Зокрема, сюди слід віднести загальні інструменти когнітивної оцінки, такі як Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (МОСА), і більш конкретні, а саме опитувальник PHQ-9 для скринінгу, діагностики і моніторингу симптомів депресії в пацієнтів і GAD-7 для оцінки рівня тривожності, а також скринінгу генералізованого тривожного розладу. Метою дослідження стало визначення впливу постковідного синдрому на когнітивну й емоційну сферу людей, а також розробка рекомендацій щодо подолання його наслідків. Вибірку дослідження становили 70 пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Їх усіх було поділено на три групи відповідно до класифікації COVID-19 за ступенем тяжкості, а саме: 1-ша група — легкий ступінь; 2-га група — середній ступінь і 3-тя група — тяжкий ступінь. Отримані результати досліджень пацієнтів показали, що за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій у всіх опитаних виявлено слабкий когнітивний рівень порушень. Це свідчить про потребу їх психологічної підтримки і надання їм клінічної допомоги. Отримані результати за опитувальником PHQ-9 показали, що в 15 (21%) пацієнтів, які мають легкий ступінь тяжкості перенесеного COVID-19, і в 30 (43%) пацієнтів, які мають середній ступінь тяжкості перенесеного COVID-19, переважає легкий рівень депресії. Однак за цією шкалою в пацієнтів, які мають тяжкий ступінь перенесеного COVID-19, виявлено середній рівень депресії. Результати засвідчили, що чим тяжчий ступінь перенесеного захворювання, тим вищим є рівень депресії в пацієнтів. Результати, отримані за опитувальником GAD-7, показали, що для 15 (21%) пацієнтів, які мають легкий ступінь тяжкості перенесеного COVID-19, і 30 (43%) осіб із середнім ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 характерним є помірний рівень генералізованого тривожного розладу. Натомість результати дослідження за цим же опитувальником показали, що в 25 (36%) пацієнтів, що мають тяжкий ступінь перенесеного COVID-19, наявний середній рівень генералізованого тривожного розладу. Отримані результати згідно з опитувальником GAD-7 показують, що чим тяжчий ступінь перенесеного COVID-19, тим вищим стає рівень генералізованого тривожного розладу в пацієнтів. Для подолання когнітивних та емоційних порушень, пов'язаних із постковідним синдромом, було подано спеціальні рекомендації.

Ключові слова: постковідний синдром; когнітивна сфера; емоційна сфера; COVID-19

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

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

Для кореспонденції: Матяш Михайло Миколайович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної і медичної психології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: drmatias@gmail.com

For correspondence: Mykhailo Matias, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: drmatias@gmail.com

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

Вступ

За останній час пандемія COVID-19 стала основною медико-соціальною проблемою, яка охопила весь світ. На жаль, хвороба не оминула й Україну. За статистикою Мінфіну, на 3 березня 2024 року в Україні налічувалось понад п'ять з половиною мільйонів хворих (що становило 13,5 % населення), а кількість загиблих сягнула понад 112 тисяч людей [1].

Клінічні прояви COVID-19 варіюють від безсимптомних до летальних. Стани після COVID-19 характеризуються поліорганными структурними й функціональними порушеннями, включно із серцево-судинними, неврологічними, психіатричними, гематологічними, легeneвими й дерматологічними ураженнями [2].

Незважаючи на те, що COVID-19 у першу чергу проявляється як респіраторна інфекція з грипоподібними симптомами, зараз він вважається поліорганным захворюванням, часто з ураженням нервової системи. Наслідки COVID-19 не мають аналогів, а довготривалі симптоми можуть призвести до серйозних кризових ситуацій у сфері охорони здоров'я. Останні дані свідчать про те, що приблизно 80 % людей, інфікованих COVID-19, мають один довготривалий симптом або більше [3].

Дослідження, проведені вченим А. Денісом, показали, що 70 % осіб з постійними симптомами навіть при низькому ризику смерті від COVID-19 мають порушення в одному органі або більше через чотири місяці після розвитку початкових симптомів COVID-19 [4].

ВООЗ визначає постковідний синдром як тривалі наслідки COVID-19, які виникають в осіб з імовірною або підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 в анамнезі зазвичай через 3 місяці після появи симптомів і тривають щонайменше 2 місяці і які не можна пояснити альтернативним діагнозом [5].

Патологічні стани після перенесеного COVID-19 також можуть бути відомі під такими назвами, як довготривалий COVID, тривалий COVID, постгострий COVID, хронічний COVID чи довгострокові наслідки COVID.

Загальні симптоми включають втому, задишку і когнітивну дисфункцію і, як правило, впливають на повсякденне функціонування [6]. Наслідки перенесеного COVID-19 часто включають когнітивні порушення, такі як дефіцит уваги, виконавчих функцій, пам'яті й навчання [7].

Відповідно до наявних даних під постковідною когнітивною дисфункцією (ПКД) слід розуміти нове когнітивне порушення, що виникає щонайменше через три місяці після гострої інфекції COVID-19 і має доволі характерний когнітивний профіль, що характеризується дефіцитом уваги/швидкості обробки інформації з асоційованим дефіцитом епізодичної пам'яті та виконавчих функцій або без нього [8].

ПКД може включати суб'єктивні когнітивні скарги й об'єктивну дисфункцію, що виявляється при нейропсихологічному обстеженні [9]. Когнітивна дисфункція проявляється у вигляді когнітивних порушень у таких сферах, як пам'ять, мовлення, орієнтація, застосуван-

ня, увага, сприйняття (зорове, слухове, сенсорне) і виконавча дисфункція, що свідчить про вплив COVID-19 на структуру і функції мозку [10].

Когнітивні скарги, які пацієнти називають «туманом у голові» й описують як «розмитий стан мозку», включають поєднання когнітивних симптомів, таких як неуважність, афазія та амнезія, які можуть супроводжуватися втомою, відсутністю мотивації та розладами сну [11].

Дослідником Г. Дуодо було виявлено структурні й функціональні зміни в мозку пацієнтів після COVID-19, які корелюють з результатами когнітивного обстеження [12].

Однак когнітивні скарги не обов'язково пов'язані зі структурним пошкодженням мозку і можуть минати [13].

Неврологічні й психічні розлади центральної нервової системи можуть виникати при кожному серйозному інфекційному захворюванні, а під час пандемії коронавірусу це одне з провідних ускладнень, пов'язаних з вірусним ураженням.

Ураження нейронів у пацієнтів, які перенесли COVID-19, пов'язані з тим, що сама інфекція може пошкоджувати нервові волокна, судинний ендотелій з розвитком як локальних, так і системних уражень. Що стосується центральних функцій головного мозку, то вони можуть порушуватися внаслідок вірусного, дисметаболічного, цитотоксичного, судинного впливу, що супроводжується набряком головного мозку і, як наслідок, призводить до дегенерації нейронів.

Майже в усіх пацієнтів, які перенесли COVID-19, спостерігаються астенія, тривожні розлади й депресія. Особливе занепокоєння викликає розвиток когнітивних порушень різного ступеня тяжкості. На сьогодні недостатньо вивченим залишається питання оборотності когнітивних порушень і чинників, що сприяють їх вираженості.

Через пандемію COVID-19, спричинену SARS-CoV-2, багато людей відчувають постінфекційні тривалі симптоми, а саме постковідний синдром, або лонг-ковід [14]. Для нього характерні виснажлива втома, нейрокогнітивні труднощі, затуманення свідомості, біль у м'язах і слабкість, а також депресія, що триває понад 3–12 тижнів після інфікування SARS-CoV-2 [15].

За даними С. Найка, найпоширенішими симптомами є міалгія (10,9 %), втома (5,5 %), задишка (6,1 %), кашель (2,1 %), безсоння (1,4 %), порушення настрою (0,48 %) і тривога (0,6 %) [16].

Невід'ємною складовою частиною як гострого, так і пізнього періодів розвитку COVID-19 є різні неврологічні розлади. У 2020 році було визначено, що практично в 40,0 % хворих на COVID-19 спостерігаються різні ураження периферичної та центральної нервової системи.

Відомим китайським вченим Л. Мао було визначено, що в цілому COVID-19 може стати головною причиною значної кількості різних неврологічних порушень, а саме:

- 1) досить гострих автоімунних полінейропатій (синдром Міллера — Фішера і синдром Гієна — Барре);
- 2) невропатій черепних нервів;

3) уражень опорно-рухового апарату (скелетних м'язів, хребта тощо);

4) цереброваскулярних ускладнень: ішемічних транзиторних атак (тимчасових порушень мозкового кровообігу), гіпертонічних кризів, венозних тромбозів та інсультів;

5) порушень настрою (депресії) та пам'яті різного ступеня тяжкості, спровокованих безпосереднім впливом вірусу на відповідні нейрони, соціальними наслідками пандемії, а саме соціальною ізоляцією, а також відчуттям невпевненості у своєму майбутньому [17].

У наш час у клінічній практиці питання надання ефективної психологічної допомоги пацієнтам, які страждають від постковідного синдрому, є відкритим та актуальним. Практичними проблемами медико-психологічної служби в неврології є певна відсутність стратегії надання медико-психологічної допомоги, протоколів, стандартів, цілеспрямованої підготовки спеціалістів із психічного здоров'я, а також медичних працівників у галузі медичної психології, координації медичної та психологічної служби, практичних заходів, направлених на зростання доступності й наближення психологічної допомоги безпосередньо до самого пацієнта.

Мета дослідження полягає у визначенні впливу постковідного синдрому на когнітивну й емоційну сферу людини, а також в розробці рекомендацій щодо подолання його наслідків.

Матеріали та методи

Дослідження були схвалені комісією з питань біомедичної етики НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 3 від 12.03.2021) і проведені за письмовою згодою всіх учасників відповідно до принципів біоетики, які чітко визначені Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО).

З метою визначення впливу постковідного синдрому на когнітивну й емоційну сферу людини було обстежено 70 пацієнтів Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, які перенесли COVID-19. Вік пацієнтів становив від 30 до 60 років.

Усіх досліджуваних осіб було поділено на 3 групи. Даний поділ проводився відповідно до класифікації COVID-19 за ступенем тяжкості:

— у 15 (21%) пацієнтів був визначений легкий ступінь — температура тіла нижче за 38 °С, кашель, слабкість, біль в горлі (певні додаткові ознаки зараження: закладеність у грудній клітці, зниження смаку та нюху, ознаки кон'юнктивіту, біль у м'язах, нежить, висип);

— у 30 (43%) респондентів був встановлений середній ступінь — температура тіла понад 38 °С, частота відповідних дихальних рухів була вище за 22 за одну хвилину, сатурація менше ніж 95%; значна задишка під час фізичних навантажень, невеликі зміни на комп'ютерній томограмі (КТ) (1–2), а також С-реактивний білок сироватки крові, що був більшим за 10 мг/мл;

— у 25 (36%) осіб діагностовано тяжкий ступінь — частота дихальних рухів була понад 30 за одну хвилину, натомість сатурація — менше за 93%, зменшення рівня свідомості, значні зміни на КТ (3–4), ажитація, лактат артеріальної крові понад 2 ммоль/л, об'єм сечі < 20 мл/год.

Також під час дослідження було здійснено детальний аналіз анамнезу захворювання, включно із відповідними відомостями про перенесений COVID-19, впливу відповідних основних стресорів пандемії SARS-CoV-2, а також особливостей первинних психопатологічних проявів.

Під час дослідження було використано клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний методи із застосуванням таких методик, як Монреальський когнітивний тест (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (МОСА)), опитувальники PHQ-9 і GAD-7.

Монреальський когнітивний тест — це методика експрес-оцінки когнітивних функцій, яка дозволяє здійснити діагностику різних когнітивних доменів у людей, які страждають від постковідного синдрому. Тест спрямований на визначення помірної когнітивної дисфункції. МОСА оцінює різні когнітивні аспекти: увагу й концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мовлення, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок і орієнтацію [18].

Опитувальник PHQ-9 було використано як стандартний інструмент для скринінгу, діагностики й моніторингу симптомів депресії у пацієнтів, які страждають від постковідного синдрому. Даний опитувальник корисний тим, що він є адаптованою версією загального опитувальника PHQ, який включає в себе низку питань для виявлення різних психічних розладів у людей [19]. Особистісний опитувальник GAD-7 було використано для оцінки рівня тривожності та скринінгу генералізованого тривожного розладу в пацієнтів, які перенесли COVID-19 [20].

Результати та обговорення

Результати, отримані за допомогою Монреальського когнітивного тесту, подано в табл. 1.

Отже, отримані результати свідчать, що 15 (21%) пацієнтів, які мають легкий ступінь тяжкості перенесеного COVID-19, набрали 24 ± 1 бал за МОСА. 30 (43%) осіб із середнім ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 набрали $25,0 \pm 0,8$ бала, а респонденти з тяжким ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 набрали $23,2 \pm 1,0$ бала. Результати показали, що для всіх трьох досліджуваних груп характерними є слабкі когнітивні порушення. Також варто зауважити, що кількість балів за МОСА в пацієнтів із тяжким ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 є найменшою з-поміж трьох досліджених груп. Тобто в таких пацієнтів є найвищим ризик подальшого розвитку і прогресування когнітивних порушень.

Для цих пацієнтів характерні труднощі, пов'язані зі збереженням уваги на певних завданнях протягом

тривалого часу. Крім того, опитані мають обмежену здатність до прийняття рішень, планування й організації власних дій. Вони потребують значно більше часу, а також підтримки для вирішення поставлених перед ними завдань. У цих пацієнтів здатність до запам'ятовування є досить обмеженою. Для цих осіб характерними є певні труднощі з мовленням, наприклад, такі, як уповільненість вимови чи затримка під час вибору слів. Дані порушення в деяких випадках є серйозними і впливають на загальну здатність до комунікації. Дослідження показало, що для досліджуваних пацієнтів характерні були труднощі з розпізнаванням образів і виконанням поставлених завдань, пов'язаних з орієнтацією в просторі. Варто зазначити, що ці особи також мали певні труднощі з розв'язанням проблем, які вимагають абстрактного мислення чи аналізу. Деякі, наприклад, не могли пояснити різницю між бананом і апельсином. Пацієнти з легкими когнітивними порушеннями мали обмежену здатність до орієнтації в часі та просторі.

Отже, наявність у всіх опитаних слабких когнітивних порушень свідчить про необхідність психологічної підтримки й клінічної допомоги.

Отримані результати скринінгу, діагностики й моніторингу симптомів депресії у пацієнтів, які страждають від постковідного синдрому, відповідно до методики PHQ-9 подані в табл. 2.

Отже, отримані результати показують, що 15 (21 %) пацієнтів, які мають легкий ступінь тяжкості перенесеного COVID-19, набрали 8 ± 2 бали. 30 (43 %) пацієнтів, які мають середній ступінь тяжкості перенесеного COVID-19, набрали $6,75 \pm 1,50$ бала. Для цих двох груп переважаючою є легка депресія. Для таких пацієнтів характерним є відчуття певної тривоги та неспокою відносно власного здоров'я, а також вони відчують страх перед можливими подальшими ускладненнями. Зважаючи на результати, також варто зауважити, що пацієнти з легким і середнім ступенем тяж-

кості перенесеного COVID-19 можуть відчувати певні фізичні й психологічні наслідки, такі як слабкість, втома, болі, а також почуття дискомфорту, що може спричинити погіршення настрою, а в подальшому в них може розвинути глибока депресія. Варто зауважити, що легка депресія в даних двох груп опитаних може бути нормальною реакцією на певну стресову ситуацію, а також емоційні й фізичні виклики, пов'язані з наслідками COVID-19. Важливим є надання вчасної підтримки цим пацієнтам, а також забезпечення доступу до медичної та психологічної допомоги, що дозволить впоратися зі станами депресії та покращити їхній психічний стан у цілому.

Пацієнти, які мають тяжкий ступінь перенесеного COVID-19, набрали $12,5 \pm 1,3$ бала. Такі результати свідчать, що для цієї групи людей характерна середня депресія. У таких пацієнтів перенесення тяжкої хвороби, особливо коли вона спричинила госпіталізацію та проведення інтенсивної терапії, може викликати досить серйозний психологічний стрес. Власне, це може бути безпосередньо пов'язано зі страхом перед можливою смертю, тривогою відносно свого подальшого майбутнього, а також з почуттям певної втрати контролю над своїм здоров'ям.

Отже, результати, отримані за опитувальником PHQ-9, засвідчили, що чим тяжчий ступінь перенесеного COVID-19, тим вищим є рівень депресії в пацієнтів.

Результати скринінгу, діагностики й моніторингу генералізованого тривожного розладу в пацієнтів, які страждають від постковідного синдрому, отримані за методикою GAD-7, подані в табл. 3.

Отже, отримані результати показують, що 15 (21 %) пацієнтів, які мають легкий ступінь тяжкості перенесеного COVID-19, набрали $5,7 \pm 0,6$ бала. 30 (43 %) осіб із середнім ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 набрали $5,5 \pm 1,3$ бала. Для цих двох груп опитаних характерним є помірний рівень гене-

Таблиця 1. Результати дослідження групи пацієнтів з різним ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 за результатами Монреальського когнітивного тесту (MOCA)

Ступінь тяжкості перенесеного COVID-19	Кількість пацієнтів		Бали
	n	%	
Легкий	15	21	$24,0 \pm 1,0$
Середній	30	43	$25,0 \pm 0,8$
Тяжкий	25	36	$23,2 \pm 1,0$

Таблиця 2. Результати дослідження групи пацієнтів з різним ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 за опитувальником PHQ-9

Ступінь тяжкості перенесеного COVID-19	Кількість пацієнтів		Бали
	n	%	
Легкий	15	21	8 ± 2
Середній	30	43	$6,75 \pm 1,50$
Тяжкий	25	36	$12,5 \pm 1,3$

Таблиця 3. Результати дослідження групи пацієнтів з різним ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 за опитувальником GAD-7

Ступінь тяжкості перенесеного COVID-19	Кількість пацієнтів		Бали
	n	%	
Легкий	15	21	5,7 ± 0,6
Середній	30	43	5,5 ± 1,3
Тяжкий	25	36	11,7 ± 0,9

ралізованого тривожного розладу, що може свідчити про переживання ними певної тривоги, а також страху через можливе повторне зараження COVID-19 чи безпосередній розвиток деяких ускладнень після хвороби. Дані пацієнти схильні відчувати емоційні й фізичні наслідки хвороби, а саме біль, втому, дискомфорт, що, у свою чергу, можуть підвищувати загальний рівень тривожності.

25 (36 %) пацієнтів, які мають тяжкий ступінь перенесеного COVID-19, набрали 11,7 ± 0,9 бала за опитувальником GAD-7, що свідчить про наявність у них середнього рівня генералізованого тривожного розладу. Для даних опитаних характерні емоційні та психічні труднощі, з якими вони зіштовхуються в результаті перенесеної хвороби, що включають неспокій і тривогу. Такі пацієнти можуть перейматися навіть невеликими загрозами й ризиками, а також значною мірою перебільшувати їхні наслідки, що, у свою чергу, може призвести до значного посилення стану тривоги.

Отже, результати, отримані за опитувальником GAD-7, показують, що чим тяжчий ступінь перенесеного COVID-19, тим вищим стає рівень генералізованого тривожного розладу у пацієнтів.

Результати, отримані за допомогою тесту МОСА й опитувальників PHQ-9 і GAD-7, засвідчують необхідність надання рекомендацій для подолання порушень когнітивної та емоційної сфери пацієнтів, які перенесли COVID-19.

Для поліпшення когнітивних та емоційних функцій пацієнтам, які страждають від постковідного синдрому, варто дотримуватися таких рекомендацій:

1. Збалансоване і здорове харчування для здоров'я мозку. Харчування відіграє досить вагомий роль у підтримці здоров'я мозку, а також поліпшенні пам'яті й безпосередньо когнітивних та емоційних функцій. Організм пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, потребує правильного і різноманітного харчування, щоб забезпечити потрібні поживні речовини для відновлення дієвої роботи й функціонування мозку.

