

# КОМОРБІДНІСТЬ ДЕПРЕСІЇ І КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ: ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ

Депресія — це психічний розлад, який спостерігається протягом тривалого часу і характеризується депресивною тріадою: пригніченим настроєм, негативною оцінкою себе і/або ситуації, психомоторною загальмованістю. Депресія належить до числа найпоширеніших психічних порушень. Згідно з масштабним епідеміологічним дослідженням, проведеним ВООЗ, розлади депресивного спектра зустрічаються в кожного п'ятого (21 %) хворого. При цьому поширеність подібних порушень у старших вікових групах майже в 2 рази перевищує відповідний показник в осіб молодого і середнього віку.

## ДЕПРЕСІЯ ПОХИЛОГО ВІКУ ТА ЇЇ КОМОРБІДНІСТЬ ІЗ ЦВЗ І НЗ

За даними різних дослідників, поширеність депресії серед неврологічних хворих похилого віку дуже різниться: постінсультна депресія — 20–50 %; судинна деменція — 30–71 %; хвороба Паркінсона — 50 %; хвороба Альцгеймера — 30 %.

Постінсультна депресія є досить частим ускладненням гострих порушень мозкового кровообігу. Багато епідеміологічних досліджень узгоджуються в тому, що ризик розвитку депресії протягом року після перенесеного ішемічного інсульту становить близько 30–40 %.

Клінічні особливості постінсультної депресії включають психомоторну загальмованість, ангедонію, труднощі концентрації уваги, катастрофічні реакції, надмірну емоційність, виражені добові коливання настрою, астенію, порушення сну й апетиту.

Депресія при хворобі Паркінсона. Депресія вважається характерним клінічним проявом хвороби Паркінсона. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність депресії при ХП становить 40–60 %, що вірогідно вище, ніж при інших хронічних інвалідизуючих захворюваннях.

Депресія при хворобі Альцгеймера. Депресія нерідко супроводжує початкові стадії хвороби Альцгеймера, коли когнітивні порушення мають помірну вираженість або досягають ступеня легкої деменції. Поширеність депресії в цієї категорії пацієнтів становить 20–40 %. При цьому, як правило, значно виражена тривога: пацієнти схвильовані, неспокоїні, напружені, метушливі, активно скаржаться на зниження пам'яті та інші симптоми.

## ТЕРАПІЯ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У НЕВРОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ЛІТЬОГО ВІКУ

Необхідно проводити терапію основного неврологічного захворювання. При судинній депресії призначаються вазоактивні засоби, ліпотропні препарати й дезагреганти, при паркінсонізмі — препарати L-дофи, агоністи дофамінових рецепторів. При легких когнітивних розладах і деменції використовують інгібітори холінестерази й антиглутаматергічні препарати. Наприклад, лікування судинної депресії антидепресантами в поєднанні з вазоактивними й ноотропними засобами призводить до більш помітного зниження рівня депресії, ніж терапія антидепресантами спільно з плацебо.

## Терапія антидепресантами

На сьогодні препаратами першого вибору є антидепресанти з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (C13C), переваги яких полягають: у широкому спектрі клінічної ефективності; вузькому спектрі побічних дій; меншій токсичності й більшій безпеці; добрій переносимості; можливості застосування в амбулаторній практиці, у геронтологічних хворих, при соматичній і неврологічній обтяженості; відсутності поведінкових токсичностей; мінімальних лікарських взаємодій. Ця група складається з 6 препаратів: флувоксаміну, флуоксетину, пароксетину, сертраліну, циталопраму, есциталопраму.

## Нейротрофічна терапія

Показано, що деструктивні процеси, що відзначаються в осіб з афективними розладами, є частково оборотними на тлі терапії нейротрофічними препаратами. Одним з таких препаратів є Церебралізин®, який складається з нейропептидів малої молекулярної маси і вільних амінокислот. Проведені дослідження показали, що Церебралізин® подібна до дії НТФ, які в природних умовах присутні в нервовій тканині. Пептиди, що входять до складу препарату, добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр у фармакологічно ефективних кількостях, а їх дія зазвичай більш виражена, ніж дія природних нейротрофічних факторів.

За рахунок мультимодальної дії Церебралізин® перешкоджає процесу нейродегенерації (сприяє нейрогенезу і нейропластичності) та активує синтез нейромедіаторів, унаслідок чого відбувається природне відновлення нервової тканини. Церебралізин® може потенціювати ефекти інших препаратів, зокрема антидепресантів.

Результати китайського багаточетного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного S. Xiao et al., підтвердили ефективність застосування препарату Церебралізин® у пацієнтів з когнітивними порушеннями на тлі хронічної ішемії головного мозку. У дослідженні брали участь 148 пацієнтів віком від 55 до 85 років. Церебралізин® застосовували інфузійно по 30 мл 1 раз/день 5 днів (з понеділка по п'ятницю) протягом 4 тижнів. Результати оцінювали за допомогою MMSE, шкали загального клінічного враження (CGI), шкали депресії Гамільтона (HDRS), шкали активності повсякденного життя. Результати дослідження продемонстрували, що в пацієнтів, які отримували Церебралізин®, спостерігалася статистично значуще поліпшення за всіма оціночними шкалами.

D.F. Muresanu et al. було проведено тримісячне дослідження впливу Церебралізину® на когнітивні функції пацієнтів з легкою та помірно-тяжкою судинною деменцією. Пацієнти отримували Церебралізин® (10 або 30 мл) або плацебо (фізіологічний розчин) 5 днів на тиждень протягом 4 тижнів. Нейропсихологічна оцінка (ADAS-cog+) пацієнтів основної групи, які отримували Церебралізин®, показала поліпшення за

шкалою ADAS-cog+ на відміну від показників в групі плацебо. При цьому позитивний вплив Церебралізину® на когнітивні функції в пацієнтів із судинною деменцією зберігався протягом як мінімум 12 тижнів після припинення лікування.

В іншому дослідженні виявлено, що у хворих на ендогенну депресію терапевтичний ефект одночасного застосування антидепресантів із Церебралізином® набагато перевищує такий у пацієнтів, що отримували тільки антидепресанти. Порівняно з контрольною групою при призначенні антидепресантів із Церебралізином® відзначалося більш швидке настання і більший ступінь вираженості терапевтичного ефекту під час курсового лікування. Також спостерігалася краща переносимість терапії, у 2 рази менша частота побічних явищ у кожного хворого. Це пояснюється нейтралізуючим впливом Церебралізину® на психічні й соматовегетативні побічні ефекти антидепресантів.

У дослідженні Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України (проф. Н.А. Марута і співавт.) вивчалась ефективність застосування Церебралізину® в комплексному лікуванні депресивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії, зумовлену атеросклерозом. Було проведено комплексне обстеження 84 пацієнтів з оцінкою соматичного, неврологічного, психоемоційного стану і когнітивного функціонування до і після курсу лікування. Нейропсихологічне обстеження включало: оцінку депресивного стану за оціночною шкалою Гамільтона; оцінку функціонування різних когнітивних сфер за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA); діагностику параметрів працездатності за тестом Ландольта; дослідження якості життя за допомогою опитувальника Європейської групи якості життя (EuroQoL EQ-5D).