2. Підтримання фізичної активності як основний ключ для поліпшення когнітивних функцій. Фізичній активності відводиться вагомий роль у поліпшенні когнітивних та емоційних функцій, а також збереженні пам'яті.

3. Здоровий сон для відтворення клітин мозку. Недостатня кількість сну може мати досить негативний вплив на роботу мозку людини, яка перехворіла на COVID-19, і її здатність до відтворення мозкових клі-

тин. Під час сну мають місце досить важливі процеси, такі як відновлення клітинної рівноваги й очищення, консолідація пам'яті.

4. Використання методів релаксації. Дані методи мають значний вплив на когнітивні й емоційні функції мозку і пам'ять. Вони допоможуть зменшити рівень стресу і значно покращать концентрацію уваги. Одним з найбільш ефективних видів релаксації є медитація, що дає можливість заспокоїти розум і значно прискорює процес запам'ятовування відповідної інформації. Іншим видом релаксації є йога, що дозволить урівноважити емоційний стан і покращити кровообіг в мозку хворих, які перенесли COVID-19.

5. Використання різних дихальних вправ. Для зменшення тривожності, відчуття стресу, тривоги й паніки можна використовувати такі дихальні вправи, як по чергове дихання ніздрями, дихання зі стиснутими губами, дихання з резонансною частотою.

6. Участь у тренінгових заняттях із використанням різних технік, які допоможуть покращити когнітивний та емоційний стан пацієнтів, які перенесли COVID-19.

7. Призначення медикаментозної терапії.

Висновки

1. Отже, дослідження, проведене за Монреальським когнітивним тестом, показало наявність у всіх опитаних слабких когнітивних порушень, що свідчить про необхідність їх психологічної підтримки та клінічної допомоги.

2. Результати, одержані за опитувальником PHQ-9, засвідчили, що чим тяжчий ступінь перенесеного COVID-19, тим вищим є рівень депресії в пацієнтів.

3. Результати за опитувальником GAD-7 показують, що чим тяжчий ступінь перенесеного COVID-19, тим вищим стає рівень генералізованого тривожного розладу в пацієнтів.

4. Були надані рекомендації, які сприятимуть подоланню когнітивних та емоційних наслідків у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19.

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

Інформація про фінансування. Джерело фінансування — власні кошти.

Внесок авторів. Матяш М.М. — концептуалізація, методологія; Галанта Ю.А. — дослідження, ресурси, курація даних.

Список літератури

1. Коронавірус в Україні. URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine> (дата звернення: 31.03.2024).
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-1032.
3. Alkodaymi MS, Omrani OA. Prevalence of postacute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(5):657-666.
4. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. Multiorgan impairment in lowrisk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. URL: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10125867/1/e048391.full.pdf> (дата звернення: 31.03.2024).
5. Soriano JB. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4). URL: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(21\)00703-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(21)00703-9.pdf) (дата звернення: 31.03.2024).
6. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-615.
7. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135.
8. Matias-Guiu J., Herrera E, Gonzalez-Nosti M, et al. Development of criteria for cognitive dysfunction in post-COVID syndrome: the IC-CoDi-COVID approach. *Psychiatry Res.* 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10320749> (дата звернення: 31.03.2024).
9. Hugon J, Msika E., Queneau M, Farid K, Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol.* 2022;269(1):44-46.
10. Premraj L, Kannapadi N., Briggs J. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8798975/> (дата звернення: 31.03.2024).
11. Shimohata T. Neuro-COVID-19. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2022;13(1):17-23.
12. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature.* 2022;604(7907):697-707.
13. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34312178> (дата звернення: 31.03.2024).
14. Sarker A, Ge Y. Mining long-COVID symptoms from Reddit: Characterizing post-COVID syndrome from patient reports. *JAMIA Open.* 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9653636> (дата звернення: 31.03.2024).
15. Mondelli V, Pariante CM. What can neuroimmunology teach us about the symptoms of long-COVID? *Oxford Open Immunol.* 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7928677> (дата звернення: 01.04.2024).
16. Naik S, Haldar SN, Soneja M, Mundadan NG, Garg P, Mittal A, et al. Post COVID-19 sequelae: A prospective observational study from Northern India. *Drug Discov Ther.* 2021;15:254-260.
17. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
18. Брошура шкал і тестів для оцінки стану пацієнта. Основні шкали клінічної оцінки — від гострого інсульту до нейрореабілітації. URL: https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf (дата звернення: 02.04.2024).
19. Депресія. Чи варто на це звертати увагу? URL: <https://klinika.medvedev.ua/depression> (дата звернення: 02.04.2024).
20. Тест на наявність генералізованого тривожного розладу (GAD-7). URL: <https://www.evromed.vn.ua/tests/test-na-nayavnist-heneralizovanoho-tryvozhnoho-rozladu-gad-7> (дата звернення: 02.04.2024).

Отримано/Received 08.04.2024

Рецензовано/Revised 18.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.04.2024 ■

Information about authors

Mykhailo Matiash, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: drmatiash@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4248-060X>

Yurii Galanta, PhD-student, Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kancnmu@nmu.ua; <https://orcid.org/0009-0006-7454-2867>

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 source of financing is own funds.

Authors' contribution. Mykhailo Matiash — conceptualization, methodology; Yurii Galanta — research, resources, data curation.

M.M. Matiash, Yu.A. Galanta

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The medical and psychological components of post-COVID syndrome: disorders of the cognitive and emotional sphere of a person

Abstract. The problem of the study is that due to the COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2, many people experience post-infectious long-term symptoms, namely post-COVID syndrome. This disease is characterized by persistent debilitating fatigue, neurocognitive difficulties, muscle pain and weakness, as well as depression, and generalized anxiety disorder (GAD) that lasts for more than 3 to 12 weeks after SARS-CoV-2 infection. Among these symptoms, neurocognitive and psychiatric consequences, including attention and memory impairment, symptoms of anxiety and

depression, have become the main focus of attention of modern healthcare professionals due to their significant impact on public health. In this regard, assessment tools play a crucial role in the early screening of cognitive changes caused by the prolonged course of COVID-19. This includes general cognitive assessment tools such as the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and more specific ones, namely the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) for screening, diagnosing and monitoring depression symptoms and the GAD-7 for assessing anxiety and screening for generalized

anxiety disorder. The aim of the study was to determine the impact of post-COVID syndrome on the cognitive and emotional sphere of people, as well as to develop recommendations for overcoming its consequences. The study sample consisted of 70 patients who had contracted COVID-19. They were divided into three groups, according to the COVID-19 classification by the severity, namely: group 1 — mild; group 2 — moderate and group 3 — severe. The results of the patient examinations showed that according to the MoCA, all respondents had a low level of cognitive impairment. This indicates the need for psychological support and clinical care. The score on the PHQ-9 demonstrated that in 15 (21 %) patients with mild COVID-19 and in 30 (43 %) with moderate course, mild depression prevailed. However, according to this questionnaire, patients with severe COVID-19 are characterized by moderate de-

pression. The results showed that the more severe the disease, the higher the level of depression in patients. The GAD-7 scale showed that 15 (21 %) patients with mild COVID-19 and 30 (43 %) patients with moderate course were characterized by a moderate level of generalized anxiety disorder. Instead, the results of the study using the same questionnaire showed that 25 (36 %) patients with severe COVID-19 had an average level of generalized anxiety disorder. The results obtained according to the GAD-7 scale show that the more severe the degree of COVID-19, the higher the level of generalized anxiety disorder in patients. Special recommendations have been proposed to overcome cognitive and emotional disturbances associated with post-COVID syndrome.

Keywords: post-COVID syndrome; cognitive sphere; emotional sphere; COVID-19

МЕ

МЕТОНАТ®

ТО

НАТ



ПІДВИЩУЄ МІЦНІСТЬ НЕЙРОНІВ В УМОВАХ ГІПОКСІЇ

ПОКРАЩУЄ КРОВОПОСТАЧАННЯ
ІШЕМІЧНИХ ОСЕРЕДКІВ

НОРМАЛІЗУЄ ТОНУС СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

ПОЗИТИВНО ВПЛИВАЄ НА ФУНКЦІЮ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ,
ЗМЕНШУЄ ВИРАЖЕНІСТЬ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ
З НЕВРОЛОГІЧНИМ ДЕФІЦИТОМ В ПЕРІОД ОДУЖАННЯ

МОЖЛИВІСТЬ ЗАЛИШАТИСЬ АКТИВНИМ

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу МЕТОНАТ®

Склад. МЕТОНАТ®, розчин для ін'єкцій: діюча речовина: 5 мл розчину (1 ампула) містять 500 мг метонату (3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрат); допоміжна речовина: вода для ін'єкцій; МЕТОНАТ® капсули: 1 капсула містить 250 мг метонату (3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрат); допоміжні речовини: крохмаль картопляний, кремнію діоксид колоїдний безводний, кальцію стеарат; до складу оболонки капсули входять: желатин, титану діоксид (E 171).
Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій, капсули. **Показання.** У комплексній терапії таких захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метонату та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах); тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). Період вагітності та годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньовенно (МЕТОНАТ®, розчин для ін'єкцій), внутрішньо (МЕТОНАТ®, капсули). Дозу і тривалість лікування слід визначати індивідуально, в залежності від ступеня тяжкості захворювання. **Діти.** Застосування метонату цієї категорії пацієнтів протипоказане. **Побічні реакції.** Алергічні реакції тощо; збудження, почуття страху тощо; головний біль, парестезії тощо; зміна ритму серця, серцебиття тощо; підвищення/зниження артеріального тиску тощо; інфекції дихальний шляхів тощо; диспепсія, дисгевзія тощо; висипання, свербіж тощо; біль у спині, м'язова слабкість тощо; поліакіурія; загальна слабкість, озноб, дисліпідемія тощо. Розчин Метонату не слід змішувати в одному шприці з іншими препаратами. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Лексім-Харків», ПАТ «Монфарм». **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36. Україна, 19100, Черкаська обл., м. Монастирище, вул. Заводська, 8. **Заявник.** ТОВ «Фармацевтична компанія «Салютаріс». **Місцезнаходження заявника.** 01042, м. Київ, бульвар Дружби народів, 9. **РП UA/11449/01/01, термін дії РП** необмежений з 28.04.2021. **РП UA/11399/01/01, термін дії РП** необмежений з 16.03.2021. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу МЕТОНАТ®, розчин для ін'єкцій та МЕТОНАТ®, капсули. Інформація призначена виключно для дипломованих фахівців медичної сфери та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація підготовлена: липень 2024 р.

SALUTARIS

УДК 611.13:611.14:611.4

Бурчинський С.Г.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Препарати — регулятори енергетичного обміну в ангіоневрологічній практиці

Резюме. У статті розглянуті сучасні погляди на проблему патогенезу ангіоневрологічної патології, зокрема роль артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу як провідних чинників енергетичного дефіциту мозкових структур. Особливу увагу приділено механізмам і шляхам корекції гіпоксії нейронів головного мозку. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимального засобу фармакотерапії зазначеної патології. Детально розглянуті особливості дії та перспективи клінічного застосування нової групи лікарських засобів — регуляторів енергетичного обміну. У зв'язку з цим проаналізовані фармакологічні властивості та клінічні можливості родоначальника препаратів зазначеної групи — мельдонію (Метонат), засобу з унікальними клініко-фармакологічними властивостями, які дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обгрунтованої нейрометаболічної фармакотерапії в ангіоневрології. Детально розглянуті клінічні переваги Метонату, його характеристики безпеки і рекомендації щодо практичного застосування препарату.

Ключові слова: ангіоневрологічна патологія; регулятори енергетичного обміну; нейрометаболічна фармакотерапія; Метонат

Цереброваскулярна патологія (ЦВП) на сьогодні розглядається як одна з провідних медико-соціальних проблем сучасного суспільства. При цьому важливо підкреслити, що переважну більшість (до 90 %) випадків судинних захворювань центральної нервової системи (ЦНС) становлять хронічні порушення мозкового кровообігу, або хронічна ішемія головного мозку (ХІГМ) [10, 18].

Одним з провідних чинників розвитку ЦВП, зокрема ХІГМ, є ситуації хронічного стресу. Ця проблема на сьогодні актуальна для всієї світової медицини, а в Україні в умовах повномасштабної війни набуває особливого значення [12]. Саме хронічний стрес є основою розвитку великої групи нозологічних форм, так званих хвороб цивілізації, куди входять цереброваскулярна й психосоматична патологія, а також неврози [3, 23], тобто основних форм захворювань у практиці як невролога, так і сімейного лікаря.

Провідною причиною розвитку всіх форм ЦВП, за сучасними уявленнями, є артеріальна гіпертензія (АГ) [14, 20]. Хронічно підвищений артеріальний тиск (АТ)

провокує структурні зміни в судинній стінці й органах-мішенях, які сприяють розвитку і прогресуванню атеросклерозу, а отже, і серцево-судинних захворювань, зокрема ЦВП [14]. Особливе місце в даному процесі посідають порушення мікроциркуляції, пов'язані з ураженням дрібних судин — артеріол і капілярів, що призводять до порушень транспорту кисню в нейрони і, відповідно, дисфункції біоенергетичних процесів. У результаті відбувається запуск патофізіологічних реакцій, типових для ішемічного каскаду, який хоч і формується значно повільніше, ніж при гострому інсульті, і в більш усіченому вигляді, але все ж таки в результаті призводить до розвитку необоротних деструктивних змін у нейронах — дисфункції нейрональних мембран, апоптозу і загибелі нейронів. Цьому особливо сприяють наявність неконтрольованої артеріальної гіпертензії, гіпертонічні кризи, високий пульсовий тиск тощо. Клінічні прояви, що виникають у результаті згаданих патофізіологічних процесів, характеризуються психо-органічним синдромом, вогнищевими неврологічними змінами, когнітивними і поведінковими розладами [8,

18]. Виникнення неврологічних, нейропсихологічних і психічних порушень при ХІГМ може бути спричинене як хронічною недостатністю мозкового кровообігу, так і/або повторними епізодами дисциркуляції, які перебігають з явною клінічною симптоматикою (у вигляді інсульту або транзиторної ішемічної атаки) або субклінічно. Останнім часом все більше значення надається також артеріальній гіпотензії, у тому числі обумовленій неадекватно активним використанням гіпотензивних препаратів [8, 20].

Також необхідно пам'ятати, що патогенез уражень судин ЦНС і дистрофічно-деструктивних змін у нейронах накладається на вікові порушення кровопостачання і метаболізму мозку, у зв'язку з чим ХІГМ може розглядатися як характерна вік-залежна патологія. З віком відзначаються прояви деформації артеріальних петель у дрібних судинах поверхні мозку, відбувається їхнє розмикання, розвиток атрофії дрібних сполучних артерій, що призводить до обмеження можливостей авторегуляції мозкового кровотоку [11]. При приєднанні уражень судинної стінки атеросклеротичного і/або гіпертонічного генезу зазначені зміни різко прогресують, маніфестуючи у вигляді відповідної клінічної картини.

Для розробки обґрунтованої стратегії спрямованої фармакотерапії ХІГМ важливо розуміти основні патофізіологічні реакції, що запускаються розвитком гіпоксії нейрональних структур і лежать в основі вищеописаної клінічної симптоматики (рис. 1).

Механізми пошкодження тканини мозку при ішемії та гіпоксії характеризуються певною тимчасовою послідовністю. У численних експериментальних дослідженнях, проведених з використанням різних моделей як *in vitro*, так і *in vivo*, встановлено, що процес церебральної ішемії супроводжується швидким виснаженням макроергічних фосфатів, порушенням енергозалежного іонного транспорту з розвитком внутрішньоклітинного лактацидозу і деполаризації нейронів і глії, надлишковим накопиченням збуджуючих амінокислот, що мають нейротоксичну дію, лавиноподібним надходженням іонів кальцію всередину клітини, утворенням вторинних месенджерів інозитолфосфатного ряду, накопиченням активних форм кисню, що індукують розпад нуклеїнових кислот, білків і фосfolіпідів. Пусковим механізмом ушкодження нейронів при ішемії є **порушення енергетичного обміну**, що призводить до зменшення вмісту АТФ і креатинфосфату, накопичення органічного фосфату. Обмеження надходження в тка-

нину мозку кисню і глюкози поряд з дефіцитом макроергічних фосфатів, що виникає внаслідок цього, викликає роз'єднання окисного фосфорилування, активацію анаеробного гліколізу і розвиток лактацидозу. Перехід на анаеробний гліколіз і наростання лактацидозу може індукувати ланцюг каскадних патобіохімічних реакцій, що лежать в основі необоротного пошкодження тканини мозку. Так, унаслідок порушень енергетичного метаболізму відбувається пошкодження Na^+ - K^+ -АТФазної ферментативної системи й іонних каналів. Порушення функціонування іонних каналів зумовлює пасивний відтік K^+ з клітин, приплив Na^+ , Cl^- і H_2O в клітину за допомогою Na^+/H^+ - і $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -транспортних механізмів, викликаючи деполаризацію нейрональних мембран. Унаслідок зміни трансмембранного потенціалу послідовно включаються й інші ушкоджуючі механізми, у тому числі вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів (глутамату, аспартату, серотоніну, дофаміну тощо) із закінчень ішемізованих нейронів у міжклітинний простір, тобто формуються реакції ексайтотоксичності [2, 13]. **Некерована активація глутаматного каскаду є однією з головних причин загибелі нейронів.** Істотну роль у розвитку необоротного пошкодження мозку при ішемії відіграють також порушення гомеостазу внутрішньонейронального Ca^{2+} . Накопичення Ca^{2+} у цитоплазмі внаслідок його надлишкового надходження ззовні та вивільнення з внутрішньоклітинного депо призводить до активації ферменту фосfolіпази А з подальшою деструкцією мембранних фосfolіпідів. Уся сукупність описаних процесів створює умови для експресії генів білків, що індукують **апоптоз — програму цілеспрямованої програмованої загибелі клітин** [13].

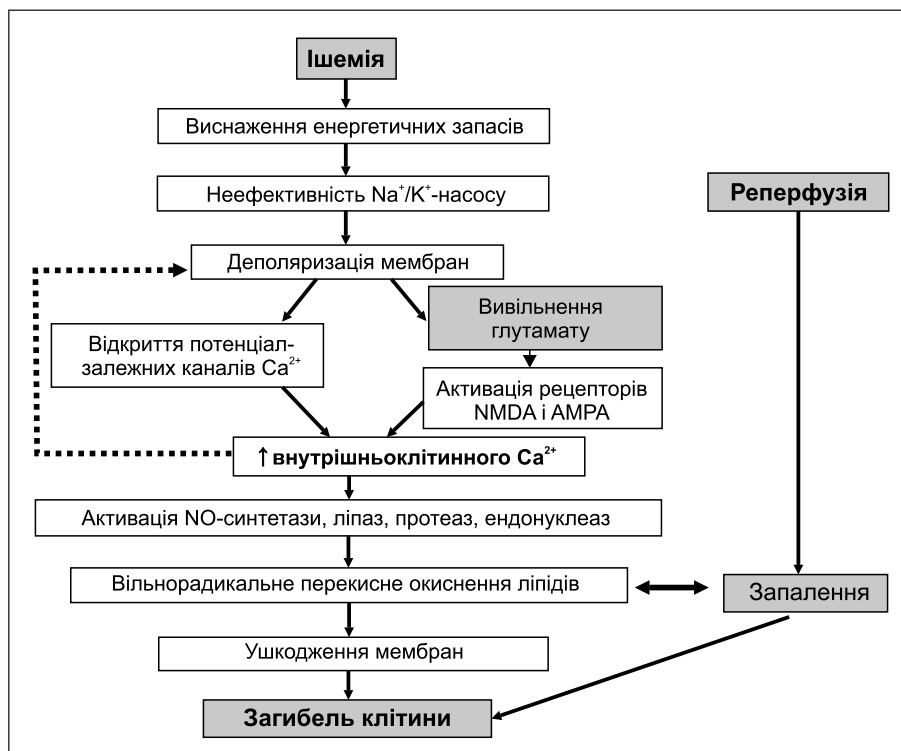


Рисунок 1. Схема ішемічного каскаду

Отже, з огляду на складний, багатогранний характер розвитку патофізіологічних реакцій у ЦНС унаслідок дії гіпоксії є важливим виділення окремих **найбільш значущих у плані біоенергетики ланок ішемічного каскаду як об'єкта спрямованого фармакологічного впливу**. До таких повною мірою можна віднести:

1. Вплив на мембранний транспорт жирних кислот.
2. Вплив на реакції аеробного гліколізу.
3. Захист нейронів від шкідливої дії вільних радикалів.

Коротко значення впливу на дані механізми можна пояснити таким чином:

1. При ішемії та гіпоксії одним з провідних компонентів ушкоджуючого впливу на клітину, особливо **кардіоміоцити**, вважається підвищення транспорту жирних кислот через клітинну мембрану, збільшення вмісту вільного карнітину й активація карнітинзалежного окиснення жирних кислот [7, 9, 25]. Результатом цього є активація вільнорадикального окиснення, що призводить до ушкодження мембран (насамперед мітохондріальних), їх деструкції та нейродегенерації [2]. Важливо також зазначити, що при активації біосинтезу карнітину прискорюється транспорт саме довголанцюгових жирних кислот через мембрани мітохондрій. Саме згадані жирні кислоти за умови ішемії чинять токсичну дію на мітохондрії — основну ланку регуляції енергетичного метаболізму [13]. Тому важливою метою фармакологічного впливу в описаних умовах слід визнати обмеження процесів окиснення жирних кислот і переведення енергозабезпечення клітин на окиснення глюкози, оскільки цей процес вимагає меншої кількості кисню і може розглядатися як максимально фізіологічний у стані гіпоксії. Це є особливо актуальним саме в умовах кардіоневрологічної патології, оскільки дисфункція міокарда тією чи іншою мірою спостерігається при більшості клінічних форм ХІГМ на тлі артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу.

2. В умовах ішемії, особливо в ЦНС, різко знижується активність провідних ферментів циклу Кребса — гексокінази і піруватдегідрогенази. Піруватдегідрогеназа безпосередньо стимулює гліколіз, а гексокіназа дозволяє забезпечити залучення поряд з глюкозою інших гексоз у цикл Кребса як важливого джерела енергетичного забезпечення клітин в умовах ішемії. Оскільки саме гексокіназа значною мірою визначає швидкість процесу гліколізу, то активація та експресія даного ферменту забезпечують інтенсифікацію утилізації глюкози для синтезу АТФ [4]. Тому **спрямована активація зазначених ферментів** не тільки сприяє збереженню на належному рівні реакцій аеробного гліколізу, але й перешкоджає накопиченню в тканині головного мозку лактату і розвитку реакцій лактацидозу — однієї з провідних ланок ішемічного каскаду і фактора ушкодження нейронів.

3. Захист нейрональних структур від вільних радикалів значною мірою здійснюється через реалізацію двох вищеописаних механізмів. Однак оптимально доповнює ці шляхи впливу можливість безпосередньої дії на біосинтез оксиду азоту (NO) — потужного

антиоксиданта (зв'язування вільних радикалів) та вазодилатора (послаблення проявів судинного спазму, у тому числі в судинах головного мозку, і зменшення ішемії, периваскулярного набряку тощо) [9], тобто потужного коректора ендотеліальної дисфункції, що не має аналогів серед інших біологічно активних речовин. Активація біосинтезу NO є ацетилхолін-опосередкованим процесом. При цьому класичні холінергічні нейротропні засоби, що діють переважно на синаптичному рівні (зворотне захоплення ацетилхоліну і/або його рецепторне зв'язування), не мають будь-яких специфічних ефектів щодо NO, що вимагає в даному випадку застосування препаратів принципово іншого типу дії.

У результаті вибір лікарського засобу для впливу на процеси ішемії та гіпоксії в ЦНС, що дає поєднаний, комплексний ефект на розглянуті найважливіші ланки ішемічного каскаду, які залишаються поза сферою фармакологічної активності більшості препаратів-нейропротекторів, є досить складним завданням.

У зв'язку з цим у сучасній фармакології сформувався новий напрямок — біоенергетична фармакологія [1], в основі якої лежать розробка, апробація та впровадження в практику лікарських засобів, що спрямовано впливають на процеси енергетичного обміну, насамперед у мітохондріях — основних енергогенераторах клітин. Такі препарати отримали назву **регулятори енергетичного обміну (РЕО)** [1, 15]. З огляду на розглянуту роль ішемії в розвитку найважливіших нозологічних форм у неврологічній практиці цілком природним є особливий інтерес до можливостей застосування препаратів РЕО в ангіоневрології, які потенційно здатні не лише підвищувати енергозабезпечення нейронів, але й надавати комплексну нейропротекторну дію.

Власне кажучи, сьогодні в клінічній нейрофармакології відомий лише один препарат, який поєднує в спектрі своїх механізмів дії спрямований, виражений і збалансований вплив на всі згадані патобіохімічні реакції при ХІГМ. Ідеться про препарат **мельдоній**.

Мельдоній, структурний аналог гамма-бутиробетаїну, є засобом з унікальним комплексним механізмом дії на нейрометаболічні процеси в нейронах і регуляцію судинного тонуусу, що принципово відрізняється від інших засобів нейропротекторного, ноотропного і вазотропного типу дії.

Метаболічні ефекти мельдонію перш за все визначаються його впливом на окиснення жирних кислот і біосинтез карнітину.

Як відомо, гамма-бутиробетаїн являє собою фізіологічно активну речовину — попередник карнітину в ланцюзі метаболізму жирних кислот [5]. Тому, відповідно до своєї хімічної структури, мельдоній є оборотним блокатормом гамма-бутиробетаїнгідроксилази — основного ферменту в ланцюзі біосинтезу карнітину. Під впливом даного препарату знижується як біосинтез карнітину, так і здійснюваний за допомогою останнього транспорт уже згадуваних шкідливих довголанцюгових жирних кислот, передусім у міокарді [21]. При цьому мельдоній не впливає на транспорт коротколанцюго-

вих жирних кислот, необхідних для підтримки фізіологічного рівня тканинного дихання [7]. У результаті реалізації описаних ефектів відбувається перемикавання енергетичного метаболізму клітин на гліколітичний шлях, набагато економніший та ефективніший в умовах гіпоксії, що сприяє суттєвому підвищенню адаптаційно-компенсаторного потенціалу клітинних структур в умовах артеріальної гіпертензії та атеросклерозу і, відповідно, руйнує фундамент подальшого формування ЦВП на клітинному і судинному рівнях.

Отже, уже при аналізі першого з основних механізмів дії мельдонію стає очевидною адаптаційна спрямованість його фармакологічних ефектів, тобто активація найбільш оптимальних біоенергетичних реакцій за умов гіпоксії.

Другий фундаментальний механізм дії мельдонію, що відіграє особливу роль саме в ЦНС, пов'язаний з активацією базових ферментів циклу Кребса, що забезпечують повноцінне тканинне дихання в нейронах, — уже згадуваних піруватдегідрогенази й гексокінази. Дуже важливо відзначити, що найповніше гексокіназний механізм дії мельдонію проявляється в умовах зниженого вмісту карнітину в клітинах, тобто обидва описані компоненти його дії тісно взаємопов'язані й взаємодоповнюють один одного [7]. Результатом згаданої дії є зменшення концентрації лактату в тканинах і співвідношення ацетил-КоА/КоА, а також підвищення концентрації АТФ, тобто **комплексна енергостимулююча дія**.

Важливо відзначити, що, на відміну від переважної більшості нейропротекторів, дія мельдонію в умовах ішемії характеризується максимальною селективністю, наявністю регуляторного впливу на функцію мітохондрій, забезпеченням профілактики розвитку мітохондріальної дисфункції та, нарешті, максимальною фізіологічною дією на нейрони і ЦНС. Тому в цій ситуації мельдоній можна розглядати не тільки як препарат зі спрямованою нейрометаболічною дією, але і як **нейрорегулятор і нейроадаптоген у широкому розумінні цих термінів**.

Ще однією виключно цінною властивістю мельдонію є його **антиоксидантні ефекти**.

В умовах порушень енергоутворювальних реакцій при ішемії та гіпоксії та при неповному відновленні кисню відбувається утворення високореактивних, а отже, токсичних вільних радикалів або продуктів, які їх генерують. Патологічний вплив вільних радикалів передусім пов'язаний з їх впливом на структурно-функціональні характеристики біологічних мембран, що призводить до порушень їх природної транспортно-захисної функції, підвищення мікров'язкості, зміни проникності для різних іонів і в результаті — до змін у життєдіяльності нейронів, а надалі — до їх деструкції та загибелі [17].

Підвищена продукція вільних радикалів є однією із суттєвих причин тривалого спазму церебральних судин, прогресування постішемичного набряку і дегенерації нейронів за рахунок порушення цілісності мембран при різних формах порушень мозкового кровообігу, у тому числі при дисциркуляторній енцефалопатії. Саме тому антиоксидантна фармакотерапія є одним з важливих

напрямків розвитку стратегії нейропротекції, а розробка препаратів зі спрямованою антиоксидантною дією входить до числа провідних напрямків експериментальної та клінічної нейрофармакології.

Мельдоній має здатність як активувати ферменти природного антиоксидантного захисту організму (супероксиддисмутаза, каталаза), так і запобігати в умовах ішемії вільнорадикальному окисненню ліпідів за рахунок зниження карнітин-залежного окиснення жирних кислот [7, 13].

Нарешті, на особливу увагу заслуговує вплив мельдонію на біосинтез оксиду азоту (NO). Під впливом даного препарату підвищується концентрація гамма-бутиробетаїну в головному мозку, що має здатність індукувати біосинтез NO за рахунок його структурної подібності до ацетилхоліну [19, 22], причому ця індукція проявляється виключно селективно — тільки в межах ішемізованої зони, не торкаючись неушкоджених ділянок, тобто при застосуванні мельдонію відсутній ризик розвитку феномену обкрадання [7]. У результаті завдяки зазначеному засобу з'являється можливість практичної реалізації однієї з провідних концепцій сучасної клінічної фармакології — теорії множинної селективності.

Сьогодні в нейрофармакології досить поширена думка про те, що широта механізмів дії в поєднанні з потужністю стимулюючого чи інгібуючого впливу на ту чи іншу рецепторну систему і/або метаболічну реакцію безпосередньо визначає клінічну ефективність препарату, тоді як селективність його впливу щодо окремих типів рецепторів і/або конкретних ланок метаболічних процесів пов'язана з підвищенням безпеки терапії, що проводиться [24, 26]. У результаті виникає парадоксальна на перший погляд ситуація — вибір між препаратом з максимальною широтою і потужністю дії (і тому більш ефективним) і препаратом з максимальною селективністю (і тому безпечнішим). Однак у цій ситуації є цілком очевидна (проте не завжди проста в клінічному плані) відповідь — вибір препарату, що має множинні, але при цьому максимально селективні специфічні ефекти щодо окремих — провідних — ланок патогенезу тієї чи іншої форми патології. Саме концепція множинної селективності дозволяє обґрунтовано й аргументовано підійти до оптимізації вибору лікарського препарату в конкретного хворого з урахуванням індивідуального анамнезу, супутньої патології, раніше призначеної терапії тощо. І саме мельдоній серед усього переліку препаратів нейрометаболічного типу дії є оптимальним препаратом вибору відповідно до даної теорії, причому, що важливо підкреслити, згадана селективність стосується не просто тих чи інших нейрометаболічних реакцій, порушених ішемічним каскадом, але і ключових ланок життєдіяльності нейрона в умовах ішемії та гіпоксії, на які мало чи взагалі не діють інші інструменти нейрометаболічної фармакотерапії.

Описані фармакологічні ефекти мельдонію визначили позитивний досвід його застосування в ангіоневрології, зокрема при різних формах ХІГМ.

У клінічній практиці в результаті проведених масштабних випробувань було виявлено комплексний полікомпонентний ефект мельдонію щодо патологічних симптомів у рамках різних форм ХІГМ (дисциркуляторна енцефалопатія, початкові стадії судинної деменції), а саме: ослаблення проявів когнітивних порушень (поліпшення оперативної пам'яті, уваги, концентрації), цефалгічного й астеничного синдромів, нормалізація психоемоційного балансу, реологічних властивостей крові й гемодинамічних параметрів [5, 9, 11, 16]. Не менш цінним і досить рідкісним для препаратів нейрометаболического типу дії клінічним ефектом є зменшення проявів рухових розладів при ХІГМ — поліпшення показників стійкості та ходи за рахунок нормалізації взаємодії кортико-субкортикально-стовбурових механізмів [6].

В основі описаних клінічних ефектів мельдонію при ХІГМ лежать не тільки розглянуті нейрометаболическі й судинні механізми, але й здатність даного препарату активувати холін- і катехоламінергічні нейромедіаторні системи мозку, нормалізувати виникаючий нейромедіаторний дисбаланс, що відіграє важливу роль у розвитку когнітивних, психоемоційних і рухових порушень [6, 7]. Отже, на відміну від усталених уявлень про мельдоній як про препарат виключно метаболічного типу дії, він має клінічно значущі нейромедіаторні ефекти, що відіграють важливу роль у забезпеченні впливу на когнітивну і психоемоційну сферу в рамках фармакотерапії різних форм ХІГМ.

Також важливо наголосити, що ефекти мельдонію не лише проявляються на рівні клінічної симптоматики, але й візуалізуються шляхом комп'ютерної/магнітно-резонансної томографії, зокрема посилення перфузії як у корі, так і в білій речовині мозку обох півкуль. Необхідно також відзначити, що зазначені клінічні ефекти чітко корелюють зі ступенем вираженості антиоксидантної дії препарату, що виявляється за серією показників (зниження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, підвищення активності супероксиддисмутази тощо) [4].

У цілому терапія мельдонієм безпосередньо сприяє підвищенню якості життя пацієнтів, їх соціальної активності, що сьогодні розглядається як один з найважливіших критеріїв оцінки ефективності фармакотерапії.

Відсутність необхідності титрування дози, особливого дозового режиму для осіб похилого і старечого віку також сприяє максимальному досягненню комплаєнсу в процесі терапії мельдонієм.

Мельдоній має дуже добрі характеристики безпеки і добру переносимість. З побічних ефектів зрідка відзначаються алергічні реакції (шкірні висипання, еритема, набряклість), збудження, тахікардія, диспептичні реакції. Серйозні побічні ефекти не описані.

У результаті основними клінічними перевагами мельдонію в ангіоневрології при лікуванні ХІГМ є:

- 1) комплексний вплив на когнітивну, психоемоційну й рухову симптоматику;
- 2) наявність позитивної дії щодо цефалгічних та астеничних проявів;

- 3) високий рівень комплаєнсу;
- 4) безпека;
- 5) можливість широкого застосування в гериатричній популяції пацієнтів;
- 6) економічна доступність.

Серед препаратів мельдонію на фармацевтичному ринку України на особливу увагу заслуговує вітчизняний препарат **Метонат**, що виробляється цілком відповідно до критеріїв GMP і оптимально збалансований за показником ціна/якість. Найбільш цінною є різноманітність лікарських і дозових форм Метонату. Метонат випускається як у парентеральній формі (розчин для ін'єкцій, в 1 ампулі міститься 5 мл, що еквівалентно 500 мг мельдонію) для внутрішньовенного застосування (інфузійним або краплинним шляхом), так і в пероральній формі (капсули по 250 мг мельдонію). У поєднанні з максимальною економічною доступністю Метонату цілком можливо розглядати його як препарат вибору мельдонію для застосування в ангіоневрологічній практиці, що істотно підвищує комплаєнс у процесі лікування.

Схема застосування Метонату при ХІГМ не є складною:

а) **у стадії декомпенсації** призначають 500 мг (5 мл) в/в 1 раз/добу або розподіляють дозу на 2 прийоми протягом 10–14 днів, потім переходять на пероральну форму (капсули) протягом наступних 2–4 тижнів;

б) **при профілактичному лікуванні** призначають перорально в дозі 500–1000 мг/добу протягом 4–6 тижнів з можливим повторенням 2–3 рази на рік. Пацієнтам літнього віку без тяжкої патології печінки корекція дозового режиму не потрібна.

Завершуючи аналіз фармакологічних і клінічних ефектів мельдонію (Метонат), необхідно згадати про те, що РЕО є одними з найперспективніших у стратегії нейропротекції у зв'язку: 1) з можливістю безпосереднього впливу на базовий механізм порушень функцій мозку при ішемії — енергетичний дефіцит; і 2) наявністю переконливих доказів доцільності даних препаратів в ангіоневрології при різних формах ішемічних уражень мозку, зокрема при ХІГМ. І щодо цього мельдоній (Метонат) має досить великий потенціал; незважаючи на те, що він давно відомий і популярний, цей препарат ще не розкрив усі свої секрети і тому заслуговує на подальше клінічне вивчення і застосування.

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

Список літератури

1. Арабська Л.П., Антипкін Ю.Г., Смірнова О.А. та ін. Регулятори енергетичного обміну (янтарна кислота та її солі) і можливості їх використання в оптимізації лікувально-реабілітаційних програм у клінічній педіатрії. К., 2006. 47 с.
2. Бурчинский С.Г. Ишемия головного мозга: возможности комплексной фармакологической коррекции. Укр. вісн. психоневрол. 2006. Т. 14. Вип. 1. С. 15–18.
3. Бурчинский С.Г., Райченко Е.В., Шулькевич А.А. и др. Хронический стресс и «болезни цивилизации»: новые возмож-

ности фармакотерапии. *Практикуючий лікар*. 2020. № 1. С. 58-64.

4. Виничук С.М., Мохнач В.А., Крылова В.Ю. и др. Клинико-гемодинамические эффекты и антиоксидантная активность препарата милдронат в остром периоде ишемического инсульта. *Мед. перспективи*. 2006. Т. XI. № 2. С. 85-91.

5. Дамброва М., Дайя Д., Лиепинши Э. и др. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса. *Врач. дело*. 2004. № 2. С. 34-38.

6. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Влияние милдроната на двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *НейроNews*. 2012. № 2/1. С. 50-54.

7. Калвинши И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие. *Terra Medica*. 2002. № 3. С. 1-3.

8. Лисенко Г.І., Яценко О.Б., Хіміон Л.В. та ін. Хронічна цереброваскулярна патологія в загальнолікарській практиці. *Сімейна мед*. 2008. № 1. С. 102-105.

9. Логина И.П., Калвинши И.Я. Милдронат в неврологии. *Рига*, 2012. 56 с.

10. Мищенко Т.С., Здесенко И.В., Липская А.В. и др. Новые мишени терапевтического воздействия у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Міжнар. неврол. журн*. 2011. № 2. С. 7-17.

11. Недогада С.В., Стаценко М.Е. Возможности терапевта в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Фарматека*. 2010. № 10. С. 21-27.

12. Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. За ред. В.М. Коваленка. К., 2022. 463 с.

13. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. *Врач*. 2007. № 4. С. 44-48.

14. Трещинская М.А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология. *Нов. мед. фарм*. 2009. № 299. С. 30-35.

15. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. *Эксп. клин. фармакол*. 2009. Т. 72. № 4. С. 61-64.