Результати дослідження показали високу ефективність застосування Церебралізину® в терапії хворих на депресивні розлади судинного генезу за рахунок редукції когнітивного компонента депресивних порушень, підвищення якості життя і рівня функціонування хворих, їхньої активності та працездатності, що визначає можливість і перспективність його застосування в цієї категорії пацієнтів.

У плацебо-контрольованому дослідженні Ruther et al., у якому взяли участь 120 пацієнтів з ХА з легкою або помірно вираженою деменцією, було показано, що призначення 30 мл Церебралізину® значно поліпшувало клінічну симптоматику, когнітивні можливості й активність у повсякденному житті порівняно з аналогічною групою хворих, які отримували плацебо [60]. Позитивні результати були отримані для 63 % хворих, які використовували Церебралізин®. Через 6 місяців після закінчення клінічного випробування збереження цих результатів відзначалося у 32,4 %.

На базі 9 дослідницьких центрів Німеччини та Австрії було проведено семимісячне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване паралельне дослідження з включенням 149 пацієнтів віком 50–85 років. Пацієнти були розподілені на дві групи: з терапією Церебралізином® 30 мл (n = 76) та із застосуванням плацебо (n = 73). Усі пацієнти мали діагностовану хворобу Альцгеймера відповідно до критеріїв NINCDS-ADRDA і від 14 до 24 балів за шкалою MMSE. Пацієнти отримували інфузії Церебралізину® 30 мл або плацебо протягом 4 тижнів. Як первинні показники ефективності брали оцінку за шкалою оцінки хвороби Альцгеймера — когнітивний домен (ADAS-cog) і оцінку за шкалою CGI. Показники вторинного результату включали когнітивний синдромний тест (SKT), шкалу оцінки депресії Монтомері — Асберга (MADR-s), підрозділ повсякденної активності Нюрнберзької вікової шкали (NAI) і поведінкові підрозділи шкал ADAS, ADAS-попсog.

Відносно шкали ADAS-cog значний терапевтичний ефект Церебралізину® спостерігався через 16 тижнів. Також спостерігалася поліпшення за шкалою депресії MADR-s. Отримані дані демонструють ефективність лікування Церебралізином® при помірній деменції Альцгеймера.

Panisset et al. у подвійному сліпому плацебо-контрольованому 28-тижневому дослідженні показали, що Церебралізин® у дозі 30 мл, що вводився протягом 20 днів, вірогідно (порівняно з плацебо) поліпшував когнітивний і функціональний статус пацієнтів з помірно та легкою ХА. Причому після курсу лікування даний ефект стабільно зберігався протягом трьох місяців.

## ВИСНОВКИ

- Існує коморбідність депресії і психоорганічних порушень судинного й нейродегенеративного генезу в пацієнтів похилого віку.
- Механізми реалізації негативного впливу на нейрогенез залежать від зниження вироблення мозкового нейротрофічного фактора, який є головним нейротрофічним пептидом в організмі, відповідальним за процеси нейропластичності, включно зі зростанням аксонів, збільшенням числа синапсів і виживанням клітин.
- Лікування пацієнтів з депресією та коморбідними станами включає терапію основного неврологічного захворювання, використання антидепресантів і нейротрофічну терапію Церебралізином®. За рахунок нейротрофічної дії Церебралізин® перешкоджає процесу нейродегенерації (сприяє нейрогенезу і нейропластичності) та активує синтез нейромедіаторів, унаслідок чого відбувається природне відновлення нервової тканини.
- Результати досліджень демонструють ефективність Церебралізину® в лікуванні пацієнтів похилого віку з депресією та судинними і нейродегенеративними захворюваннями, у тому числі з деменцією. Церебралізин® поліпшує когнітивний, функціональний статус, повсякденну активність. При призначенні антидепресантів з Церебралізином® відзначається більш швидке настання і більший ступінь вираженості терапевтичного ефекту і зменшення побічних ефектів.

Докладніше читайте на с. 45

**EVER PHARMA**

ДЕМЕНЦІЯ ЧМТ ІНСУЛЬТ

**ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.**  
Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт.  
Сьогодні він виграв свою першу партію.

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання<sup>5</sup>
- Втрічі краще відновлює моторну функцію<sup>6</sup>
- Втрічі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності<sup>7</sup>
- Покращує когнітивні функції<sup>8</sup> та зменшує депресію<sup>7</sup>
- Високий рівень безпеки<sup>9</sup>

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

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

**Австрійська якість.**  
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

**Церебралізин®**  
Воз'єднує нейрони.  
Надихає на життя.

1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018. [https://www.xn-gf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018\\_0EGSF\\_neurologisch.pdf](https://www.xn-gf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_0EGSF_neurologisch.pdf). 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Amputations nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <http://www.ebrs.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Bonstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 6. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 7. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CAR) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016; Jan; 47(1):151-159. 8. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 9. Thome J, et al. Drugs of Today 2012; 48(Supplement A): 63-69.

\*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебралізин® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС М06ВХ. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізину® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показання: органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера, ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). Протипоказання: підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. Побічні реакції. Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізин® відзначаються рідко (> 1/10000 < 1/10000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запалорочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. Фармакологічна властивість. Церебралізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейроморфологію і синапсичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, віку, маси та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжується доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для філіалів у галузі охорони здоров'я. Р.л. МОЗ України: № ІА/9989/01/01, дієсно від 18.03.2014. [www.cerebrolysin.com.ua](http://www.cerebrolysin.com.ua)





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

**МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ**  
**INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL**

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)



**Том 20, № 5, 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, № 5, 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, № 5, 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. 13,25.  
Тираж 7 000 прим. Зам. 2024-inj-147.

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, № 5, 2024**

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Subscription index:: 91338

*Specialized reviewed  
practical scientific journal*

*Specialized reviewed  
practical scientific journal*



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

**Managing Editor Kuprinenko N.V.**

**Correspondence addresses:**

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

**Advertising**

**and Drug Promotion Department:**

v\_iliyna@ukr.net

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

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

In Ukrainian and English

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 6,05.  
Circulation 7 000. Order 2024-inj-147.

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



## Комплексне лікування захворювань нервової системи функціонального та органічного походження

- підвищене психічне напруження
- дратівливість
- невротичні реакції
- стани після фізичного та психічного виснаження
- симптоми тривоги та рухового занепокоєння
- струс головного мозку, енцефалопатії різного походження
- психози, абстинентний синдром та алкогольний делірій
- затримка розумового та фізичного розвитку у дітей, неврози, депресії
- нейроциркуляторна дистонія, стан після інсульту, артеріосклероз
- дитячий церебральний параліч, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, розлади пам'яті, зокрема геріатричні зміни

Сумісний з іншими лікарськими засобами

Не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами



Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Церебрум композитум Н, розчин для ін'єкцій. Р.П. UA/7791/01/01 від 20.02.2018. Склад. Діючі речовини: Acidum phosphoricum D10 – 22 мг, Aconitum napellus D6 – 22 мг, Aesculus hippocastanum D4 – 22 мг, Ambra grisea D10 – 22 мг, Anamirta cocculus D4 – 22 мг, Arnica montana D28 – 22 мг, Bothriopsis lanceolatus D10 – 22 мг, Cerebrum suis D8 – 22 мг, Cinchona pubescens D4 – 22 мг, Conium maculatum D4 – 22 мг, Embryo totalis suis D10 – 22 мг, Gelsemium sempervirens D4 – 22 мг, Hepar suis D10 – 22 мг, Hyoscyamus niger D6 – 22 мг, Kalium bichromicum D8 – 22 мг, Kalium phosphoricum D6 – 22 мг, Magnesium phosphoricum D10 – 22 мг, Manganum phosphoricum D8 – 22 мг, Medorrhinum Nosode D13 – 22 мг, Placenta totalis suis D10 – 22 мг, Ruta graveolens D4 – 22 мг, Selenium D10 – 22 мг, Semecarpus anacardium D6 – 22 мг, Strychnos ignatii D8 – 22 мг, Sulfur D10 – 22 мг, Thuja occidentalis D6 – 22 мг. Побічні реакції. У поодиноких випадках можливі реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, гарячку, свербіж, зміни в місці введення.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмБХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 22.02.2024 р.

## Зміст

### Оригінальні дослідження

- Бадьїн І.Ю., Храмцов Д.М., Ворохта Ю.М.*  
Використання збагаченої тромбоцитами плазми в лікуванні хворих на хронічну дорсалгію ..... 6
- Галенова Т.І., Ракша Н.Г., Вовк Т.Б., Карбовський В.Л., Шоломон С.М., Мельник В.С., Томчук В.А., Савчук О.М.*  
Протеолітичний дисбаланс у плазмі пацієнтів із розсіяним склерозом після COVID-19..... 10
- Федушка Г.М.*  
Цианотичні вади серця у дітей: неврологічні аспекти проблеми..... 17
- Хаустова О.О., Мухаровська І.Р.*  
Комбінована терапія посттравматичного стресового розладу у військовослужбовців (на прикладі оланзапіну)..... 27
- Вороді М.В., Петрів Т.І., Нехлопочин О.С., Цимбалюк В.І.*  
Моделювання тракційної травми периферичного нерва в експерименті..... 39

### Практикуючому неврологу

- Чистик Т.*  
Коморбідність депресії і когнітивних порушень у пацієнтів похилого віку: оптимізація терапії ..... 45
- Боженко Н.Л., Негрич Т.І., Шоробура М.С., Малярська Н.В., Боженко М.І.*  
Спектр оптикомієліт-асоційованих розладів. Клінічний випадок ..... 53
- Чистик Т.*  
Хронічний стрес в умовах війни та репродуктивне здоров'я жінки: можливості нейрогормональної корекції при синдромі гіперандрогенії ..... 60
- Сіделковський О.Л., Гасюк Т.В., Чечотенко В.В., Рибалко О.Ю.*  
Клінічні маркери хвороби Шарко — Марі — Тута (власне спостереження) ..... 64
- Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації» ..... 69

### Огляд

- Циганій А.В., Фломін Ю.В., Защипась Ю.П., Гуляєва М.В., Яковенко В.О., Кавецька В.В., Соловійова Г.А.*  
Останні досягнення у діагностиці та лікуванні дисфагії при неврологічних захворюваннях..... 102

## Contents

### Original Researches

- I.Yu. Badyin, D.M. Khramtsov, Yu.M. Vorokhta*  
The use of platelet-rich plasma in the treatment of patients with chronic dorsalgia ..... 6
- T.I. Halenova, N.G. Raksha, T.B. Vovk, V.L. Karbovskyy, S.M. Sholomon, V.S. Melnyk, V.A. Tomchuk, O.M. Savchuk*  
Proteolytic imbalance in plasma of patients with multiple sclerosis following COVID-19..... 10
- H.M. Fedushka*  
Cyanotic heart defects in children: neurological aspects of the problem..... 17
- O.O. Khaustova, I.R. Mukharovska*  
Combined therapy of post-traumatic stress disorder in combatants (with olanzapine)..... 27
- M.V. Vorodi, T.I. Petriv, O.S. Nekhlopochyn, V.I. Tsybaliuk*  
Peripheral nerve traction injury modeling in an experiment ..... 39

### To Practicing Neurologist

- T. Chistyk*  
Comorbidity of depression and cognitive impairment in elderly patients: optimization of therapy ..... 45
- N.L. Bozhenko, T.I. Nehrych, M.S. Shorobura, N.V. Malyarska, M.I. Bozhenko*  
Neuromyelitis optica spectrum disorder. Clinical case ..... 53
- T. Chistyk*  
Chronic stress during the war and reproductive health of women: possibilities of neurohormonal correction in the hyperandrogenism syndrome ..... 60
- O.L. Sidelkovskyy, T.V. Hasiuk, V.V. Chechotenko, O.Yu. Rybalko*  
Clinical markers of Charcot-Marie-Tooth disease (own experience) ..... 64
- Unified clinical protocol of primary and specialized medical care "Acute stress reaction. Post-traumatic stress disorder. Maladjustment" ..... 69

### Review

- A.V. Tsyhanii, Yu.V. Flomin, Yu.P. Zashchypas, M.V. Guliyaeva, V.O. Yakovenko, V.V. Kavetska, H.A. Solovyova*  
Recent advances in the diagnosis and treatment of dysphagia in neurological diseases ..... 102



UDC 616.711.9-007.-0097:616.08.031.81

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.5.2024.1088>I.Yu. Badyin<sup>1</sup>, D.M. Khramtsov<sup>2</sup>, Yu.M. Vorokhta<sup>2</sup><sup>1</sup>State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine" of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine<sup>2</sup>Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

## The use of platelet-rich plasma in the treatment of patients with chronic dorsalgia

**Abstract. Background.** The purpose of the study is to assess the clinical effectiveness of using platelet-rich plasma for functional recovery in patients with chronic back pain. **Materials and methods.** The research was carried out in the clinical units of the Ukrainian Research Institute of Transport Medicine and Petro Mohyla Black Sea National University in 2020–2023. Sixty patients with chronic dorsalgia were examined. **Results.** During the entire course of treatment, patients who received local platelet-rich plasma therapy did not experience any adverse reactions or intolerance, did not require adjustment or change of treatment regimen. After 2 weeks of therapy, compared to the initial level, a significant decrease in the severity of the pain syndrome according to the visual analog scale was found, by  $2.1 \pm 0.2$  points in the main group and by  $1.5 \pm 0.3$  points in the control group ( $p < 0.05$ ). **Conclusions.** After the treatment, the functional capabilities of patients in the main group improved significantly — Neck Disability Index decreased from  $51.9 \pm 2.2$  % to  $34.5 \pm 1.3$  % in the main group and from  $53.3 \pm 2.4$  % to  $45.8 \pm 2.4$  % in the controls, and Oswestry Disability Index — from  $68.8 \pm 2.3$  % to  $49.6 \pm 1.8$  % and from  $66.7 \pm 2.6$  % to  $55.8 \pm 1.6$  % ( $p < 0.05$ ), respectively.