16. Шапошник И.И., Салашенко А.О. Эффективность лечения милдронатом больных с сочетанием ишемической болезни сердца и дисциркуляторной энцефалопатии. *Мед. перспективи*. 2007. Т. XII. № 3. С. 1-4.

17. Barja G. Free radicals and aging. *Trends Neurosci*. 2004;27:595-600.

18. Bowler JV. Vascular cognitive impairments. *Stroke*. 2004;35:386-388.

19. Dzintare M, Baumann L, Meirena D et al. Involvement of nitric oxide production in the mildronate mechanism of action. *Pharmacol Res Commun*. 2002;12:163-170.

20. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): Statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens*. 2003;21:651-663.

21. Jaudzems K, Kuka J, Gutsaits A et al. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009;24:1269-1275.

22. Liepinsh E, Konrade I, Scapare E et al. Mildronate treatment alters γ -butyrobetaine and L-carnitine concentrations in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol*. 2011;63:1195-1201.

23. Lindmark A.P. Anxiety Disorders. *Psychopathological Syndromes in General Practice*. N.Y.: Owen Press, 2014. P. 64-92.

24. Schatzberg PH, Nemeroff P. *Essential Psychopharmacology*. 2nd ed. N.Y.: Acad Press, 2015. 787 p.

25. Spaniol M., Brooks H., Auer L. et al. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency. *Eur J Biochem*. 2001;268:1876-1887.

26. Tunner J, Luini T, Prescott FA et al. Selectivity of drug action in clinical pharmacology. *Ann Rev Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;4:148-165.

Отримано/Received 01.07.2024

Рецензовано/Revised 06.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 12.08.2024 ■

Information about author

S. Burchynskyi, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: bsg@geront.kiev.ua

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest.

S.H. Burchynskyi

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Drugs regulating energy exchange in angioneurological practice

Abstract. The article discusses modern views on the problem of the pathogenesis of angioneurological pathology, in particular the role of hypertension and cerebral atherosclerosis as the leading factors of energy deficit in brain structures. Special attention is paid to the mechanisms and ways of correcting hypoxia in brain neurons. From this point of view, the requirements for choosing the optimal pharmacotherapy in this pathology are analyzed. Features of the action and prospects of clinical use of a new group of drugs, regulators of energy exchange, are considered in detail. In this regard,

the pharmacological properties and clinical potential of the pioneering drug of this group, meldonium (Metonat), were analyzed. This medication has unique clinical and pharmacological properties that allow for the implementation of a strategy of pathogenetically grounded neurometabolic pharmacotherapy in angioneurology. The clinical advantages of Metonat, its safety characteristics and recommendations for the practical use are considered in detail.

Keywords: angioneurological pathology; regulators of energy exchange; neurometabolic pharmacotherapy; Metonat

УДК 611.82:616.8-008:616.711+618.832]-001

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.4.2024.1082>Нехлопочин О.С., Никифорова А.М., Вербов В.В., Йовенко Т.А., Чешук Є.В.
ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна

Вплив анатомічного рівня ушкодження спинного мозку на ступінь вираженості неврологічних порушень при хребетно-спинномозковій травмі

Резюме. Актуальність. Травматичне ушкодження спинного мозку (СМ) є важливою медико-соціальною проблемою. Незважаючи на велику кількість досліджень, значного успіху щодо зменшення неврологічних наслідків у таких пацієнтів не досягнуто, а низку аспектів мало вивчено, зокрема реакцію СМ на травму за різних анатомічних рівнів ушкодження. **Мета:** використовуючи найбільшу з загальнодоступних баз даних пацієнтів із травматичними ушкодженнями СМ, проаналізувати вплив анатомічного рівня ушкодження, статі постраждалого й механізму отримання травми на патерн функціональних розладів у гострий період хребетно-спинномозкової травми. **Матеріали та методи.** Проведено статистичний аналіз даних з *National Spinal Cord Injury Model Systems Database* (версія 2021 ARPublic). Для аналізу відібрано 21 343 випадки, що містять інформацію про стать, вік на момент травми, обставини отримання травми, ступінь неврологічних розладів при госпіталізації й анатомічний рівень травматичного ушкодження (до сегмента СМ). **Результати.** При аналізі даних виявлено значні відмінності за патерном розподілу функціональних класів за шкалою ASIA (*American Spinal Injury Association*) залежно від анатомічного рівня ушкодження СМ. Так, для шийного відділу розподіл частот класів А, В, С і D був таким: 43,06 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 42,15–43,97 %), 14,99 % (95% ДІ 14,35–15,66 %), 16,17 % (95% ДІ 15,50–16,86 %) та 25,78 % (95% ДІ 24,98–26,59 %) відповідно, для грудного відділу — 70,97 % (95% ДІ 69,94–71,97 %), 10,27 % (95% ДІ 9,60–10,97 %), 9,92 % (95% ДІ 9,26–10,61 %) та 8,85 % (95% ДІ 8,23–9,51 %), для поперекового відділу — 21,29 % (95% ДІ 19,57–23,12 %), 15,87 % (95% ДІ 14,35–17,52 %), 24,43 % (95% ДІ 22,62–26,34 %) і 38,40 % (95% ДІ 36,32–40,52 %). **Висновки.** Патерн розподілу функціональних класів неврологічних порушень значною мірою залежить від анатомічного рівня ушкодження СМ. Ушкодження грудних сегментів СМ демонструє клінічно найтяжчу симптоматику, ушкодження поперекових сегментів — найменш виражену. Стаття постраждалого не має статистично значущого впливу, тоді як обставини отримання травми корелюють із частотою неврологічних порушень при ушкодженні шийних сегментів і не впливають на цей показник у поперековому відділі.

Ключові слова: травматичне ушкодження спинного мозку; анатомічний рівень ушкодження; функціональні розлади; стаття потерпілого; механізм травми; неврологічні порушення

Вступ

Травматичне ушкодження спинного мозку (СМ), як найтяжчий наслідок хребетно-спинномозкової травми (ХСМТ), є великою медико-соціальною проблемою. За даними *Global Burden of Disease*, 2021 року у світі заре-

єстровано приблизно 0,575 млн (0,44–0,757 млн) нових випадків травматичного ушкодження СМ, а кількість постраждалих із наслідками перенесеної ХСМТ становила 15,4 млн (14,01–17,08 млн). Для порівняння, у 1990 році ці показники становили 0,474 млн (0,378–0,599 млн)

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

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

Для кореспонденції: Нехлопочин Олександр Сергійович, доктор філософії з медицини, лікар-нейрохірург, старший науковий співробітник, відділення патології спинного мозку, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: AlexeyNS@gmail.com; тел.: +380 (95) 033-04-48

For correspondence: Oleksii S. Nekhlopchyn, PhD in Medicine, Neurosurgeon, Senior Research Fellow, Department of Spinal Pathology, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 32, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: AlexeyNS@gmail.com; phone: +380 (95) 033-04-48

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

і 10,82 млн (9,937–11,841 млн) відповідно [1]. За результатами інших досліджень, вже у 2016 році ці показники становили 0,93 млн (0,78–1,16 млн) та 27,04 млн (24,98–30,15 млн) відповідно [2]. Очевидно, що незалежно від абсолютних показників частоти ХСМТ, найчастіше лімітованих якістю збору та обробки первинних медичних даних, у світі спостерігається стійка тенденція до збільшення як кількості нових випадків, так і загальної кількості пацієнтів, які перенесли травматичне ушкодження СМ і страждають від неврологічних порушень різного ступеня вираженості [3].

Значні досягнення науково-технічного прогресу, які досить швидко й активно впроваджують у практичну охорону здоров'я, поліпшення стандартів надання допомоги постраждалим як у гострий, так і у віддалений період ХСМТ, удосконалення апаратних методів діагностики й нейровізуалізації та розробка малотравматичних методів хірургічного лікування сприяють підвищенню показників як виживання, так і тривалості життя пацієнтів, які перенесли ХСМТ. Однак значного прогресу в поліпшенні неврологічного статусу таких постраждалих, незважаючи на використання сучасних технологій, не досягнуто. Це зумовлює актуальність проблеми лікування таких пацієнтів. Наприклад, витрати на лікування одного пацієнта з ХСМТ упродовж першого року після травми можуть становити від 0,336 млн доларів (Канада, 2016) до 1,37 млн доларів (США, 2024) [4]. Розрахункова вартість підтримки життєдіяльності та медичної реабілітації потерпілого з травматичним ушкодженням СМ на рівні сегментів С1–С4 і неврологічними розладами, що відповідають функціональним класам А–С за шкалою ASIA (American Spinal Injury Association), якщо травма відбулася в молодому віці, сягає 6,01 млн доларів (США, 2024), тоді як у 2012 році цей показник становив 4,63 млн доларів [5, 6].

З огляду на значущість проблеми розробці методів для поліпшення якості життя постраждалих і регресу неврологічних порушень, а також методик прогнозування результатів ХСМТ присвячено велику кількість досліджень [7]. Аналіз літератури засвідчив, що низка методів, спрямованих на усунення неврологічного дефіциту, які показали добрі результати в експерименті, при клінічному використанні були малоефективними або неефективними [8]. Однією з можливих причин цього вважають ігнорування морфофункціональних особливостей окремих відділів СМ [8]. У клінічних випробуваннях, прагнучи максимально збільшити кількість залучених пацієнтів, зазвичай не проводять диференціювання за рівнем ушкодження СМ чи механізмом його ушкодження (компресія, контузія, лацерація тощо) [9, 10]. Особливості реакції СМ на травматичний вплив за різних анатомічних рівнів ушкодження маловивчені, а поодинокі публікації мають характер емпіричних спостережень, а не статистично обґрунтованих досліджень [11, 12].

Мета: використовуючи найбільшу з загальнодоступних баз даних пацієнтів із травматичними ушкодженнями СМ, проаналізувати вплив анатомічного рівня ушкодження, статі постраждалого й механізму отримання травми на патерн функціональних розладів у гострий період хреботно-спинномозкової травми.

Матеріали та методи

Проведено статистичний аналіз даних National Spinal Cord Injury Model Systems Database (version 2021ARPublic), створеної The National Spinal Cord Injury Statistical Center (NSCISC), що розташований в Університеті Алабами (Бірмінгем, США) [13]. Станом на 2021 рік база містила інформацію про більш ніж 35,5 тис. зареєстрованих випадків травматичного ушкодження СМ. Нині ця база даних є найбільшою у світі та існує протягом найбільшого часу (з 1972 р.).

У нашому дослідженні проведено аналіз масиву даних щодо стану пацієнта при первинній госпіталізації з приводу ХСМТ. Для аналізу відібрано випадки, що містять інформацію про стать, вік на момент травми, обставини отримання травми, ступінь неврологічних розладів при госпіталізації та анатомічний рівень травматичного ушкодження (до сегмента СМ). Функціональний клас неврологічних порушень, який до 1993 року визначали за шкалою Frankel, перекодовано за шкалою ASIA, яку використовували в подальшому [14]. При врахуванні обставин травми оцінювали 6 причин, які найчастіше трапляються, тоді як рідкісні причини травм (медичні/хірургічні ускладнення (2,11 %), травми пішоходів (1,64 %), травми при їзді на велосипеді (1,32 %), унаслідок фізичного насильства (0,98 %), вибухів (0,92 %) тощо) віднесено до категорії «інші».

Статистична обробка: виконувалася з використанням програмного забезпечення R (версія 4.3.2, R Foundation for Statistical Computing) у середовищі RStudio (версія 2023.12.0+369 «Ocean Storm» Release) [15].

Результати

У результаті первинної фільтрації бази для відбору клінічних випадків, що містять всю необхідну для подальшого аналізу інформацію, отримано 21 343 записи (59,9 %). Коротка характеристика аналізованих пацієнтів наведена у табл. 1.

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Значення
Стать, n (%): чоловіча жіноча	17 482 (81,81) 3886 (18,19)
Вік, роки (медіана; середнє; діапазон)	29; 33,77; 15–88
Обставини травмування, n (%): автомобільна аварія мотоциклетна аварія вогнепальне поранення пірнання падіння з висоти чи на площині удар предметом, що падає інші	7078 (33,16) 1289 (6,04) 2887 (13,53) 1396 (6,54) 4509 (21,13) 678 (3,18) 2887 (13,53)
Рік травмування	1972–2021
Функціональний клас за шкалою ASIA, n (%): A B C D	10 874 (50,95) 2853 (13,37) 3138 (14,7) 4478 (20,98)

Дані щодо впливу віку та статі постраждалих на частоту ХСМТ наведено на рис. 1.

Дослідження показують, що з віком у жінок спостерігається зниження частоти випадків ХСМТ. Аналіз даних виявив, що у віковій групі від 15 до 39 років більш ніж половина ХСМТ пов'язані з дорожньо-транспортними пригодами (ДТП): частка таких випадків становить від 61,64 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 58,03–65,25 %) у групі 15–19 років до 50,70 % (95% ДІ 44,89–56,52 %) у групі 35–39 років. У віковій категорії від 40 до 54 років автомобільні аварії залишаються основною причиною травм, але їхня частка не досягає 50 % і демонструє тенденцію до поступового зменшення в загальній структурі ХСМТ: від 47,37 % (95% ДІ 41,37–53,37 %) серед жінок віком 40–44 роки до 44,68 % (95% ДІ 37,57–51,79 %) у віковій групі 50–54 роки. З віком провідною причиною травм стає падіння — від 43,71 % (95% ДІ 35,80–51,62 %) серед пацієнтів віком 55–59 років до 71,74 % (95% ДІ 58,73–84,75 %) серед осіб віком 80–84 роки. Інші причини ХСМТ у жінок трапляються значно рідше і переважно зафіксовані в молоді.

На відміну від жінок у чоловіків спостерігається інша тенденція: найбільша частота ХСМТ припадає на вікову групу 20–24 роки, перевищуючи показники групи 15–19 років на 14 %. У старших вікових категоріях зафіксовано поступове зниження частоти ХСМТ, так само, як і в жінок. У чоловічій групі причини травм характеризуються значною варіабельністю. Автомобільні аварії в молодому віці також посідають перше місце за частотою, але їхня частка не перевищує 33,84 % (95% ДІ 32,19–35,48 %) серед осіб віком 15–19 років і поступово знижується до 21,51 % (95% ДІ 16,43–26,60 %) у віковій групі 70–74 роки. До 40–44 років частота падіння як причини ХСМТ наближається до показника автомобільних аварій — 28,40 % (95% ДІ 25,64–31,17 %) і 29,87 % (95% ДІ 27,07–32,68 %) відповідно. У старших пацієнтів саме падіння посідає перше місце, його частота становить 61,11 % (95% ДІ 53,99–68,23 %) серед осіб чоловічої статі віком 75–79 років. Крім того, в осіб молодого віку значна частка у структурі причин ХСМТ припадає на пірнання — 14,59 % (95% ДІ 13,36–15,82 %) у 15–19 років і 10,84 % (95% ДІ 9,82–11,85 %) у 20–24 роки. В осіб старшого віку частка цієї причини травми досить різко знижується. На відміну від жінок мотоциклетні аварії значно впливають на структуру травматизму в чоловіків із максимальним показником 9,21 % (95% ДІ 8,27–10,15 %) у віці 20–24 роки та мінімальним показником 1,59 % (95% ДІ 0,04–3,14 %) у віці 70–74 роки. Вогнепальні поранення в чоловіків також реєструють переважно в молодому віці. Їхня частота мало змінюється у віці від 15 до 34 років: 22,11 % (95% ДІ 20,66–23,55 %) серед осіб віком 15–19 і 19,97 % (95% ДІ 18,12–21,81 %) серед осіб віком 30–34 роки. Зі збільшенням віку ця причина втрачає актуальність.

Аналіз частотного розподілу пацієнтів з різним ступенем вираженості неврологічного дефіциту залежно від рівня ушкодження поданий на рис. 2. Так, для шийних сегментів спинного мозку характерна до-

сить стабільна частка постраждалих із функціональним класом ASIA A (у середньому 40 %): мінімальна для сегмента C2 — 39,75 % (95% ДІ 34,95–44,75 %) і максимальна для сегмента C8 — 44,81 % (95% ДІ 38,82–50,96 %). Частка пацієнтів із функціональним класом B поступово збільшується в міру зниження рівня травми: від 4,46 % (95% ДІ 2,19–8,56 %) для рівня C1 до 20,90 % (95% ДІ 18,30–23,76 %) для рівня C7, тоді як частка постраждалих з ASIA C зменшується від 17,33 % (95% ДІ 12,52–23,41 %) для рівня C1 до 12,77 % (95% ДІ 10,68–15,19 %) для рівня C7. Частка пацієнтів із мінімальними неврологічними розладами має тенденцію до незначної варіації: максимальний показник зафіксовано при травмах на рівні C1 — 36,63 % (95% ДІ 30,06–43,72 %) зі зниженням до 22,45 % (95% ДІ 20,64–24,36 %) на рівні C6 і подальшим незначним зростанням.

Рівень C8 і більшою мірою Th1 демонструють перехідну зону, поступово наближаючись до досить специфічних показників частотного розподілу, характерних для травм грудних сегментів, — значне зростання кількості пацієнтів із функціональним класом ASIA A на тлі різкого зменшення частки інших функціональних класів.

У цілому розподіл частоти різних функціональних класів неврологічних розладів при травмах грудного відділу досить стабільний у межах Th2–Th10. Близько 80 % припадає на ASIA A з максимумом на рівні Th3 — 83,50% (95% ДІ 79,47–86,88 %) і мінімумом на рівні Th10 — 76,87 % (95% ДІ 74,03–79,49 %). Частка пацієнтів із функціональним класом ASIA D також досить стабільна і не перевищує 7,26 % (95% ДІ 5,73–9,14 %), зареєстрованих при травмі на рівні Th10. Відзначена взаємопов'язана зміна частоти функціональних класів ASIA B (зменшення) і ASIA C (збільшення) при зниженні анатомічного рівня травми, при цьому діапазон значень варіює від 3 до 10 %. Сегменти Th11 та Th12 характеризуються поступовим переходом від грубих неврологічних порушень у разі ушкодження грудного відділу до легших за клінічними проявами ушкоджень поперекового відділу. Так, спостерігається поступове зниження частки пацієнтів із функціональним класом ASIA A: 71,98 % (95% ДІ 68,52–75,20 %) та 46,23 % (95% ДІ 43,77–48,70 %) для Th11 і Th12 відповідно, що супроводжується збільшенням частки пацієнтів із функціональними класами ASIA C та D — 20,09 % (95% ДІ 18,17–22,15 %) і 18,34 % (95% ДІ 16,49–20,34 %) відповідно на рівні Th12.

Зниження рівня ушкодження до поперекових сегментів демонструє зменшення частки функціональних класів із грубими неврологічними порушеннями. Так, функціональний клас ASIA A зареєстровано у 27,35 % (95% ДІ 24,83–30,02 %) пацієнтів із неврологічною картиною травми, що відповідає рівню L1, і 6,47 % (95% ДІ 3,19–12,29 %) осіб із травмою на рівні L4. Сегменти L5 і S1 демонструють дещо вищі значення цього показника — 14,47 % (95% ДІ 7,79–24,85 %) та 11,76 % (95% ДІ 3,84–28,39 %) відповідно. Однак це може бути спричинене відносно невеликою кількістю постраждалих із зазначеним анатомічним рівнем ушкодження.

Частка пацієнтів із функціональним класом ASIA B становила близько 15 % з поступовим зменшенням до 10,53 % (95% ДІ 4,98–20,21 %) на рівні L5. Водночас зафіксовано значне зростання частки травм із незначними неврологічними порушеннями. Так, функціональний клас ASIA D зареєстровано у 29,66 % (95% ДІ 27,07–32,38 %) випадків на рівні L1. Цей показник збільшується до 69,74 % (95% ДІ 57,98–79,47 %) на рівні L5. Функціональний клас ASIA C при клінічній картині травми поперекових сегментів СМ у середньому виявлено у 20 % випадків із максимумом на рівні L3 — 26,03 % (95% ДІ 21,35–31,31 %). Сегменти L5 і S1 не відповідають загальній тенденції. Як і у випадку

функціонального класу ASIA A це, імовірно, пояснюється малою кількістю спостережень.

Таким чином, найгірші щодо клінічної картини прояви мають травми грудного відділу. Шийний і грудний відділи демонструють досить стабільний частотний діапазон, тоді як у поперековому відділі частота грубих функціональних порушень зменшується в міру зниження рівня травми.

Вплив статі на частоту розподілу функціональних класів неврологічних порушень при різних анатомічних рівнях ПСМТ наведено на рис. 3.

Дані демонструють відсутність будь-якої залежності аналізованих параметрів від статі постраждалого. По-

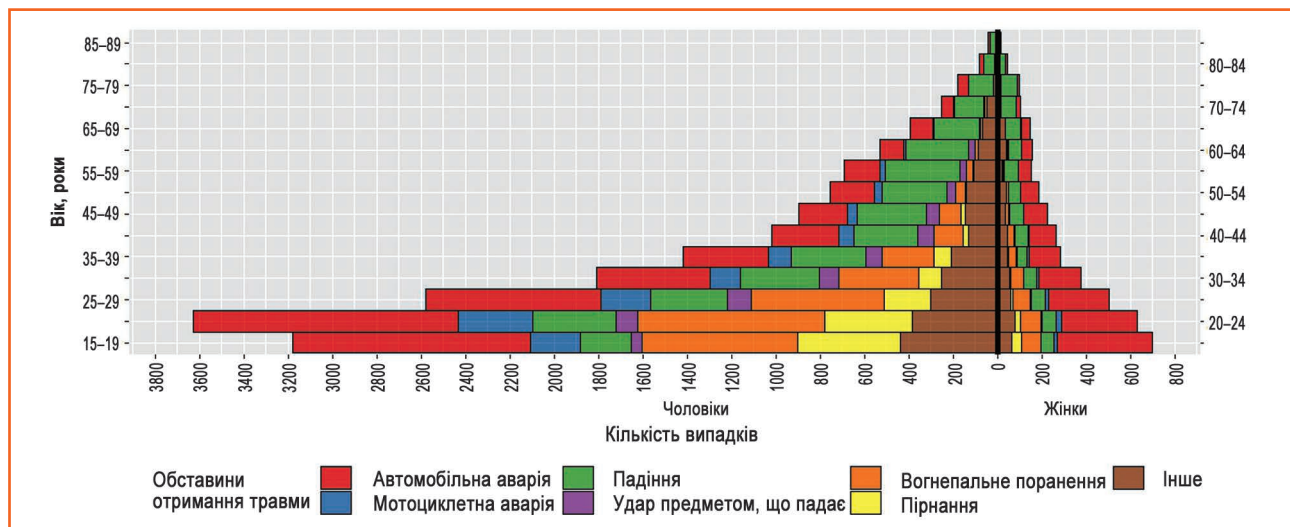


Рисунок 1. Розподіл постраждалих із ХСМТ за віком, статтю та причинами травми

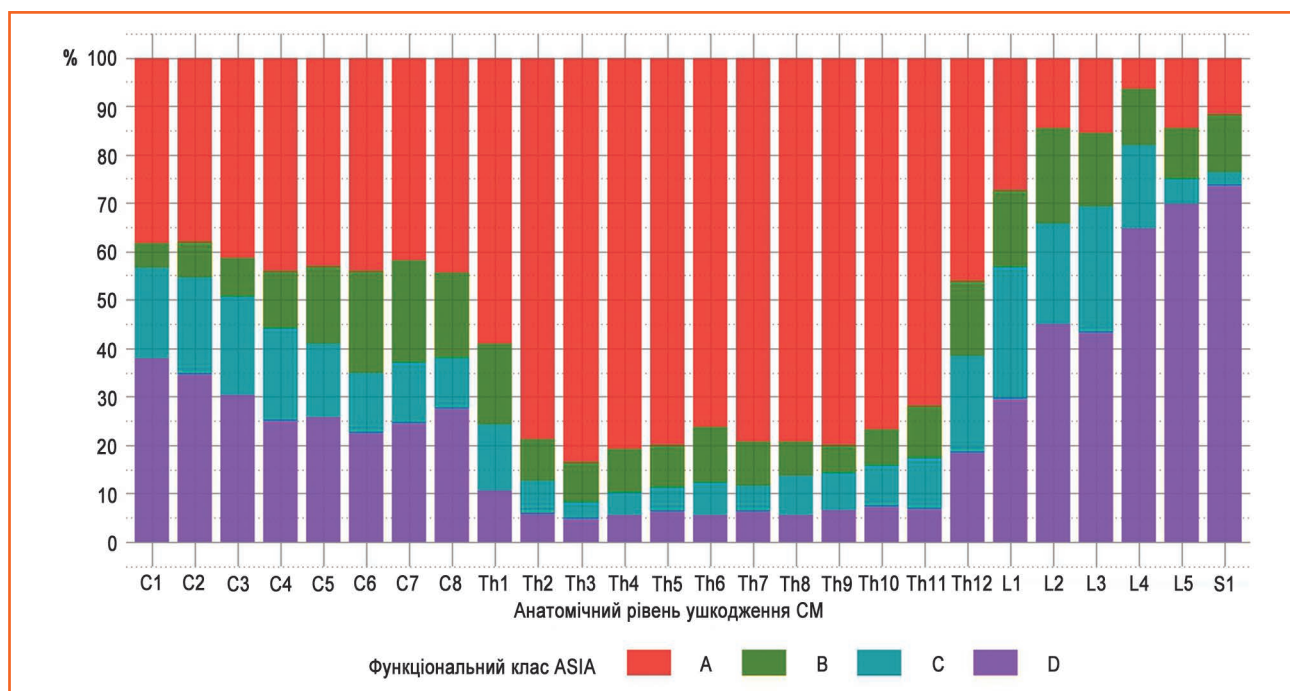


Рисунок 2. Розподіл за частотою різних функціональних класів неврологічних порушень залежно від рівня ушкодження

одинокі випадки статистично значущої відмінності можна пояснити характерною відмінністю патернів розподілу за механізмами отримання травми в чоловіків і жінок, а не впливом статі постраждалого на неврологічну картину в гострий період ХСМТ.

Розподіл за рівнем неврологічних порушень у чоловіків і жінок статистично значущо не відрізняється (рис. 4), за винятком сегментів С4 (16,69 % (95% ДІ 16,14–17,20 %) та 15,09 % (95% ДІ 13,99–16,25 %) для пацієнтів чоловічої і жіночої статі відповідно), L1 (5,26 % (95% ДІ 4,93–5,60 %) і 6,5 % (95% ДІ 5,76–7,32 %)) та S1 (0,12 % (95% ДІ 0,08–0,18 %) і 0,34 % (95% ДІ 0,20–0,57 %)). При цьому останній, як зазначено раніше, ймовірно, пов'язаний з відносно малою кількістю спостережень. Характерною є картина розподілу, що демонструє максимальну частоту uszkodження сегментів

С4–С6 і Th12–L1. Варто уваги, що ці рівні значною мірою корелюють з високою частотою uszkodження аналогічних хребців, як виявили деякі дослідники [16].

Механізм отримання травми є одним із основних чинників, які визначають комплекс патоморфологічних змін хребтово-рухового сегмента при ХСМТ. Закономірно, що різні механізми можуть спричинити різний за ступенем тяжкості травмувальний вплив і мати специфічні патерни кістково-травматичних змін, характерні для певної ділянки хребта, безпосередньо чи опосередковано визначаючи ступінь неврологічних порушень. Крім того, для певних умов формування травмувального впливу існують найуразливіші ділянки, що також слід урахувати при оцінці впливу умов травми на патерни спричинених ними функціональних порушень.

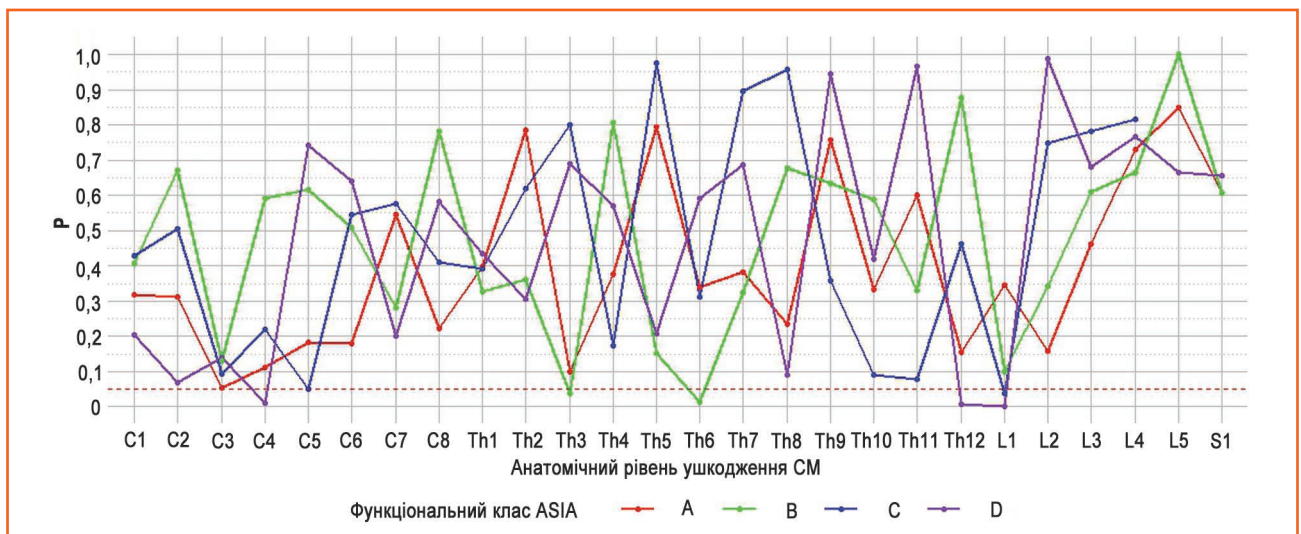


Рисунок 3. Статистична значущість відмінностей за розподілом за частотою різних функціональних класів неврологічних розладів залежно від статі за різних рівнів uszkodження (значення P при попарному проведенні Z-тесту)

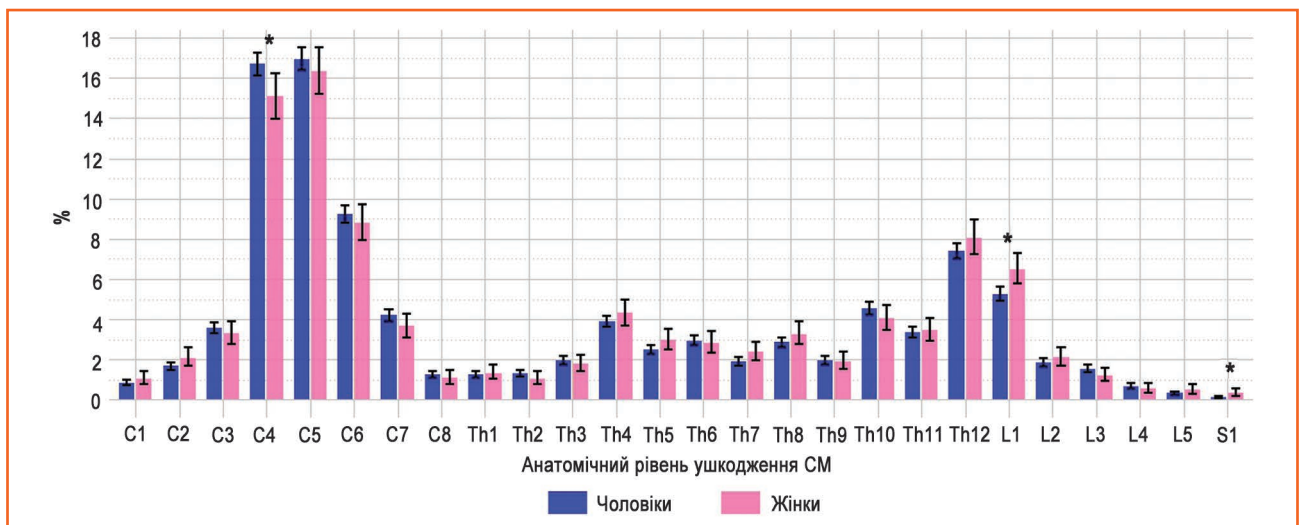


Рисунок 4. Розподіл за рівнем неврологічного uszkodження залежно від статі постраждалих

Примітка: * – $p < 0,05$.

При аналізі досліджуваних параметрів виявлено такі закономірності (рис. 5). Травму, отриману в результаті пірнання, реєструють майже виключно в шийному відділі. Так, 13,98 % (95% ДІ 12,88–15,15 %) усіх травм на рівні сегмента С5 та 15,63 % (95% ДІ 14,09–17,31 %) на рівні сегмента С6 спричинені саме пірнанням. Інші сегменти шийного відділу демонструють менші частотні показники: 10,34 % (95% ДІ 9,38–11,40 %) — С4, 10,34 % (95% ДІ 9,38–11,40 %) — С7, 9,54 % (95% ДІ 6,55–13,71 %) — С8. Крім того, незначна частина ушкоджень на рівні верхньогрудного відділу СМ також зумовлена травмою при пірнанні — 1,11 % (95% ДІ 0,38–3,20 %) для сегментів Th1 та Th2 відповідно.

Травми, отримані внаслідок ДТП, становлять значну частину від усіх ушкоджень СМ. Найбільші показники зафіксовано в шийному відділі. Загалом 37,62 % (95% ДІ 36,74–38,51 %) усіх травматичних неврологічних розладів у шийних сегментах СМ спричинені саме

ДТП. Максимальний показник зареєстровано на рівні сегментів С6 (43,31 % (95% ДІ 41,13–45,52 %)) та С7 (40,25 % (95% ДІ 37,05–43,53 %)), мінімальний — на рівні С2 (27,69 % (95% ДІ 23,39–32,45 %)). Для грудного й поперекового відділів частка травм, спричинених ДТП, становить 29,16 % (95% ДІ 28,16–30,19 %) та 23,53 % (95% ДІ 21,76–25,39 %) відповідно. Значущої тенденції щодо збільшення чи зменшення частоти в міру зниження рівня ушкоджених сегментів СМ не виявлено. Мотоциклетна травма найчастіше спричиняє ушкодження в грудному відділі СМ — 8,72 % (95% ДІ 8,11–9,37 %), найвразливішими є сегменти Th4, Th5 і Th6 — 13,71 % (95% ДІ 11,56–16,19 %), 14,18 % (95% ДІ 11,51–17,35 %) та 14,93 % (95% ДІ 12,34–17,94 %) відповідно. Дещо менша роль мотоциклетної травми в ушкодженнях поперекового відділу СМ — 7,08 % (95% ДІ 6,06–8,26 %) з варіюванням частоти від 7,08 % (95% ДІ 6,06–8,26 %) до 11,84 % (95% ДІ 6,36–21,00 %) для

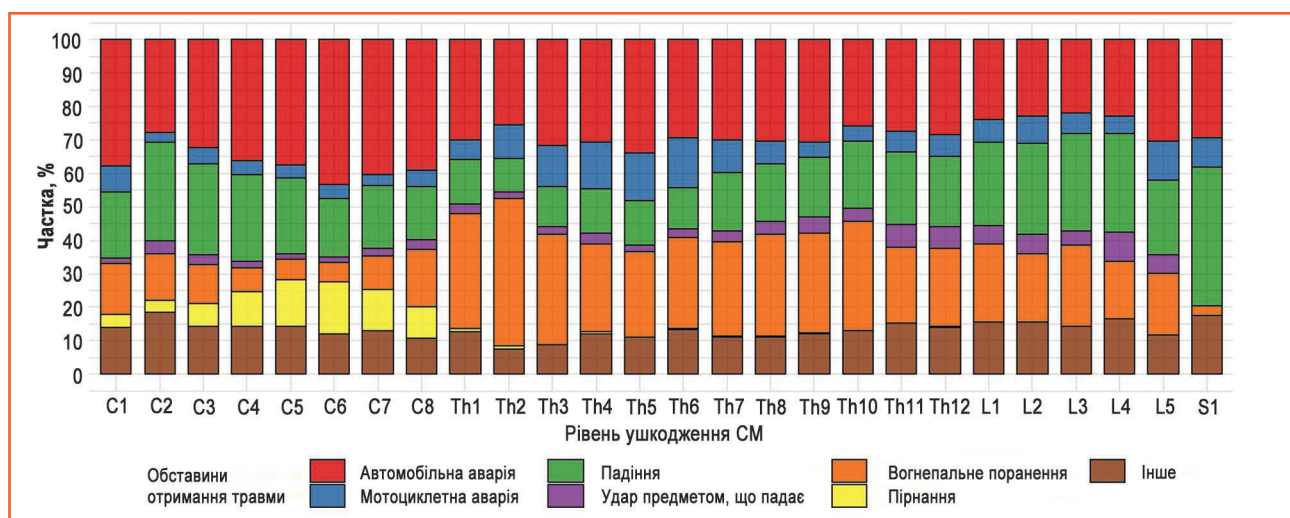


Рисунок 5. Розподіл за причинами ХСМТ, що визначають неврологічні розлади, при різних анатомічних рівнях ушкодження СМ

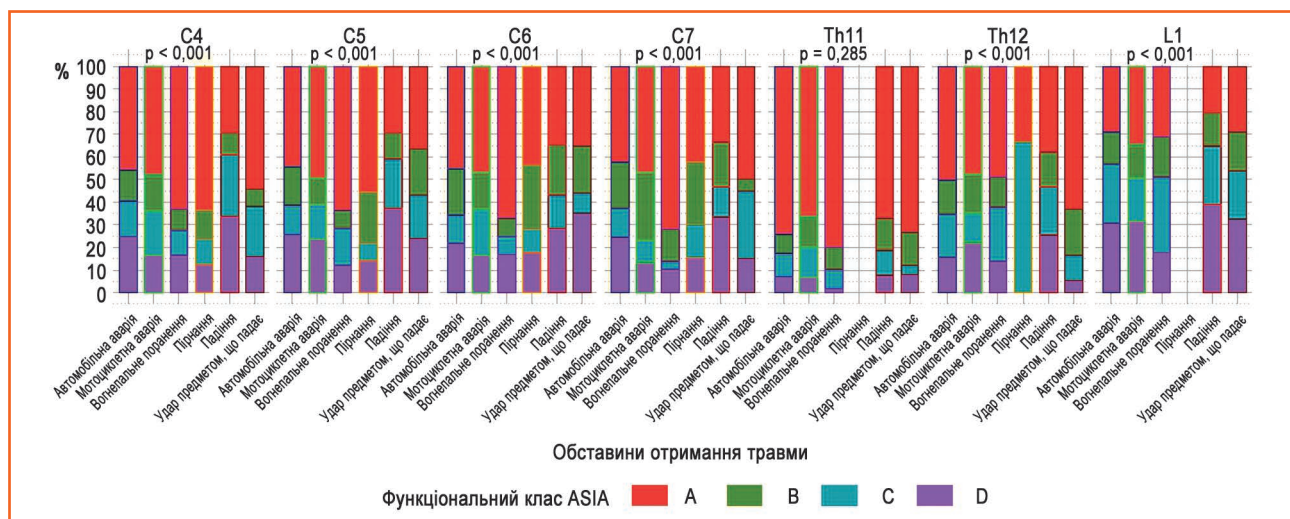


Рисунок 6. Патерн розподілу за частотою функціональних класів неврологічних порушень у пацієнтів з ушкодженням найвразливіших сегментів СМ за різних обставин травми

сегментів L4 та L5 відповідно. У шийному відділі зазначена причина визначає близько 4,04 % (95% ДІ 3,69–4,41 %) травматичних ушкоджень СМ.