**Keywords:** chronic back pain; neck pain; platelet-rich plasma therapy; treatment; effectiveness

### Introduction

Vertebroneurological diseases are one of the most important medical and social problems in the world [11]. An increase in the frequency of back pain in economically developed countries is impressive. Damage to the peripheral nervous system caused by dystrophic-degenerative changes in the spine has become one of the most frequent causes of permanent disability; therefore, the medical and social significance of vertebral diseases is extremely high [4]. The monetary costs of treating back pain are three times higher than the costs of treating cancer patients, with 28 % of the population aged 20–69 suffering from recurrent back pain and 84 % experiencing a relatively long episode of back pain at least once in their lifetime [4, 13]. The prevalence of vertebroneurological pathology has a tendency to increase, especially with regard to cases of dorsalgia at a young age,

frequent complications of the process, and an increase in the number of days of incapacity for work due to the exacerbation of the disease [13].

Modern methods of treatment aimed at functional recovery in patients with spine pathology include both conservative and operative methods. More than 97 % of patients are currently treated conservatively and only about 3 % require surgical interventions [4, 11, 13]. The frequency of postoperative pain syndrome among operated patients is 25–30 %, and 7–8 % of them, unfortunately, require repeated surgery [3]. Among the conservative treatments for chronic dorsalgia, there are well-known methods that involve local administration of drugs, as well as non-drug efferent therapy, which affects the entire body as a whole [5, 7]. Recently, the administration of platelet-rich plasma (PRP), both paravertebrally and intradisally, has become popular [8, 9, 15].

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

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

Для кореспонденції: Бад'їн Іван Юрійович, кандидат медичних наук, лікар-фізіотерапевт-реабілітолог, науковий співробітник, ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України, вул. Канатна, 92, м. Одеса, 65039, Україна; e-mail: badyin2035@proton.me; тел.: +380 (48) 722-53-64

For correspondence: Ivan Badyin, PhD in Medicine, Physiotherapist, Rehabilitator, Research Fellow, State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine" of the Ministry of Health of Ukraine, Kanatna st., 92, Odesa, 65039, Ukraine; e-mail: badyin2035@proton.me; phone: +380 (48) 722-53-64

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

The purpose of the study is to assess the clinical effectiveness of platelet-rich plasma for functional recovery in patients with chronic back pain.

## Materials and methods

The research was carried out in the clinical units of the Ukrainian Research Institute of Transport Medicine and Petro Mohyla Black Sea National University in 2020–2023. Sixty patients with chronic dorsalgia were examined. The severity of the pain syndrome and functional changes were assessed in all cases [12]. All patients underwent a general neurological examination. Degenerative-dystrophic changes were visualized using magnetic resonance imaging (Siemens Magnetom Avanto 1.5T), computed tomography (Siemens Somatom, Germany). Two groups were formed: the main one ( $n = 30$ ), where treatment using PRP was applied, and the controls ( $n = 30$ ), where therapy included nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pregabalin, or gabapentin. Patients in both groups attended kinesiotherapy sessions throughout the follow-up period.

The average age of the controls was  $36.4 \pm 1.2$  years. There were 17 (56.7 %) women and 13 (43.3 %) men in the group. The average age of patients in the main group was  $37.2 \pm 1.3$  years. They underwent repeated paravertebral injections of PRP with an interval of 7–10 days between procedures. In terms of gender composition, the main group was similar to the control group (16 women (53.3 %), 14 men (46.7 %),  $p > 0.05$ ).

A visual analog scale (VAS) was used to quantify pain [1]. Functional changes were assessed using the Neck Disability Index (NDI) (predominant cervical spine injury) and the Oswestry Disability Index (ODI) (predominant lumbosacral injury) [6, 10].

All studies were conducted in accordance with modern bioethical requirements [2]. Each patient signed an informed consent to participate in the study. All measures are taken to ensure patient anonymity. Statistical processing was carried out by methods of variance analysis using Statistica 14.0 software (TIBCO, USA) [14].

## Results

All patients had persistent pain lasting at least 90 days. Positive tension symptoms were noted in 57 (95.0 %) of cases. The range of active movements in the neck and lower back was reduced in all patients. Magnetic resonance imaging and computed tomography scans revealed a decrease in the size of the vertebral bodies, a decrease in the height of the intervertebral spaces, signs of spondyloarthritis, scoliosis, intervertebral hernias, and circular protrusions.

Predominant lesions of the cervical spine were detected in 23.3 % of patients of the main group and 20.0 % of

the controls, of the lumbar spine — in 26.7 % of patients in each group, combined lesions of the cervical and lumbar regions — in 50.0 and 53.3 % of cases, respectively.

The initial level of severity of the pain syndrome according to VAS in patients before admission was within the range of  $6.3 \pm 0.4$  points and  $6.1 \pm 0.8$  points in the main and control groups of patients ( $p > 0.05$ ).

Depending on the age, the duration of the chronic process, the level of immobilization, a decrease in the volume of active movements in the cervical and lumbar spine, the duration of treatment for each specific patient was individual. The average duration of treatment of individuals who received local injection of PRP until pain relief was 3 to 5 days, until the onset of stable remission — 9–11 days.

During the entire course of treatment, patients who received local PRP therapy did not experience any adverse reactions or intolerance, did not require an adjustment or a change in treatment regimen. After 2 weeks of therapy, compared to the initial level, a significant decrease in the severity of the pain syndrome according to the VAS scale was found: by  $2.1 \pm 0.2$  points in the main group and by  $1.5 \pm 0.3$  points in the controls ( $p < 0.05$ ).

Positive dynamics on the NDI and ODI was observed in both clinical groups, however, changes in the recovery of function were more pronounced in patients who underwent PRP therapy (Table 1). Thus, the initial level of NDI in the main group was  $51.9 \pm 2.2$  %, in the control group —  $53.3 \pm 2.4$  %. For ODI, these figures were  $68.8 \pm 2.3$  % and  $66.7 \pm 2.6$  %, respectively ( $p > 0.05$ ).

After the treatment, the functional capabilities of patients in the main group improved significantly — NDI decreased to  $34.5 \pm 1.3$  % in the main group and to  $45.8 \pm 2.4$  % in the controls, and ODI — to  $49.6 \pm 1.8$  % and  $55.8 \pm 1.6$  % ( $p < 0.05$ ), respectively.

## Discussion

The use of PRP in degenerative-dystrophic changes of the spine has become more widespread in recent years. With chronic dorsalgia, there is an active inflammatory process in the intervertebral disc. At the same time, the involvement of chondrocytes in the nucleus pulposus and fibroblasts in the fibrous ring leads to pronounced degeneration of the disc. The possibility of slowing down degeneration and reducing the altering effects of chronic inflammation due to the use of orthobiological drugs, which includes PRP, is being discussed [8, 9, 15]. However, the introduction of platelet-rich plasma directly into the disc requires ultrasound or X-ray guidance and is technically difficult. In our study, paravertebral injection was used, which showed a sufficient effectiveness to eliminate the manifestations of dorsalgia.

**Table 1. Dynamics according to the NDI and ODI, %**

Indices	Main group (n = 30)		Control group (n = 30)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NDI	$51.9 \pm 2.2$	$34.5 \pm 1.3$	$53.3 \pm 2.4$	$45.8 \pm 2.4$
ODI	$68.8 \pm 2.3$	$49.6 \pm 1.8$	$66.7 \pm 2.6$	$55.8 \pm 1.6$



A recently published systematic literature review analyzed more than 40 publications on the use of PRP for the treatment of chronic low back pain [9]. The introduction of PRP directly into the intervertebral disc, into the joints, and epidurally is considered. PRP therapy has demonstrated better clinical results compared to corticosteroids, ozone therapy, antibiotics, and local anesthetics [8, 9].

The debate regarding the optimal concentration of platelets and other formed elements of the blood in a concentrated plasma centrifuge remains relevant. In our opinion, the use of ultraconcentrated PRP rich in leukocytes has no advantages over traditional methods of PRP therapy [9, 13].

Technically simple paravertebral injection of PRP allows to reduce back muscle atrophy, which often occurs against the background of chronic degenerative changes of the spine. This improves the stabilization of the vertebral-motor segments and has a significant preventive effect.

## Conclusions

1. During the entire course of treatment, patients who received local PRP therapy did not experience any adverse reactions or intolerance, did not require adjustment or a change in treatment regimen.

2. After 2 weeks of therapy, compared to the initial level, a significant decrease in the severity of the pain syndrome according to VAS was found: by  $2.1 \pm 0.2$  points in the main group and by  $1.5 \pm 0.3$  points in the controls ( $p < 0.05$ ).

3. After the treatment, the functional capabilities of patients in the main group improved significantly — NDI decreased from  $51.9 \pm 2.2$  % to  $34.5 \pm 1.3$  % in the main group and from  $53.3 \pm 2.4$  % to  $45.8 \pm 2.4$  % in the control group, and ODI — from  $68.8 \pm 2.3$  % to  $49.6 \pm 1.8$  % and from  $66.7 \pm 2.6$  % to  $55.8 \pm 1.6$  % ( $p < 0.05$ ), respectively.

## References

- Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, Boers M, Tugwell P, Terwee CB. Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review. *J Pain*. 2019 Mar;20(3):245-263. doi: 10.1016/j.jpain.2018.07.009.
- Dal-Ré R. Waivers of informed consent in research with competent participants and the Declaration of Helsinki. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023 Apr;79(4):575-578. doi: 10.1007/s00228-023-03472-w.
- Daniell JR, Osti OL. Failed Back Surgery Syndrome: A Review Article. *Asian Spine J*. 2018 Apr;12(2):372-379. doi: 10.4184/asj.2018.12.2.372.
- Fatoye F, Gebrye T, Mbada CE, Useh U. Clinical and economic burden of low back pain in low- and middle-income countries: a sys-

tematic review. *BMJ Open*. 2023 Apr 25;13(4):e064119. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064119.

5. Gilmore CA, Desai MJ, Hopkins TJ, Li S, DePalma MJ, et al. Treatment of chronic axial back pain with 60-day percutaneous medial branch PNS: Primary end point results from a prospective, multicenter study. *Pain Pract*. 2021 Nov;21(8):877-889. doi: 10.1111/papr.13055.

6. Hartman TJ, Nie JW, MacGregor KR, Oyetayo OO, Zheng E, Singh K. Neck Disability Index as a Prognostic Factor for Outcomes Following Cervical Disc Replacement. *Clin Spine Surg*. 2023 Oct 1;36(8):310-316. doi: 10.1097/BSD.0000000000001459.

7. Hodges PW, Barbe MF, Loggia ML, Nijs J, Stone LS. Diverse Role of Biological Plasticity in Low Back Pain and Its Impact on Sensorimotor Control of the Spine. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2019 Jun;49(6):389-401. doi: 10.2519/jospt.2019.8716.

8. Kawabata S, Akeda K, Yamada J, Takegami N, Fujiwara T, et al. Advances in Platelet-Rich Plasma Treatment for Spinal Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 21;24(8):7677. doi: 10.3390/ijms24087677.

9. Machado ES, Soares FP, Vianna de Abreu E, de Souza TADC, et al. Systematic Review of Platelet-Rich Plasma for Low Back Pain. *Biomedicine*. 2023 Aug 28;11(9):2404. doi: 10.3390/biomedicine11092404.

10. McNeely EL, Zhang B, Neuman BJ, Skolasky RL. Estimating measurement error of the Oswestry Disability Index with missing data. *Spine J*. 2022 Jun;22(6):975-982. doi: 10.1016/j.spinee.2022.01.013.

11. Melman A, Lord HJ, Coombs D, et al. Global prevalence of hospital admissions for low back pain: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open* 2023;13:e069517. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069517.

12. Nees TA, Riewe E, Waschke D, Schiltenswolf M, Neubauer E, Wang H. Multidisciplinary Pain Management of Chronic Back Pain: Helpful Treatments from the Patients' Perspective. *J Clin Med*. 2020 Jan 5;9(1):145. doi: 10.3390/jcm9010145.

13. Stamenkovic A, Clark BC, Pidcoe PE, et al. Distinguishing chronic low back pain in young adults with mild to moderate pain and disability using trunk compliance. *Sci Rep*. 2021;11:7592. doi: 10.1038/s41598-021-87138-6.

14. TIBCO Statistica® User's Guide. Available from: <https://docs.tibco.com/pub/stat/14.0.0/doc/html/UsersGuide/GUID-058F49FC-F4EF-4341-96FB-A785C2FA76E9-homepage.html>.

15. Urits I, Viswanath O, Galasso AC, Sottosani ER, Mahan KM, et al. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Low Back Pain: a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Jul 3;23(7):52. doi: 10.1007/s11916-019-0797-6.

Received 03.07.2024

Revised 14.07.2024

Accepted 23.07.2024 ■

### Information about authors

Ivan Badyin, PhD in Medicine, Physiotherapist, Rehabilitator, Research Fellow, State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine" of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine; e-mail: badyin2035@proton.me; phone: +380 (48) 722-53-64; <https://orcid.org/0000-0001-8321-2719>

Denys Khramtsov, PhD in Medicine, Neurologist, Associate Professor, Department of Therapeutic Disciplines, Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine; e-mail: krot05091976@gmail.com; phone: +380 (97) 270-12-12; <https://orcid.org/0000-0001-9254-5814>

Yurii Vorokhta, PhD in Medicine, Neurologist, Associate Professor, Department of Therapeutic Disciplines, Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine; e-mail: yuri.vorokhta@gmail.com; phone: +380 (97) 270-12-12; <https://orcid.org/0000-0002-8390-4261>

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

**Information about funding.** The work was performed in accordance with the research topic "Improvement of diagnostic and treatment systems, physical and mental rehabilitation of patients with the most common non-infectious diseases" (state registration number 0124U000908).