Падіння з висоти або на площині, друга за значущістю причина виникнення ХСМТ, також має специфіку розподілу. Найчастіше в результаті падіння ушкоджуються поперекові сегменти СМ (26,14 % (95% ДІ 24,31–28,06 %)), рідко — грудні (17,07 % (95% ДІ 16,25–17,93 %)). У шийному відділі в міру зниження рівня травми спостерігається зменшення ролі падіння в загальній структурі причин ХСМТ: від 29,57 % (95% ДІ 25,16–34,40 %) на рівні С2 до 16,03 % (95% ДІ 12,00–20,96 %) на рівні С8. Верхньогрудний відділ демонструє найменші показники з мінімумом на рівні Th2 — 10,00 % (95% ДІ 6,96–14,16 %). Подальше зниження анатомічного рівня характеризується збільшенням частки падіння в загальній структурі причин (на рівні Th12 — 21,02 % (95% ДІ 19,10–23,09 %)), а в поперековому відділі ця причина посідає перше місце: 29,21 % (95% ДІ 24,46–34,45 %) на рівні L3 і 29,50 % (95% ДІ 22,55–37,55 %) на рівні L4.

Вогнепальні поранення, третя за частотою причина ХСМТ, також мають специфіку розподілу. Найуразливішим є грудний відділ — 28,01 % (95% ДІ 27,02–29,02 %) з максимальним показником на рівні Th2 — 44,07 % (95% ДІ 38,28–50,04 %) та мінімальним на рівні Th11 — 22,61 % (95% ДІ 19,70–25,80 %). Поперекові сегменти СМ унаслідок вогнепальних травм уражаються з частотою 22,39 % (95% ДІ 20,66–24,22 %) від усіх неврологічно ускладнених травматичних впливів на цьому рівні, тоді як для шийного відділу цей показник становить лише 7,61 % (95% ДІ 7,14–8,10 %). Варто уваги, що сегменти С5 та С6, які часто ушкоджуються за інших типів впливу, демонструють найменші показники щодо вогнепальних травм — 5,93 % (95% ДІ 5,20–6,75 %) і 5,74 % (95% ДІ 4,79–6,86 %) у загальній структурі ушкоджень відповідно. Частота інших причин травми, з огляду на поліетиологічність категорії, мало відрізняється та становить у шийному, грудному й поперековому відділах 13,91 % (95% ДІ 13,29–14,55 %), 12,47 % (95% ДІ 11,75–13,23 %) та 15,26 % (95% ДІ 13,78–16,86 %) відповідно.

Наведені дані демонструють значну неоднорідність причин виникнення ХСМТ при оцінці різних анатомічних рівнів СМ, що поряд із морфофункціональними особливостями може відігравати певну роль у формуванні патернів розподілу неврологічних порушень. На рис. 6 розглянуто найбільш травматично вразливі сегменти СМ.

Для аналізованих шийних сегментів СМ обставини отримання травми визначають характерний патерн розподілу за частотою функціональних класів, який статистично значуще відрізняється від такого за інших причин травми. Порівняння на рівнях С4–С7 виявило схожий частотний розподіл. Наприклад, при ушкодженні сегментів С6 і С7 характер розподілу функціональних класів значущо не відрізняється при автомобільній аварії ($p = 0,084$), мотоциклетній аварії ($p = 0,433$), вогнепальній травмі ($p = 0,159$) і ударі предметом, що

падає ($p = 0,467$), тоді як при травмі грудо-поперекового переходу відзначено іншу закономірність. Обставини травми меншою мірою визначають частоту розподілу неврологічних порушень, найбільший вплив на аналізований показник має рівень ушкодження. Цей факт, імовірно, зумовлений складнішими механізмами формування порушень при травматичному впливі на рівні конуса СМ, коли клінічна картина визначається комплексами провідникових, сегментарних і корінцевих порушень.

Обговорення

Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених травматичному ушкодженню СМ, не виявлено досліджень із подібним дизайном, тому зіставити отримані нами дані з результатами інших дослідників неможливо. У низці праць певною мірою підтверджено деякі висновки, отримані при аналізі даних [7]. У більшості випадків при аналізі ступеня тяжкості ушкодження СМ проводять порівняння вихідного неврологічного дефіциту, оціненого або безпосередньо після травми, або через невеликий час, із неврологічним наслідком у віддалений період. Це має певний сенс, оскільки саме динаміка регресу функціональних порушень є критерієм ефективності методу лікування або дає змогу прогнозувати результати, що має велике практичне значення [17].

Зазначено, що травматичне ушкодження на рівні грудного відділу хребта є найменш сприятливим через низку причин. Оскільки грудний відділ хребта за рахунок наявності додаткових стабілізуювальних чинників, як-от ребра та міжреберна мускулатура, має кращу опірність травматичному впливу, травма, яка призвела до відповідних патоморфологічних проявів, має супроводжуватися передачею більшої порівняно з іншими відділами кінетичної енергії. Відповідно, імовірність грубших неврологічних порушень на цьому рівні більша. Крім того, припускають, що певну роль відіграє відносно вузький хребтовий канал, характерний саме для грудного відділу, що зумовлює ступінь травмувального впливу. Деякі автори відзначають відносно слабке кровопостачання цієї ділянки СМ, що робить його уразливішим до дефіциту кровопостачання під час травми через синдром обкрадання, оскільки в пацієнтів із травмами грудного відділу частіше трапляються супутні кардіальні або легеневі ушкодження [18, 19].

Травматичні ушкодження конуса спинного мозку та кінського хвоста мають інші особливості, про що свідчить різка зміна патернів неврологічних порушень у нашому дослідженні. Деякі автори зазначають, що комбіноване ураження верхніх і нижніх мотонейронів порівняно з ушкодженням лише верхніх має сприятливіші наслідки [12]. Це, імовірно, є причиною рівномірнішого розподілу функціональних класів при травмі на рівні Th12 і нижче. Зменшення частоти грубих неврологічних порушень у міру зниження анатомічного рівня в поперековому відділі також закономірне. Це зумовлено як широким хребтовим каналом, вповненим лише ко-

рінцями, що визначає значний резервний простір, так і підвищеною стійкістю корінців порівняно із СМ до травмального впливу [20].

При аналізі масиву даних і оцінці результатів ми звернули увагу на досить очевидний, але практично нерегламентований факт. При ХСМТ на відміну від інших захворювань, що супроводжуються неврологічними проявами часткового чи повного ушкодження СМ, анатомічне співвідношення хребців і сегментів СМ не має клінічного значення. Наприклад, при травмі на рівні хребця L1 верхня межа залучених дерматомів відповідає L1, що закономірно не відповідає сегментам СМ, розташованим на цьому рівні. Це зумовлено комплексним впливом травмального агента як на СМ, так і на нервові корінці, розташовані в хребтовому каналі, та вимагає адаптації тактики терапії, що особливо важливо для травм на рівні конуса СМ.

Отримані в цьому дослідженні результати мають не лише практичне значення, але й є базисом для подальших досліджень, спрямованих на поліпшення результатів лікування травматичного ушкодження СМ.

Отримані нами дані переконливо свідчать, що, незважаючи на анатомічну схожість і характерну неврологічну картину, що відповідає функціональним класам за шкалою ASIA, різні відділи СМ демонструють різну клінічну відповідь на травмвальну дію. Крім того, у низці випадків морфологічний субстрат, що визначає цю картину, різний. Відповідно, оцінку ефективності певного методу лікування (хірургічного чи консервативного) слід проводити для кожної ділянки нервової системи окремо, що дасть змогу більш критично й адекватно оцінювати результати лікування та зрештою значно поліпшити якість життя постраждалих.

Висновки

У результаті статистичної обробки й аналізу даних виявлено такі особливості:

1. Патерн розподілу функціональних класів неврологічних порушень залежить від анатомічного рівня ушкодження. Грудний відділ демонструє найбільш клінічно тяжку симптоматику, тоді як поперековий — найменш виражену, зі зменшенням ступеня тяжкості в міру зниження анатомічного рівня ушкодження.

2. Стать постраждалих не має статистично значущого впливу на ступінь вираженості неврологічних розладів у пацієнтів із ХСМТ.

3. Обставини отримання травми певною мірою корелюють із частотою неврологічних порушень. Ця залежність найбільш виражена на рівні шийних сегментів СМ і практично не реєструється у поперековому відділі.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування.

Внесок авторів. Нехлопочин О.С. — розробка та дизайн дослідження, статистична обробка, написання тексту; Никифорова А.М. — статистична обробка, реда-

гування тексту; Вербов В.В. — збір і обробка матеріалу, редагування тексту; Йовенко Т.А. — статистична обробка; Чешук Є.В. — збір і обробка матеріалу.

Список літератури

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10258):1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9, PMID: 33069326.
2. Liu Y, Yang X, He Z, Li J, Li Y, Wu Y, et al. Spinal cord injury: global burden from 1990 to 2019 and projections up to 2030 using Bayesian age-period-cohort analysis. *Front Neurol*. 2023;14:1304153. doi: 10.3389/fneur.2023.1304153, PMID: 38116113.
3. van den Berg ME, Castellote JM, Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J. Incidence of spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):184–192; discussion 192. doi: 10.1159/000279335, PMID: 20130419.
4. 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.
5. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal cord injury facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med*. 2014;37(1):117–118. doi: 10.1179/1079026813z.000000000249, PMID: 24456486.
6. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Traumatic Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance. Birmingham, AL: University of Alabama at Birmingham; 2024. 2 p.
7. Khorasanizadeh M, Youseffard M, Eskian M, Lu Y, Chalan-gari M, Harrop JS, et al. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 2019;1-17. doi: 10.3171/2018.10.Spine18802, PMID: 30771786.
8. 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.
9. 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.
10. Fan B, Wei Z, Feng S. Progression in translational research on spinal cord injury based on microenvironment imbalance. *Bone Res*. 2022;10(1):35. doi: 10.1038/s41413-022-00199-9, PMID: 35396505.
11. Brouwers EMJR, van de Meent H, Curt A, Maier DD, Abel RF, Weidner N, et al. Recovery after traumatic thoracic- and lumbar spinal cord injury: the neurological level of injury matters. *Spinal Cord*. 2020;58(9):980–987. doi: 10.1038/s41393-020-0463-1.
12. Brouwers E, van de Meent H, Curt A, Starremans B, Hosman A, Bartels R. Definitions of traumatic conus medullaris and cauda equina syndrome: a systematic literature review. *Spinal Cord*. 2017;55(10):886–890. doi: 10.1038/sc.2017.54.
13. Chen Y. National Spinal Cord Injury Model Systems Database. 2021ARPublic ed: National Spinal Cord Injury Statistical Center; 2021. doi: 10.17605/OSF.IO/NP24C.
14. Rupp R, Biering-Sørensen F, Burns SP, Graves DE, Guest J, Jones L, et al. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury: Revised 2019. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2021;27(2):1-22. doi: 10.46292/sci2702-1, PMID: 34108832.

15. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria, 2022.

16. 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.

17. Al-Habib AF, Attabib N, Ball J, Bajammal S, Casha S, Hurlbert RJ. *Clinical predictors of recovery after blunt spinal cord trauma: systematic review*. *J Neurotrauma*. 2011;28(8):1431-1443. doi: 10.1089/neu.2009.1157, PMID: 19831845.

18. Vale FL, Burns J, Jackson AB, Hadley MN. *Combined medical and surgical treatment after acute spinal cord injury: results of a prospective pilot study to assess the merits of aggressive medical resuscitation and blood pressure management*. *J Neurosurg*. 1997;87(2):239-246. doi: 10.3171/jns.1997.87.2.0239, PMID: 9254087.

19. Gee CM, Kwon BK. *Significance of spinal cord perfusion pressure following spinal cord injury: A systematic scoping review*. *J Clin Orthop Trauma*. 2022;34:102024. doi: 10.1016/j.jcot.2022.102024, PMID: 36147378.

20. 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.

Отримано/Received 05.04.2024

Рецензовано/Revised 15.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2024 ■

Information about authors

Oleksii S. Nekhlopchyn, PhD in Medicine, 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

Anna N. Nikiforova, Research Fellow, Department of Medical Statistics, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: anna.neuro@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9927-3521

Vadym V. Verbov, PhD in Medicine, 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

Tetyana A. Yovenko, Research Fellow, Department of Medical Statistics, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: yovenko.neuro@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6560-1171

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

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 research has no separate additional funding.

Authors' contribution. Oleksii S. Nekhlopchyn — research development and design, statistical processing, text writing; Anna N. Nikiforova — statistical processing, text editing; Vadym V. Verbov — collection and processing of material, text editing; Tetyana A. Yovenko — statistical processing; Ievgen V. Cheshuk — collection and processing of material.

O.S. Nekhlopchyn, A.N. Nikiforova, V.V. Verbov, T.A. Yovenko, Ie.V. Cheshuk

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

Influence of the anatomical level of spinal cord injury on the severity of neurological impairments in spinal cord trauma

Abstract. Background. Traumatic spinal cord injury is a significant medical and social issue. Despite numerous studies, substantial success in reducing neurological consequences in such patients has not yet been achieved, and several aspects remain understudied, particularly the response of the spinal cord to injury at different anatomical levels. The purpose is to analyze the influence of the anatomical level of injury, the patient's gender, and the mechanism of injury on the pattern of functional disorders in the acute period of spinal cord trauma using the largest publicly available database of patients with traumatic spinal cord injuries. **Materials and methods.** A statistical analysis of data from the National Spinal Cord Injury Model Systems Database (version 2021 ARPublic) was conducted. It included 21,343 cases containing information on gender, age at the time of injury, circumstances of injury, the degree of neurological disorders at hospitalization, and the anatomical level of traumatic injury (with precision down to the spinal cord segment). **Results.** The data analysis revealed significant differences in the pattern of distribution of functional classes according to the American Spinal Injury Association scale depending on the anatomical level of spinal cord injury. For the cervical region, the distribution of frequencies

for A, B, C, and D classes was as follows: 43.06 % (95% confidence interval (CI): 42.15–43.97 %), 14.99 % (95% CI: 14.35–15.66 %), 16.17 % (95% CI: 15.50–16.86 %) and 25.78 % (95% CI: 24.98–26.59 %), respectively, for the thoracic region — 70.97 % (95% CI: 69.94–71.97 %), 10.27 % (95% CI: 9.60–10.97 %), 9.92 % (95% CI: 9.26–10.61 %) and 8.85 % (95% CI: 8.23–9.51 %), for the lumbar region — 21.29 % (95% CI: 19.57–23.12 %), 15.87 % (95% CI: 14.35–17.52 %), 24.43 % (95% CI: 22.62–26.34 %) and 38.40 % (95% CI: 36.32–40.52 %). **Conclusions.** The pattern of distribution of functional classes of neurological impairments significantly depends on the anatomical level of spinal cord injury. Thoracic segment injuries are characterized by the most clinically severe symptoms, whereas lumbar segment injuries are the least severe. The patient's gender does not have a statistically significant influence, while the circumstances of the injury correlate with the frequency of neurological impairments in cervical segments and do not affect this indicator in the lumbar region.

Keywords: traumatic spinal cord injury; anatomical level of injury; functional disorders; patient gender; mechanism of injury; neurological impairments

UDC 616.833-009.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.4.2024.1083>

I.S. Bohdan, A.I. Bohdan, Z.O. Plakhtyr
Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine

Management of different types of postamputation residual limb pain amid full scale war

Abstract. Background. Up to 50–80 % of military service members suffer from postamputation pain. Residual limb pain significantly postpones prosthetic surgery, recovery, employability, negatively impacts rehabilitation and military duty performance. The purpose was to study residual limb pain types in military personnel after traumatic amputation and efficacy of methods for their treatment. **Materials and methods.** A randomized cross-sectional study was performed of 231 military service members with residual limb pain after combat traumatic amputation, who underwent surgical treatment in tertiary and quaternary level military medical center between 2022 and 2024 amid full-scale war. **Results.** Somatic residual limb pain was observed in 36.36 % of enrolled patients, which was mainly caused by heterotopic ossification (30.74 %). 41.13 % of amputees experienced neuropathic pain due to neuromas. Pain syndrome in 22.51 % of patients resulted from both somatic causes and neuromas. Prosthesis-associated pain as a type of somatic pain was observed in 17.32 % of individuals. This study found that the persistence or recurrence of neuropathic pain among patients from the group of lidocaine-alcohol injection for painful neuromas was significantly lower ($P\alpha = 0.013$) at 6-month follow-up compared to the simple neuroma resection group. During 3 months after regenerative peripheral nerve interface, which was performed for 25 terminal neuromas, no pain recurrence was observed. **Conclusions.** It is important to assume the presence of one or both pain types in a patient with residual limb pain: somatic and/or neuropathic. Simple neuroma resections lead to an undesirably high reoperation rate — 21.79 ± 4.86 % of persistent painful neuromas. Lidocaine-alcohol injections are sufficiently simple and effective (8.70 ± 3.26 % of reinjections) in the treatment of neuropathic pain caused by terminal neuromas. Regenerative peripheral nerve interface is promising in the treatment and prevention of symptomatic neuroma.

Keywords: postamputation pain; residual limb pain; stump pain; symptomatic neuroma; heterotopic ossification; neuroma resection; lidocaine-alcohol injection; regenerative peripheral nerve interface; prosthesis-associated pain

Introduction

Postamputation pain is very common among patients with limb amputation, but still represents a complex clinical problem. This complexity is caused by both diversity and combination of pathogenetic mechanisms of combat trauma.

Chronic postamputation pain severely impacts the quality of life of thousands of wounded service members. According to the United States, 1,573 wounded American soldiers underwent amputations between 2001 and 2013 [1].

According to the literature, from 50 to 80 % of them suffer from chronic pain. In particular, residual limb pain persists for 50 % of Vietnam war veterans with amputations and 63 % of OIF/OEF survey participants [2].

Residual limb pain is one of the types of postamputation pain, also known as stump pain, which is localized in the preserved part of the limb following amputation [3, 4]. Stump pain significantly postpones prosthetics, leads to unsuccessful rehabilitation of the patient, impedes restoration of his employability and military duty performance.

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

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

Для кореспонденції: Богдан Анастасія Іванівна, невролог, старший лейтенант медичної служби, відділення неврології, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, вул. Личаківська, 26, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nasfuror@gmail.com; тел.: +380 (93) 290-28-14

For correspondence: Anastasiya Bohdan, MD, Neurologist, First Lieutenant of the Medical Service, Neurology Department, Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lychakivska st., 26, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nasfuror@gmail.com; phone: +380 (93) 290-28-14

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

Pathogenetic causes of residual limb pain can be neuro-
mas, nerve damage, heterotopic ossification, osteophytes,
sympathetic dystrophy, causalgia, muscle-tonic syndrome,
complex regional pain syndrome, nociceptive, neuropathic,
inflammatory, ischemic, arthrogenic, vertebrogenic, pros-
thetics-associated mechanisms, adhesive scar tissue, excess
or deficiency of stump soft tissues.

We divide residual limb pain into 2 main types: somatic
and neuropathic, based on Buchheit et al. research [5].

The purpose was to study residual limb pain types in
military personnel after traumatic amputation and efficacy
of methods for their treatment.

Materials and methods

A randomized cross-sectional study was conducted. The
participants were 231 servicemen amputees with residual
limb pain following gunshot wounds, combat injuries and
underwent surgical treatment at the Military Medical Clini-
cal Center of the Western Region during the enrollment pe-
riod between 2022 and 2024. The average age of patients is
36.13 ± 8.64 years. All subjects were male.