Бадьїн І.Ю.<sup>1</sup>, Храмцов Д.М.<sup>2</sup>, Ворохта Ю.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України, м. Одеса, Україна

<sup>2</sup>Медичний інститут, Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна

### Використання збагаченої тромбоцитами плазми в лікуванні хворих на хронічну дорсалгію

**Резюме. Актуальність.** Метою дослідження було оцінити клінічну ефективність використання збагаченої тромбоцитами плазми (PRP) щодо функціонального відновлення в пацієнтів із хронічним болем у спині. **Матеріали та методи.** Дослідження проводились у клінічних підрозділах Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту та Чорноморського національного університету імені Петра Могили в 2020–2023 роках. Обстежено 60 хворих на хронічну дорсалгію. **Результати.** Протягом усього курсу лікування в пацієнтів, які отримували місцеву PRP-терапію, не спостерігалось побічних реакцій та непереносимості, вони не потребували коригування або зміни схеми лікування. Через 2 тижні лікування по-

рівняно з початковим рівнем виявлено вірогідне зменшення вираженості больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою на  $2,1 \pm 0,2$  бала в основній групі й на  $1,5 \pm 0,3$  бала в контрольній ( $p < 0,05$ ). **Висновки.** Після проведеної терапії значно покращилися функціональні можливості пацієнтів основної групи: індекс обмеження життєдіяльності через біль у шії знизився з  $51,9 \pm 2,2$  % до  $34,5 \pm 1,3$  % в основній групі та з  $53,3 \pm 2,4$  до  $45,8 \pm 2,4$  % у контрольній, а індекс інвалідизації Освестрі — відповідно з  $68,8 \pm 2,3$  % до  $49,6 \pm 1,8$  % та з  $66,7 \pm 2,6$  % до  $55,8 \pm 1,6$  % ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** хронічний біль у спині; біль у шії; PRP-терапія; лікування; ефективність



UDC 616.832-004.21

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.5.2024.1089>T.I. Halenova<sup>1</sup>, N.G. Raksha<sup>1</sup>, T.B. Vovk<sup>1</sup>, V.L. Karbovskyy<sup>2</sup>, S.M. Sholomon<sup>3</sup>, V.S. Melnyk<sup>3</sup>,  
V.A. Tomchuk<sup>4</sup>, O.M. Savchuk<sup>1</sup><sup>1</sup>Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>LLC "Biopharma Plasma", Kyiv, Ukraine<sup>3</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>4</sup>National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Proteolytic imbalance in plasma of patients with multiple sclerosis following COVID-19

**Abstract. Background.** The present research was conducted with the following objectives: 1) to determine the plasma levels of five matrix metalloproteinases (MMPs), namely MMP-1, -2, -3, -8, -10, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1); 2) to analyze protease activity profiles in plasma using a zymographic method; and 3) to perform preliminary analysis on plasma peptide pool composition in patients with multiple sclerosis (MS) with and without COVID-19 history. **Materials and methods.** We examined 97 patients with MS: 41 had been diagnosed with COVID-19 in the past 4–6 months (MS + COVID group), and 56 did not suffer from SARS-CoV-2 infection previously (MS group). The plasma of healthy volunteers ( $n = 30$ ) with no evidence of disease was used as control. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure MMP and TIMP-1 concentrations. Plasma MMP activity was verified by gelatin-substrate zymography. Peptide pools were extracted from the plasma of MS patients and healthy subjects. Then size exclusion chromatography was used to identify separate fractions present in peptide pools. **Results.** We found that plasma concentration of MMP-2 was remarkably increased in the MS group compared with healthy controls, while in the MS + COVID patients, the levels of two other MMPs, MMP-1 and -10, were elevated. Zymography showed four dominant gelatinolytic bands of 92, 84, 72, and 62 kDa in MS plasma samples, whereas only traces of MMP were detected in healthy subjects. Most of MS plasma samples showed MMP-2 lytic activity, but only a few contained MMP-9. Finally, we determined the concentration of circulating peptides. The levels of plasma peptides were higher in patients from both the MS and MS + COVID group compared to control subjects. According to our results, the development of MS was accompanied by changes in both quantity and quality of peptide pool composition compared to healthy controls. **Conclusions.** Thus, an advanced understanding of the role of MMPs in MS pathogenesis following infection is important in developing optimized interventions to improve health and clinical outcomes during COVID-19.

**Keywords:** multiple sclerosis; COVID-19; SARS-CoV-2 infection; matrix metalloproteinases; zymography

### Introduction

Multiple sclerosis (MS) is the most prevalent autoinflammatory disease, which is characterized by chronic inflammation, microglia activation, demyelination in the white and gray matter, and diffuse neurodegeneration within the entire central nervous system (CNS) [1]. The primary pathological feature of MS is the formation of focal demyelinated lesions,

or "plaques", which are characterized by oligodendrocyte destruction, myelin loss, neuroaxonal injury, and glial scar development. The exact cause of MS remains unknown; however, a number of genetic and environmental factors appear to be involved in the disease etiology. Active tissue injury in MS is invariably associated with the breakdown of the blood-brain barrier (BBB) [2]. Recent data suggest

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

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

Для кореспонденції: Галенова Тетяна Іванівна, кандидат біологічних наук, старший дослідник, асистент, кафедра біохімії, ННЦ «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: galenovatanya@gmail.com

For correspondence: Tetiana Halenova, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Assistant, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska Street, 64/13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: galenovatanya@gmail.com

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

that BBB plays a major role in immune surveillance of the CNS. However, during MS progression, the BBB undergoes morphological and functional alterations. Previous studies have shown that the loss of BBB integrity is an essential stage in the initiation of an autoimmune attack against the CNS, which causes peripheral activation and migration of T lymphocytes and myeloid cells from the blood stream into the CNS parenchyma and cerebrospinal fluid, promoting glial and neuronal dysfunction [3, 4]. At very early MS stages, the BBB alterations may be triggered by the action of matrix metalloproteinases (MMPs), which may attack the basal lamina macromolecules [5]. Furthermore, MMPs can also increase the cleavage of the myelin basic protein and enhance the demyelination process.

The MMPs, or matrixins, are a large family of zinc-dependent endopeptidases that are involved in the degradation of extracellular matrix components. Currently, there are 23 known MMPs that are commonly classified based on their substrate preferences and the organization of structural domains into subfamilies, namely gelatinases, collagenases, stromelysins, matrilysins, membrane-type MMPs, and other MMPs. All MMPs need to be activated outside of cells since they are secreted as proenzymes [6]. Recent findings indicate that MMPs are involved in different physiological and pathological processes, including the immunopathogenesis of MS. Growing evidence implies that, at physiological conditions, the mature CNS contains non-detectable or low levels of most MMPs; the principal cells that express these enzymes are perivascular and parenchymal microglia. However, research on MS patients' serum, cerebrospinal fluid, and brain tissue has revealed elevated MMP-1, -2, -3, -7, -9, -12, and -14 activity [7]. Under neuroinflammation, MMPs could be expressed in the CNS by numerous cell types; for example, vascular endothelial cells can release MMP-3 and -9, astrocytes express MMP-1, -2, -3, and -9, whereas the microglia secretes MMP-7, -9, -12, and -19; accumulated inflammatory cells and neurons may also release some types of MMPs [8].

The growing data on the role of MMPs in the pathogenesis of MS revealed they can not only attack the basal lamina macromolecules disrupting the BBB integrity but also may be involved in the fragmentation of myelin basic protein and myelin-associated glycoprotein, causing the myelin injury [9]. Moreover, myelin sheath protein-derived peptides can function as immunomodulating agents, stimulating autoimmune reactions and causing MS deterioration [10]. In addition to disruption of the myelin sheath and axons, excessive MMP-mediated proteolytic activity may be the cause of vascular remodeling, activation of microglia and astrocytes, and gliosis [11]. MMPs are known to be involved in the processing of some proinflammatory cytokines implicated in the pathogenesis of MS. Limited data also suggests that MMPs may facilitate the transmigration of monocytes through the BBB into the CNS [12].