Patients underwent general clinical and neurological
examinations. The average pain intensity in the residual limb
was assessed with Defense Veterans Pain Rating Scale, 2010
and initially was 8.41 ± 3.63 [6]. Amputees with mild stump
pain that did not require surgical or injection treatment,
other types of neuropathic pain — neuralgia, causalgia, com-
plex regional pain syndrome, and the presence of isolated
phantom pain and phantom sensations were excluded.

X-ray of a stump can determine presence and progres-
sion of osteophytes, identify the excess or deficiency of soft
tissues, and diagnose a false stump.

The neuropathic pain was diagnosed with neurologi-
cal examination and the Leeds Assessment of Neuropathic
Symptoms and Signs questionnaire, M. Bennett, 2001 (posi-
tive response criterion ≥ 12 points).

Ultrasound exam of the stump is the main method to di-
agnose and localize terminal neuromas of peripheral nerves,
their relationship to soft and bone tissues, involvement in
scar tissue, allows to verify the condition of soft tissues, the
presence of inflammatory changes, etc. In addition, it is a
control tool while neuroma injection is conducted.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel,
2021. The following statistical methods were used: calcula-
tion of non-parametric data with Pearson’s χ^2 test and Stu-
dent test for four-field tables with 95% CI (P-value < 0.05).

Results

Somatic residual limb pain was diagnosed in 36.36 % of
patients of the sample. 41.13 % of patients had neuropathic
pain in the residual limb. Combined pain which was caused
by both somatic and neuropathic mechanisms was observed
in 22.51 % of amputees (Fig. 1).

Heterotopic ossification was the most frequent cause of
somatic residual limb pain among the participants (30.74 %)
(Fig. 2). This result justifies the routine appointment of am-
putated stump X-ray when somatic pain type is diagnosed.

Prosthesis-associated pain, as a type of somatic pain, was
observed in 17.32 % of enrolled individuals.

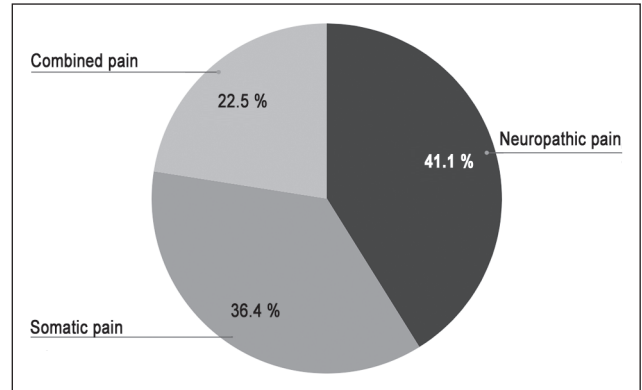


Figure 1. Structure of residual limb pain types among military service members following traumatic amputation, %

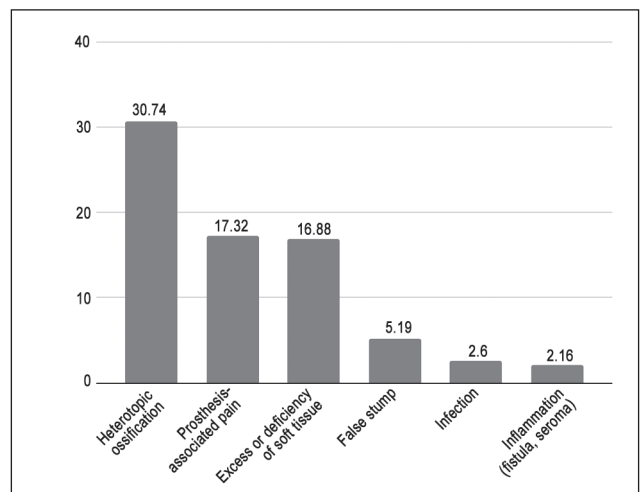


Figure 2. Distribution of causes of somatic pain among military service members following traumatic amputation, %

Table 1. Frequency of surgical interventions for various residual limb pain types among military service members following traumatic amputation performed in 2022–2024, %

Surgical interventions	P, %
Simple neuroma resection	52.38
Resection of heterotopic ossification	30.74
Stump remodeling due to soft tissue excess or deficiency	16.88
Lidocaine-alcohol injection	13.85
Reamputation	5.19
Surgery due to infectious and inflammatory complications	4.76
RPNI	3.90

Primary simple neuroma resections were performed for 280
painful neuromas of 121 patients (Table 1). Depending on severity,
one patient of this group underwent resection of 1 to 4 terminal
neuromas of peripheral nerves, on average 2.31 (1.26) neuromas.
Sensitized neuroma persisted in 21.79 ± 4.86 % of cases (Fig. 3).

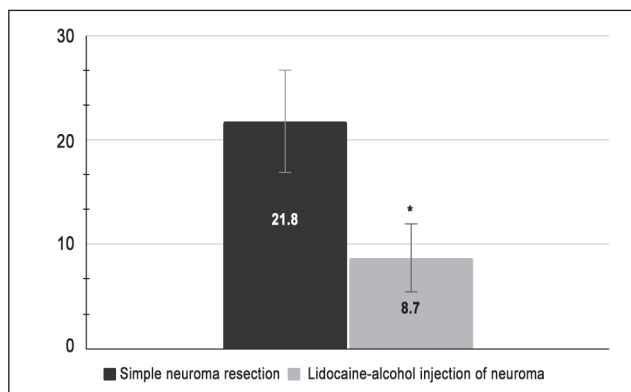


Figure 3. Distribution of painful neuroma recurrence after simple neuroma resection and lidocaine-alcohol injection of neuroma after 3–6 months, %

Note: * — $P\alpha < 0.05$.

Lidocaine-alcohol injections were performed for 69 painful neuromas of 32 patients. There were 43 primary injections, 26 injections were secondary to pain recurrence after neuroma resection. On average one patient of this group underwent lidocaine-alcohol injections of 2.12 (1.05) neuromas. $8.70 \pm \pm 3.26$ % of painful neuroma cases required repeated lidocaine-alcohol injections (Fig. 3). Pain level in this group dropped to 2.32 ± 1.04 points in 3 months following the procedure.

The study established that neuropathic pain persistence or recurrence among patients who had underwent lidocaine-alcohol injections of painful neuromas was significantly lower ($P\alpha$ (χ^2 , $df = 1$) = 0.013, $P\alpha$ (t, $df = 347$) = 0.015) during 6 months of follow-up, compared with the group of simple neuroma resections.

Regenerative peripheral nerve interface (RPNI) was performed while resecting 25 terminal neuromas, on average 2.7 (0.97) neuromas per operation. During 3 months of follow-up, no significant pain recurrence was observed in amputees, pain rated 1.9 ± 0.4 points.

Resections of heterotopic ossification were performed in 30.74 % of patients. Recurrence rate was 5.63 ± 2.63 % of cases.

Discussion

Treatment of persistent residual limb pain with known analgesic agents does not demonstrate satisfactory effectiveness in practice [7]. It creates conditions for active research for preventive treatment strategies.

Based on available evidence, local injection therapy demonstrates efficacy in the treatment of residual limb pain caused by neuromas, mainly due to the significant peripheral pathogenesis of this pain type. When injected around a nerve, alcohol causes chemical neurolysis by dehydration, necrosis, denaturation of proteins, leading to Wallerian degeneration and inhibition of neurotransmission [8]. There are no large, controlled studies on the use of alcohol chemical denervation for symptomatic neuromas among amputees. Local neuroma blocks with lidocaine and corticosteroids often provide immediate relief, however the duration of pain relief is short-term [9]. Thus, there is an active area of research to prolongate the analgesic effect.

According to the available evidence, 77 % of patients after symptomatic neuroma resection demonstrate pain relief and improvement of quality of life, regardless of an excision method. Despite initial successful results, 20–30 % of neuromas remain refractory to surgical treatment [10, 11].

Widely performed technique of simple neuroma resection with retraction of a nerve and implantation of a nerve stump into adjacent muscle spaces is aimed to create a perineural surrounding that will protect a future neuroma from external mechanical stimuli. However, after such operations, which do not prevent secondary neuromas, a high reoperation rate is observed and is up to 65 % [10, 12].

The up-to-date prophylactic surgery for painful neuromas, RPNI, was originally developed to amplify a nerve signal from the amputated limb to the neuroprosthesis [13]. According to this method, an autologous free muscle graft is wrapped around the terminal nerve stump, therefore, preventing the formation of painful neuroma [14, 15].

This study underlines prosthesis-associated pain among other causes of somatic residual limb pain type in order to optimize treatment management, as it requires improvement of a prosthesis and rehabilitation process. Such patients should be prescribed anti-inflammatory drugs and physiotherapeutic treatment.

Conclusions

It is important to assume the presence of either one or both pain types in a patient with residual limb pain: somatic and/or neuropathic, in order to select the precise examination and treatment. Furthermore, according to the results of this randomized study, the number of amputees with neuropathic pain prevails, and most of them meet diagnostic criteria for neuromas.

Based on the available evidence and the results of our study, simple neuroma resection leads to an undesirably high reoperation rate. Thus, amputees with mild or moderate pain are recommended to undergo local lidocaine-alcohol injection for painful neuromas. We recommend performing preventive surgical treatment — RPNI for patients complaining of severe and persistent neuropathic pain.

References

1. Fischer H. U.S. Military Casualty Statistics: Operation New Dawn, Operation Iraqi Freedom, and Operation Enduring Freedom. Congressional Research Service Report for Congress. 2013 Feb 5;1-12. Available from: <https://apps.dtic.mil/sti/citations/ADA590694>.
2. Reiber GE, McFarland LV, Hubbard S, et al. Servicemembers and veterans with major traumatic limb loss from Vietnam war and OIF/OEF conflicts: survey methods, participants, and summary findings. *J Rehabil Res Dev*. 2010;47(4):275-297. doi: 10.1682/jrrd.2010.01.0009.
3. Low EE, Inkellis E, Morshed S. Complications and revision amputation following trauma-related lower limb loss injury. *The Journal of Orthopaedic Research*. 2017;48(2):364-70. doi: 10.1016/j.injury.2016.11.019.
4. Eberlin KR, Ducic I. Surgical Algorithm for Neuroma Management: A Changing Treatment Paradigm. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018;6(10):e1952. doi: 10.1097/GOX.0000000000001952.
5. Buchheit T, Van de Ven T, Hsia HL, et al. Pain Phenotypes and Associated Clinical Risk Factors Following Traumatic Amputation: Re-

sults from Veterans Integrated Pain Evaluation Research (VIPER). *Pain Med.* 2016;17(1):149–161. doi: 10.1111/pme.12848.

6. Buckenmaier CC 3rd, Galloway KT, Polomano RC, McDuffie M, Kwon N, Gallagher RM. Preliminary validation of the Defense and Veterans Pain Rating Scale (DVPRS) in a military population. *Pain Medicine.* 2013;14(1):110–123. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01516.x.

7. Wolff A, Vanduyndhoven E, van Kleef M, Huygen F, Pope JE, Mekhaïl N. 21. Phantom pain. *Pain Pract.* 2011;11(4):403–413. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00454.x.

8. Koyyalagunta D, Engle MP, Yu J, Feng L, Novy DM. The Effectiveness of Alcohol Versus Phenol Based Splanchnic Nerve Neurolysis for the Treatment of Intra-Abdominal Cancer Pain. *Pain Physician.* 2016;19(4):281–292.

9. Rasmussen MR, Kitaoka HB, Patzer GL. Nonoperative treatment of plantar interdigital neuroma with a single corticosteroid injection. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;(326):188–193. doi: 10.1097/00003086-199605000-00022.

10. Eftekari SC, Nicksic PJ, Seitz AJ, Donnelly DAT, Dingle AM, Poore SO. Management of symptomatic neuromas: a narrative review of the most common surgical treatment modalities in amputees. *Plast Aesthet Res.* 2022;9:43. doi: 10.20517/2347-9264.2022.33.

11. Linton SC, Tian Y, Zeineddin S, Alayleh A, De Boer C, Goldstein S, Ghomrawi H, Abdullah F. Intercostal Nerve Cryoablation

Reduces Opioid Use and Length of Stay Without Increasing Adverse Events. A Retrospective Cohort Study of 5442 Patients Undergoing Surgical Correction of Pectus Excavatum. *Annals of Surgery.* 2024;279(4):699–704. doi: 10.1097/SLA.00000000000006113.

12. Poppler LH, Parikh RP, Bichanich MJ, et al. Surgical interventions for the treatment of painful neuroma: a comparative meta-analysis. *Pain.* 2018;159(2):214–223. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001101.

13. Leach GA, Dean RA, Kumar NG, et al. Regenerative Peripheral Nerve Interface Surgery: Anatomic and Technical Guide. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2023;11(7):e5127. doi: 10.1097/GOX.00000000000005127.

14. Kumar NG, Kung TA, Cederna PS. Regenerative Peripheral Nerve Interfaces for Advanced Control of Upper Extremity Prosthetic Devices. *Hand Clin.* 2021;37(3):425–433. doi: 10.1016/j.hcl.2021.04.005.

15. Berberoglu I, Burke KL, Cederna PS, Kemp SWP. Regenerative peripheral nerve interfaces (RPNIs): an overview of innovative surgical approaches. *Plastic and Aesthetic Research.* 2024;11:14. doi: 10.20517/2347-9264.2023.101.

Received 03.04.2024

Revised 13.04.2024

Accepted 22.04.2024 ■

Information about authors

Ivan Bohdan, MD, Neurosurgeon, Head of the Department of Miniinvasive and Functional Neurosurgery, Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine; e-mail: isbogdan100@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6974-4778>

Anastasiya Bohdan, MD, Neurologist, First Lieutenant of the Medical Service, Neurology Department, Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine; e-mail: nasfuror@gmail.com; phone: +380 (93) 290-28-14; <https://orcid.org/0000-0001-9433-7875>

Zakhar Plakhtyr, MD, Surgeon, Captain of the Medical Service, Emergency Care Department, Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine; e-mail: zakplakhtyr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4310-8946>

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 Funding. The study was conducted as part of the clinical and research work of the Military Medical Clinical Center of the Western Region of the Ministry of Defense of Ukraine.

Authors' contribution. Ivan Bohdan — conceptualization, review, final editing; Anastasiya Bohdan — results of study, original draft; Zakhar Plakhtyr — data gathering and editing.

Богдан І.С., Богдан А.І., Плахтир З.О.

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

Лікування різних типів постампутаційного болю в резидуальній кінцівці в умовах повномасштабної війни

Резюме. Актуальність. На постампутаційний біль страждають від 50 до 80 % військовослужбовців. Больовий синдром у куку є вагомим фактором відтермінування протезування, недостатньо ефективної реабілітації пацієнта, затримки відновлення його працездатності й повернення до виконання службових обов'язків. **Мета:** вивчити типи постампутаційного болю в куку серед військовослужбовців після травматичної ампутації та ефективність методів їх лікування. **Матеріали та методи.** Проведено рандомізоване крос-секційне дослідження 231 військовослужбовця з больовим синдромом у резидуальній кінцівці після ампутації внаслідок вогнепальних поранень, бойових травм, які проходили хірургічне лікування у військово-медичному клінічному центрі III–IV рівня впродовж 2022–2024 років в умовах повномасштабної війни. **Результати.** У 36,36 % пацієнтів вибірки спостерігався соматичний біль у куку, основною причиною якого була гетеротопічна осифікація (30,74 %). 41,13 % ампутантів мали нейропатичний тип болю внаслідок невром. У 22,51 % пацієнтів больовий синдром був викликаний як соматичними причинами, так і невромами. Протез-асоційований біль як різновид соматичного типу виявлений у 17,32 % осіб. У результаті цього

дослідження встановлено, що персистенція чи рецидив нейропатичного болю серед пацієнтів групи, якій проводили лідокаїн-алкогольну ін'єкцію болючих невром, вірогідно нижчі ($P\alpha = 0,013$) через 6 місяців спостереження порівняно з групою після простих резекцій невром. Через 3 місяці після формування регенеративного периферичного неврального інтерфейсу (RPNI), виконаного при резекції 25 термінальних невром, рецидиву значущого болю не спостерігалось. **Висновки.** Важливо припускати у хворого з болем у куку наявність одного чи обох типів болю: соматичного і/або нейропатичного. Прості резекції невром призводять до небажано високого рівня повторних операцій — $21,79 \pm 4,86$ % стійких болючих невром. З метою лікування нейропатичного болю, викликаного термінальними невромами, лідокаїн-алкогольні ін'єкції достатньо прості та ефективні ($8,70 \pm 3,26$ % повторних втручань). Перспективною є методика RPNI для лікування і профілактики симптомних невром.

Ключові слова: постампутаційний біль; біль у резидуальній кінцівці; біль у куку; симптомна неврома; гетеротопічна осифікація; резекція невром; лідокаїн-алкогольна ін'єкція; RPNI; протез-асоційований біль

UDC 616.831-005.1+616.12-008.331.1:616.125-008.313]-07-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.4.2024.1084>

H.P. Samoilo, O.V. Markovska, O.L. Tovazhnyanska, M.S. Myroshnychenko, V.O. Bibichenko, H.O. Sakal
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

A case report of a hemorrhagic stroke with atrial fibrillation in combination with hypertension

Abstract. Background. Stroke is a heterogeneous syndrome, and identification of risk factors and treatment depends on the specific pathogenesis of the disease. Cardiovascular diseases are risk factors for the development of acute disorders of cerebral circulation. According to recent studies, one third of all ischemic strokes are cardioembolic. The main pathoetiology of a hemorrhagic stroke in the form of intracerebral hemorrhages is chronic hypertension and cerebral amyloid angiopathy. The occurrence of a hemorrhagic stroke against the background of atrial fibrillation in combination with hypertension is a rather rare phenomenon and poses a problem in the choice of treatment for such patients. The aim was to determine the optimal treatment for a complex case of a hemorrhagic stroke with atrial fibrillation in combination with hypertension. **Materials and methods.** We present the clinical case of an 84-year-old woman who developed a hemorrhagic stroke on the background of atrial fibrillation in combination with hypertension. The main issue the cardio-neurological team faced was the administration of oral anticoagulants. On the one hand, the patient had indications for their administration according to current clinical guidelines (CHA₂DS₂-VASc score of 6 points); on the other hand, the presence of a hemorrhagic stroke is a contraindication. **Results.** This case demonstrates the solution to the difficult issue of choosing treatment for a hemorrhagic stroke and prevention of secondary complications of atrial fibrillation in combination with hypertension. After medical cardioversion, using clinical recommendations for the treatment of a hemorrhagic stroke, as well as given the positive dynamics of the neurological status, the patient was prescribed apixaban at a dose of 2.5 mg twice a day under the control of a coagulogram from the 7th day of the disease onset. **Conclusions.** We believe it is necessary to perform a thorough neurological examination and assessment of cognitive functions in all patients with atrial fibrillation, as well as to consider neuroimaging prior to the prescription of anticoagulant therapy. We recommend considering the administration of oral anticoagulants to patients with a low risk of recurrence and a high risk of thromboembolic complications after intracerebral hemorrhage.

Keywords: intracerebral hemorrhage; arrhythmia; hypertension; diagnosis; treatment

Introduction

Stroke is a heterogeneous syndrome, and the definition of risk factors and treatment depend on its specific pathogenesis [1, 3]. Cardiovascular diseases are risk factors for the development of acute disorders of cerebral circulation. According to recent studies, one third of all ischemic strokes are cardioembolic, and the percentage of strokes considered to be cardioembolic increased from 22.8 % in 2002–2005 to 54.3 % in 2009–2012 [2].

The main pathoetiology of a hemorrhagic stroke in the form of intracerebral hemorrhages (ICH) is chronic hypertension and cerebral amyloid angiopathy [3].