Taking into consideration the important role of MMPs in the pathogenesis of MS, we have hypothesized that concomitant pathologies whose development is accompanied by the proteolytic imbalance and/or the activation of MMPs can be a trigger for neuroinflammation and potentially wor-

sen MS symptoms. Since MMPs are believed to play a significant role in pathogenesis of viral infections, we assumed that there may be a relationship between severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection and MS progression.

Recent clinical data have indicated that MMPs possibly induce an inflammatory cascade, can generate tissue damage, and aggravate the complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 [13]. It has been shown that MMP levels were significantly elevated in the blood circulation of COVID-19 patients compared to healthy subjects and gradually increased with the disease stage [13, 14].

**The purpose** was to investigate plasma levels of MMPs in MS patients with and without COVID-19 history. Extensive knowledge of MMPs could provide novel perspectives on the pathogenesis, and treatment of MS. Furthermore, this new information may lead to new findings regarding the impact of SARS-CoV-2 infection on the deterioration of MS symptoms. Additionally, the concentration of circulating peptides as well as their separate fractions were also estimated in the plasma of MS patients who previously suffered or did not from COVID-19.

## Materials and methods

A total of 97 MS patients seen at the University Clinic of the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine) from January 2021 to August 2022: 41 individuals diagnosed with COVID-19 in the past 4–6 months (MS + COVID group) and 56 who did not suffer from COVID-19 previously (MS group). A diagnosis of MS was confirmed if individuals had evidence of CNS damage that was disseminating in space and time according to the 2017 McDonald criteria [15]. All MS patients with advanced renal failure, chronic lung disease, liver cirrhosis, or an active malignancy (metastatic or nonmetastatic) were excluded. At the time of blood sampling, all participants did not have any symptoms of infection and were SARS-CoV-2 negative by nasopharyngeal swab [16]. The healthy control (HC) group included 30 subjects.

All participants were informed about the clinical research protocol and gave written informed consent. The research was carried out in compliance with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki and fully met the moral and ethical requirements of the current provisions of the Ministry of Health of Ukraine. Ethical approval was obtained from both institutional ethical committees.

Blood was collected on sterile tubes containing an anti-coagulant — 3.8% (w/v) trisodium citrate, then centrifuged at +4 °C and 1300 g for 25 min. The upper part (~ 70 %) of the received plasma was collected, aliquoted, and frozen at -70 °C before being used.

The levels of MMPs, namely MMP-1, -2, -3, -8, and -10, as well as their inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, or TIMP-1) were measured in plasma by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to the standard protocol [17]. The 100-fold diluted plasma samples were incubated in 96-well plates (MaxiSorp; Nunc, Denmark) overnight at +4 °C. Primary antibodies (Santa Cruz



Biotechnology, USA) were used, as were secondary antibodies conjugated with horseradish peroxidase (Sigma-Aldrich, USA). Substrate solution (0.04% *o*-phenylenediamine and 3.5 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in 100 mM acetate buffer, pH 5) was used for detection. The reaction was stopped by the addition of 100 µL of a stop solution, and the absorbance was determined at 492 nm with an ELISA reader (BioTek Instruments, USA). All the values were recorded in duplicate. The concentrations of MMPs and TIMP-1 in the plasma of healthy volunteers were set at 100 %, and changes in their concentrations were given as percentages of controls.

Zymography was performed according to the method described by Ostapchenko et al. [18]. Separating gel (15% w/v) was polymerized in the presence of gelatin (1 mg/mL). Equal volume of plasma samples was applied onto the gel. After electrophoresis, the gels were incubated on a rotary shaker in 2.5% Triton X-100 for 30 min at room temperature. Then, to remove Triton X-100, the gels were washed with distilled water and incubated in 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) for 12 hours. The gels were stained with 2.5% Coomassie brilliant blue R-250 in 10% (v/v) ethanol, 10% (v/v) acetic acid, and 15% (v/v) isopropanol for 30 min and then destained. The digested bands were visualized as the non-stained regions on the zymograms. The obtained electropherograms were analyzed using the TotalLab 2.04 program.

The peptide pool was obtained from plasma, according to Kozyk M. et al. [19]. Cold 1.2 M HClO<sub>4</sub> was added to the plasms (1 : 1, v/v). The mixture was placed on ice for 15 min and centrifuged at 10,000 g for 20 min at +4 °C. The resultant supernatant was neutralized by 5 N KOH to pH 7.0 and kept on ice for 15 min, followed by centrifugation. The remaining protein in the resultant supernatant was precipitated with 4 volumes of cold 96% ethanol and kept at +4 °C for 30 min. Then, the sample was subjected to a centrifugation step again. The supernatant was gathered, and its optical density value was measured at 210 nm using the spectrophotometer (Smart Spec™ Plus, Bio-Rad, USA). Peptide concentration was calculated using a calibration curve prepared with CBZ-glycyl-glycine dipeptide (0.26 kDa) as a standard.

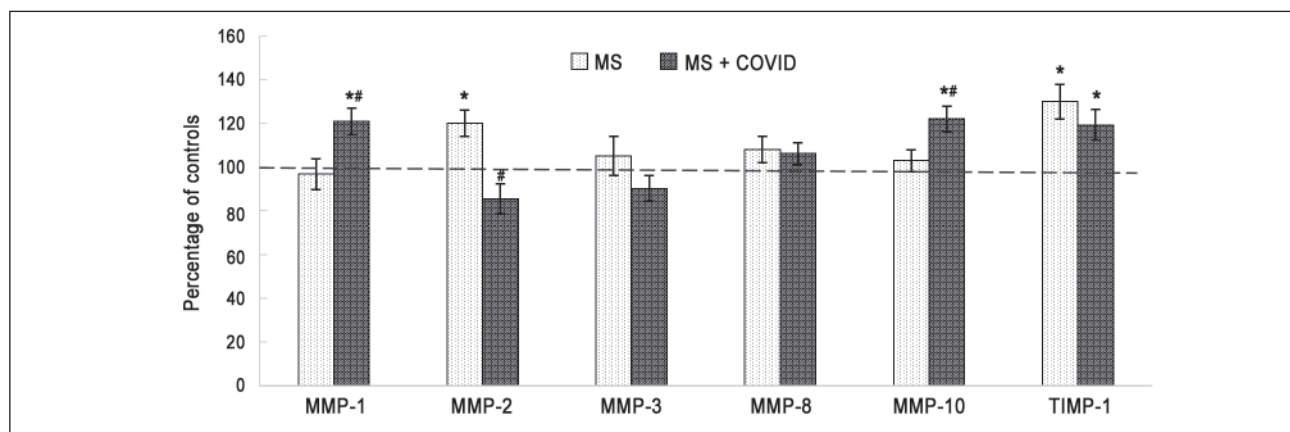
Peptide fractions separated from 1 mL of the blood plasma of all MS patients and healthy volunteers were lyophilized (LyoQuest, Spain) and kept at +4 °C. Before chromatographic analysis, dry peptide material was dissolved in 0.2 mL of tris-buffered saline, pH 7.4 (TBS). Peptide solutions from five individuals of the same experimental group were randomly gathered and used in further analysis.