Atrial fibrillation (AF) and hypertension often coexist. Their frequency increases with age, and they are one of the mortality causes. There has been a discussion in clinical research and determination of the relationship between these two diseases for a long time. Left ventricular hypertrophy and left atrial remodeling in hypertension contribute to the

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

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

Для кореспонденції: Самойлова Ганна Петрівна, кандидат медичних наук, асистент, кафедра неврології, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: hp.samoilova@knmu.edu.ua; тел.: +380 (66) 382-18-53

For correspondence: Hanna P. Samoilo, PhD in Medicine, Assistant, Department of Neurology, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: hp.samoilova@knmu.edu.ua; phone: +380 (66) 382-18-53

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

development of atrial fibrillation. AF with hypertension increases the risk of thromboembolic complications and heart failure [4].

The occurrence of a hemorrhagic stroke against the background of AF in combination with hypertension is a rather rare phenomenon and poses a problem in the choice of treatment for such patients. Patients with atrial fibrillation who require anticoagulation in the setting of ICH are controversial, and the decision to resume anticoagulation is the subject of active research.

In the presented clinical case, we explain the tactics of a complex diagnostic treatment.

Case report

Information about the patient

An 84-year-old patient after physical overload, against the background of blood pressure of 170/100 mmHg, developed an attack of dizziness, accompanied by a single vomiting, which did not bring relief. After verticalization and trying to walk, the patient lost consciousness, which lasted up to 10 minutes, without convulsions. The emergency medical team performed an ECG study and, with suspicion of atrial fibrillation, recommended hospitalization for further diagnosis and selection of treatment. The patient's medical history includes treatment of hypertension with telmisartan 40 mg once daily and aspirin 100 mg daily.

Clinical data and diagnostic assessment

During examination in the clinic, the patient showed BMI 23.5 kg/m², blood pressure 170/90 mmHg, heart rate 110 beats per minute (irregular), respiratory rate 25 per minute, SaO₂ 97 %. Thyroid gland without pathology. During auscultation, the heart sounds are arrhythmic, the loud second heart sound on the aorta. Auscultatory, vesicular breathing in the lungs. The abdomen is painless on palpation; the liver is not enlarged. Urination and defecation are not disturbed. Neurological disorders: scanning speech, ataxia (with swaying on the right), adiadochokinesia and intention tremor on the right, pronounced asthenic syndrome, mild cognitive impairment (MMSE 26 points). Glasgow coma scale score is 15 points. NIHSS score is 3 points at the time of examination.

Clinical analyses of blood and urine revealed no pathological changes. Biochemical blood test showed: blood glucose 6.0 mmol/l, glycosylated hemoglobin 6.18 %, cholesterol 6.6 mmol/l, LDL 5.1 mmol/l, HDL 0.54 mmol/l, triglycerides 2.3 mmol/l, AST 35 units/l, ALT 34 units/l, total bilirubin 9.1 mmol/l, creatinine 70 μmol/l, urea 3.7 mmol/l, total protein 71 g/l, K 4.1 mmol/l, Na 135 mmol/l.

Coagulogram: PT 11 sec, PI 111 %, TT 14 sec, fibrinogen 4,1 g/l, aPTT 25 sec, INR 0.8 units.

ECG on admission: atrial fibrillation was detected (absence of P waves, presence of f waves between QRS).

Echocardiography data: cardiosclerosis, arrhythmia, interatrial septal aneurysm of 2 cm, patent foramen ovale with a diameter of 4–5 mm and right-to-left shunting. There is no pulmonary hypertension. Dilatation of the left and right atrium. Mitral valve prolapses of the first degree. Regurgitation of mitral, aortic, tricuspid valves +. Left ventricular

hypertrophy. Ascending aorta dilatation. Pleurisy and pericarditis are absent. Ejection fraction is 65 %.

An atherosclerotic plaque and a 30% stenosis were found on the back wall of the left common carotid artery during ultrasound examination of extra- and intracranial vessels.

During the CT scan of the brain, we visualized a hematoma of 27 × 26 × 20 mm with moderate perifocal edema and fourth ventricle compression in the right hemisphere of the cerebellum. No midline shift was found. The ventricles of the brain were not dilated. We determined a pronounced uneven decrease in periventricular white matter. Convexital subarachnoid spaces were slightly diffusely expanded. Bone destructive changes were not determined (Fig. 1).

Therapeutic intervention

To restore sinus rhythm during atrial fibrillation, we prescribed propafenone 150 mg every 2 hours (up to 600 mg per day). The main issue the cardio-neurological team faced was the administration of oral anticoagulants. On the one hand, the patient had indications for their use according to current clinical guidelines (CHA₂DS₂-VASc score 6 points); on the other hand, the presence of a hemorrhagic stroke is a contraindication [5].

Using clinical recommendations for the treatment of hemorrhagic stroke [6], as well as given the positive dynamics of the neurological status (NIHSS score of 2 points on the 7th day), the patient was prescribed apixaban at a dose of 2.5 mg twice a day under the control of a coagulogram from the 7th day of the disease onset.

To correct the lipid metabolism, rosuvastatin 10 mg per day was prescribed under the control of blood analysis for liver samples, and a hypolipidemic diet.

A combined preparation of citicoline 500 mg and ginkgo biloba 80 mg was used as neuroprotective therapy at a dose of 1 capsule twice a day.

Further observations and results

The restoration of the patient's sinus rhythm occurred 36 hours after the prescription of medical cardioversion. ECG: sinus rhythm, ventricular extrasystole, diffuse repolarization abnormalities.

During physical examination after 14 days, the patient showed BMI 23.5 kg/m², blood pressure 125/70 mmHg, heart rate 85 beats per minute, respiratory rate 21 per minute, SaO₂ 99 %. Thyroid gland without pathology. During auscultation, the heart sounds are rhythmic, the loud second heart sound on the aorta. Auscultatory, vesicular breathing in the lungs. The abdomen is painless on palpation; the liver is not enlarged. Urination and defecation are not disturbed.

When evaluating the neurological status, we revealed positive dynamics: NIHSS score 2 points, MMSE 27 points. Glasgow coma scale score is 15 points. Elements of ataxia (deviation of the body to the right when walking), scanning speech preserved.

Clinical analysis of blood and urine showed no pathological changes. Biochemical blood test revealed: blood glucose 4.8 mmol/l, glycosylated hemoglobin 5.9 %, triglycerides 0.70 mmol/l, cholesterol 5.74 mmol/l, LDL 3.36 mmol/l, HDL 1.76 mmol/l, AST 17.8 units/l, ALT 12.20 units/l, total bilirubin 13.1 mmol/l, creatinine 72 μmol/l, urea

5.72 mmol/l, total protein 73.7 g/l, K 4.47 mmol/l, Na 139 mmol/l.

Coagulogram: PT 17.3 sec, PI 95 %, TT 20.1 sec, fibrinogen 2.0 g/l, aPTT 36 sec, INR 1.8 units.

The patient refused to repeat the CT scan of the brain.

After restoring sinus rhythm, the patient was prescribed bisoprolol 10 mg once a day under heart rate control. The patient continued to take hypolipidemic and neuroprotective therapy, keeping a hypolipidemic diet.

Discussion

AF is a frequent cause of strokes and thromboembolism. The risk of death, disability, and stroke recurrences is higher with strokes on the background of AF than with strokes of

other etiology. The algorithm for managing a patient with AF is complex, so the European Society of Cardiology 2024 focuses on the ABC route, where A is avoid stroke with anticoagulation; B — better symptoms control; C — cardiovascular risk factors and comorbidities management.

The action plan of the studied drug is “A” focus, that is, a strategy in prevention of stroke and thromboembolism. Therefore, considering anticoagulation in a patient, we should begin with assessing the risk of stroke/thromboembolism and the use of appropriate anticoagulants, the primary goal of which is to reduce the risk of stroke and systemic embolism [5]. Clinically, the CHA₂DS₂-VASc score is commonly used to estimate the annual risk of ischemic stroke in a patient with atrial

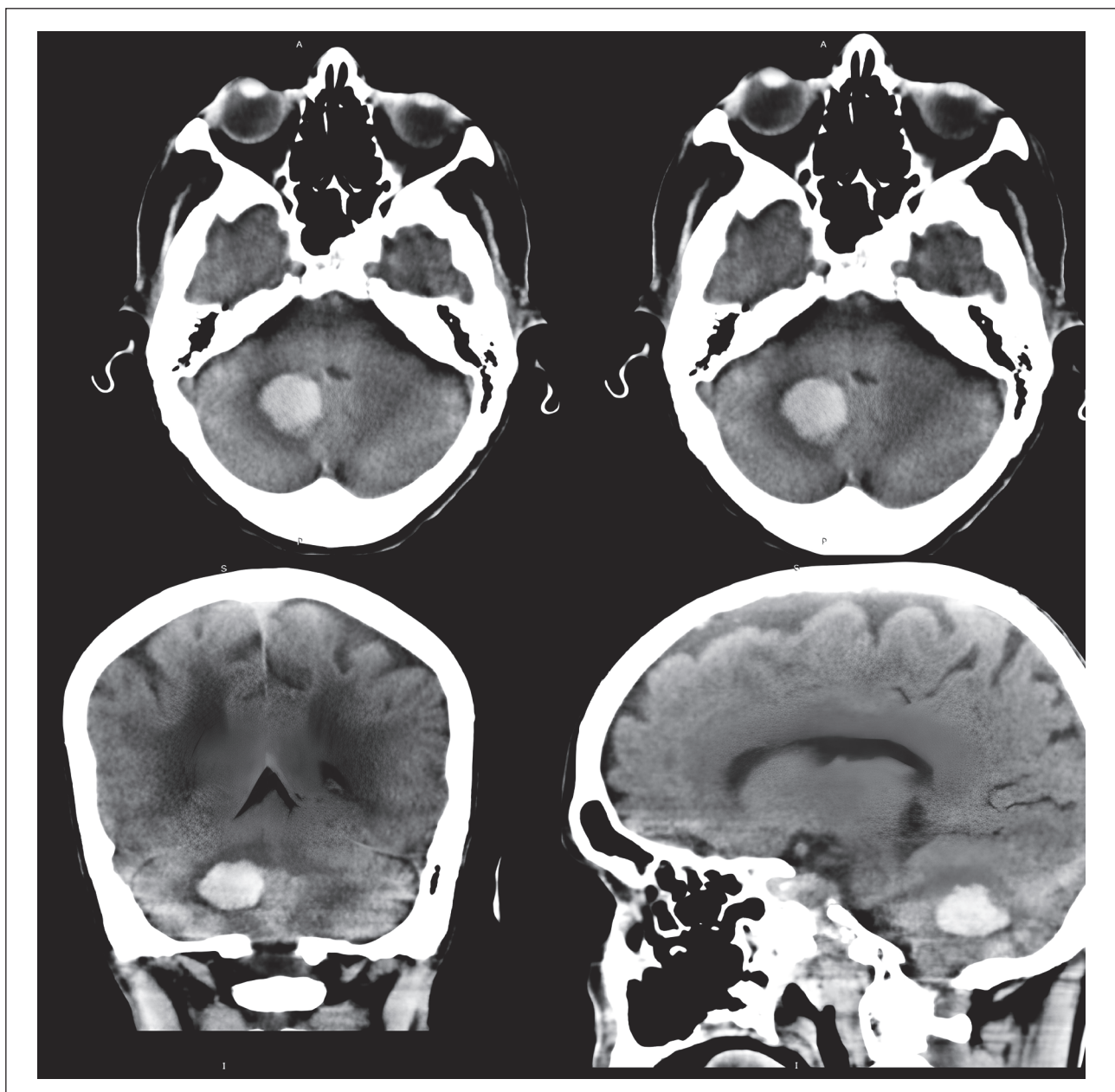


Figure 1. Hematoma in the right hemisphere of the cerebellum. Pronounced signs of vascular encephalopathy

fibrillation and to determine whether anticoagulation is indicated [6].

However, the occurrence of a hemorrhagic stroke against the background of AF poses new challenges for doctors in choosing treatment for such patients.

Insufficiently controlled hypertension increases the risk of stroke by 2–4 times. Chronic hypertension is the main cause of ICH in patients under 70 years of age. High blood pressure causes vascular remodeling at the cellular level, leading to lipohyalinosis and true arterial dissection (Charcot-Bouchard aneurysm), which rupture and promote extravasation of high-pressure blood into the brain parenchyma. Bleeding against the background of hypertension occurs in deep structures of the brain, which are supplied with blood by small vessels, including the thalamus, pons, and cerebellum [4].

The question of whether and when antiplatelet therapy should be resumed after ICH, especially in patients at high risk of developing ischemic stroke, remains a subject of much debate. The RESTART randomized trial investigated the safety of resuming antiplatelet therapy after a stroke and found that the risk of recurrent stroke was probably too small to outweigh the benefits of antiplatelet therapy in patients requiring it for secondary stroke prevention [7].

Patients with atrial fibrillation who require anticoagulation in the setting of ICH are controversial, and the decision to resume anticoagulation is the subject of active research [8, 10].

One of the studies on the use of anticoagulants after ICH [9] has found that individuals who had lobar ICH with atrial fibrillation should not be offered long-term anticoagulation therapy. However, patients with non-lobar ICH and a particularly high risk of thromboembolic stroke or a low risk of recurrent ICH may undergo long-term anticoagulation.

In contrast to this study, several population-based and cohort studies have shown a reduced risk of thromboembolic events and lower mortality in patients who continued oral anticoagulants after ICH, with only one study showing a high risk of recurrent ICH [4].

Two recent meta-analyses have found a lower risk of thromboembolic events, including ischemic stroke, and no increased risk of ICH in patients taking anticoagulants [10].

These results emphasize the need for re-initiation of anticoagulants after ICH.

Conclusions

We believe that it is necessary to perform a thorough neurological examination and assessment of cognitive functions in all patients with AF, as well as consider neuroimaging prior to the prescription of anticoagulant therapy.

We recommend considering the administration of oral anticoagulants in patients with a low risk of recurrence and a high risk of thromboembolic complications after ICH.

References

1. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017 Feb 3;120(3):472-495. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
2. Kelley RE, Kelley BP. Heart-Brain Relationship in Stroke. *Biomedicines.* 2021 Dec 4;9(12):1835. doi: 10.3390/biomedicines9121835.
3. Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, Srinath A, Romanos S, et al. Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circ Res.* 2022 Apr 15;130(8):1204-1229. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319949.
4. Gue YX, Lip GYH. Hypertension and atrial fibrillation: Closing a virtuous circle. *PLoS Med.* 2021 Jun 1;18(6):e1003598. doi: 10.1371/journal.pmed.1003598.
5. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024 Jan 2;149(1): e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.
6. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-272. doi: 10.1378/chest.09-1584.
7. Al-Shahi Salman R, Murray GD, Dennis MS, Newby DE, Sandercock PAG, et al. The REstart or STop Anti-thrombotics Randomised Trial (RESTART) after stroke due to intracerebral haemorrhage: statistical analysis plan for a randomised controlled trial. *Trials.* 2019 Mar 25;20(1):183. doi: 10.1186/s13063-019-3270-2.
8. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke.* 2003 Jul;34(7):1710-6. doi: 10.1161/01.STR.0000078311.18928.16.
9. Murthy SB, Gupta A, Merkle AE, Navi BB, Mandava P, et al. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2017;48:1594-1600. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016327.
10. Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, Kamel H, Kourkoulis C, et al. Oral anticoagulation and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2017;82:755-765 doi: 10.1002/ana.25079.

Received 06.04.2024

Revised 16.04.2024

Accepted 25.04.2024 ■

Information about authors

Hanna P. SamoiloVA, PhD in Medicine, Assistant, Department of Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: hp.samoilova@knmu.edu.ua; phone: +380 (66) 382-18-53; <https://orcid.org/0000-0003-3119-5480>

Olena V. Markovska, PhD in Medicine, Associate Professor, Acting Head of the Department of Sports, Physical and Rehabilitative Medicine, Physical Therapy, Ergotherapy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ov.markovska@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8759-4272>

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>

Mykhailo S. Myroshnychenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathological Physiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ms.myroshnychenko@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6920-8374>

Viktoria O. Bibichenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Pathological Physiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vo.bibichenko@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9141-0579>

Hanna O. Sakal, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Pathological Physiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ho.sakal@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1648-0585>

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. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or non-for-profit sectors.

Ethical declaration. This study was conducted in accordance with the ethical standards set forth in the Declaration of Helsinki and with adherence to ethical principles.

Informed consent. We obtained written and oral informed consent of the patient for this case.

Data availability statement. This report presents the clinical details and management of the clinical episode; data sharing is not applicable.

Authors' contribution. H.P. Samoiloва — concept and design of the study, acquisition, analysis and interpretation of data, drafting the article, final approval; O.V. Markovska — concept and design of the study, acquisition, analysis and interpretation of data, critical revising, final approval; O.L. Tovazhnyanska — concept and design of the study, acquisition, analysis and interpretation of data, critical revising, final approval; M.S. Myroshnychenko — concept and design of the study, analysis and interpretation of data, drafting the article, critical revising, final approval; V.O. Bibichenko — concept and design of the study, analysis and interpretation of data, final approval; H.O. Sakal — concept and design of the study, analysis and interpretation of data, drafting the article, final approval.

Самойлова Г.П., Марковська О.В., Товажнянська О.Л., Мирошніченко М.С., Бібиченко В.О., Сакал Г.О.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Звіт про випадок геморагічного інсульту на тлі фібриляції передсердь у поєднанні з гіпертонічною хворобою

Резюме. *Актуальність.* Інсульт є гетерогенним синдромом, і визначення факторів ризику та лікування залежить від його патогенезу. Відомо, що захворювання серцево-судинної системи є факторами ризику розвитку гострих порушень мозкового кровообігу. Згідно з останніми дослідженнями, третина всіх ішемічних інсультів є кардіоемболічними. Фібриляція передсердь та гіпертензія часто співіснують, підвищуючи ризик тромбоемболічних ускладнень і серцевої недостатності. Основною ж патоетіологією геморагічного інсульту у вигляді внутрішньомозкових крововиливів є хронічна гіпертензія та церебральна амілоїдна ангіопатія. Виникнення геморагічного інсульту на фоні фібриляції передсердь у поєднанні з артеріальною гіпертензією є досить рідкісним явищем і створює проблему у виборі стратегії лікування. *Метою* дослідження було визначення оптимальної тактики лікування складного випадку геморагічного інсульту на тлі фібриляції передсердь у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Матеріали та методи.* Ми представляємо клінічний випадок геморагічного інсульту, що розвинувся у 84-річної жінки на тлі фібриляції передсердь у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Основним питанням, яке постало перед кардіоневрологічною командою, було призначення пероральних антикоагулянтів. З одного боку, пацієнт-

ка мала показання до їхнього призначення згідно з чинними клінічними настановами (оцінка за шкалою CHA₂DS₂-VASc 6 балів), з іншого боку, наявність геморагічного інсульту є протипоказанням. *Результати.* Цей випадок демонструє вирішення складного питання щодо вибору тактики лікування геморагічного інсульту й профілактики вторинних ускладнень фібриляції передсердь у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Після проведення медикаментозної кардіоверсії з огляду на клінічні рекомендації щодо лікування геморагічного інсульту, а також позитивну динаміку неврологічного статусу пацієнтці було призначено апіксабан у дозі 2,5 мг 2 рази на добу під контролем коагулограми з 7-го дня від початку захворювання. *Висновки.* Ми вважаємо, що необхідно ретельно проводити неврологічний огляд та оцінку когнітивних функцій в усіх пацієнтів із фібриляцією передсердь, а також розглядати виконання нейровізуалізації до призначення антикоагулянтної терапії. Ми рекомендуємо розглянути призначення пероральних антикоагулянтів пацієнтам після внутрішньомозкового крововиливу, які мають низький ризик його рецидиву й високий ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив; аритмія; гіпертонічна хвороба; діагностика; лікування

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

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

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОПІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55