Size-exclusion chromatography was performed on a Sephadex G-15 column, using a low-pressure chromatography system (Bio-Rad, USA). To determine the apparent molecular mass of the peptides eluted, the column was calibrated each time before use with a standard marker solution containing lysozyme (14.3 kDa), insulin (5.7 kDa), and vitamin B<sub>12</sub> (1.35 kDa). The pool of peptides gathered from five individuals was loaded onto the column in 1 mL of tris-buffered saline (the flow rate was 30 mL/hr), and the corresponding peak areas were calculated by means of OriginLab 9.1. The chromatographic procedure was repeated at least three times for each experimental group. Every time, we used freshly prepared peptide pool solution obtained by mixing five different peptide fractions isolated from individuals of the same experimental group.

Statistical analysis was performed with Statistica 12.0 Package (StatSoft Inc.). The arithmetic mean (M) and mean squared deviation (SD) indicators were calculated. After testing for normality (by Shapiro-Wilk), a one-way analysis of variance (ANOVA) was performed to compare the means among different groups. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Firstly, we compared plasma levels of MMP-1, -2, -3, -8, -10, and TIMP-1 between 30 HC, 56 MS patients, and 41 MS patients who have had a history of COVID-19 (Fig. 1). Plasma MMP-2 levels were significantly higher in MS patients than in healthy controls ( $p < 0.05$ ), while MMP-1, -3, -8, and -10 did not show significant differences between MS patients and HC. Furthermore, MS group had plasma TIMP-1 levels greater than that of healthy controls ( $p < 0.05$ ).



**Figure 1.** The plasma levels of MMPs and TIMP-1 in multiple sclerosis patients with or without confirmed COVID-19 history

**Notes:** MMP-1, -2, -3, -8, -10, and TIMP-1 contents were expressed as percentage of controls (100 %); statistical analysis was based on the one-way ANOVA; \* –  $p < 0.05$  significantly different from the control group; \*\* –  $p < 0.05$  significantly different from the MS group.

**Table 1. Proteolytic activity profiles in plasma of multiple sclerosis patients with or without confirmed COVID-19 history mapped by gelatin-substrate zymography**

Molecular weight range, kDa	HC (n = 30)	MS (n = 56)	MS + COVID (n = 41)
	Band, %		
110–115	8 ± 1	–	–
95–100	17 ± 2	–	–
90–95	18 ± 3	13 ± 2	12 ± 1
85–90	–	14 ± 3	18 ± 3
75–80	–	28 ± 2	24 ± 3
60–65	–	44 ± 3	42 ± 4
> 50	55 ± 4	–	–

On the other hand, plasma MMP-2 levels had a tendency to decrease in MS + COVID patients compared to the MS group ( $p < 0.05$ ), while MMP-1 and MMP-10 were significantly higher than in both other studied groups ( $p < 0.05$ ). Plasma TIMP-1 levels in MS + COVID patients were also slightly increased compared to those of healthy controls ( $p < 0.05$ ) but did not differ from those of MS patients.

In this work, zymography has been used to measure the changes in MMP activity and to clarify the state of proteolytic imbalance in MS patients. Gelatine is known to be a very valuable substrate to evaluate protease activity, including MMP, in various biological fluids and tissue extracts [20]. A comparison of the location of the gelatinolytic enzymes with molecular weight (MW) standards that had been running simultaneously on the same gel helped us identify the MW of active enzymes. The bands in the gel were quantified using the TotalLab 2.04 program. The integrated intensity of the band of interest was calculated by first outlining and measuring the band area in pixels. Comparing the integrated intensity of the bands, the changes in MMP activity in the plasma of MS patients were determined (Table 1).

According to the results obtained, the majority active fraction (more than 50 % of total activity) in healthy subjects was represented by enzymes with a MW less than 50 kDa. Three other detected fractions had a MW above 90 kDa (Table 1). MS pathogenesis was characterized by the accumulation of active enzymes ranging from 60 to 95 and the reduction of active fractions with a MW greater than 90 kDa. Interestingly, in case of MS patients, the active fraction with a MW of 20–25 kDa was absent on the zymograms. It should be noted that proteolytic activity profiles in plasma of MS patients with or without confirmed COVID-19 history were similar; there were no significant differences between the MWs of active enzymes and their contents.

The next step of our study was to evaluate plasma peptide concentrations in patients with MS and controls subjects. In MS and MS + COVID group, they were almost 6 and 4 times higher, respectively, compared to HC (Table 2). On the other hand, the difference between those values in both MS groups was not statistically significant.

**Table 2. The concentration of peptides in plasma of patients with MS and control subjects,  $\mu\text{g per 1 mL of plasma (mean} \pm \text{SD)}$** 

Groups	Peptide concentration
HC (n = 30)	2.3 ± 0.9
MS (n = 56)	13.5 ± 2.4*
MS + COVID (n = 41)	10.2 ± 1.8*

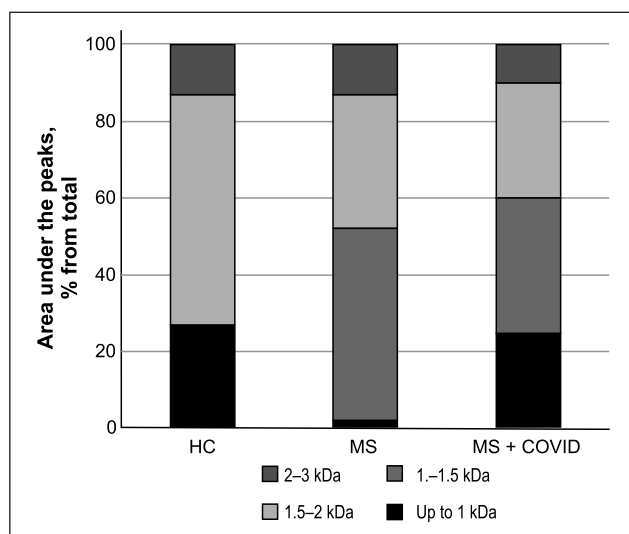
**Notes: values are expressed as mean  $\pm$  SD;  
\* –  $p < 0.05$  significantly different from HC.**

At the next step, peptide pools derived from plasma of healthy individuals and MS patients were subjected to further characterization. Size exclusion chromatography has been applied successfully to separate peptides of different size under native conditions. Zones of different size peptide releasing were monitored by means of UV sensor. Our findings revealed the presence of a number of peptides with different molecular weight up to 5 kDa in the tested pools. The difference between the results of peptide pool fractionation in MS patients and healthy donors was obvious. On the other hand, the trend of the peptide pool content was similar in both MS groups (Fig. 2).

## Discussion

COVID-19 caused by recently discovered SARS-CoV-2 is usually accompanied by a wide spectrum of clinical signs, ranging from asymptomatic or mild (most cases) to severe illness characterized by multi-organ dysfunction and respiratory failure (14 and 5 % of cases, respectively) [21]. Severe cerebrovascular events and neurovascular inflammation are also common among COVID-19 patients [22]. Currently, there is some evidence on the consequences of SARS-CoV-2 infection in neurodegenerative diseases such as MS [22, 23]. Moreover, recent studies suggest that SARS-CoV-2 may cause the initiation of the demyelination process in people who previously had no symptoms associated with any nervous disorders. The exact mechanisms by which the virus infection deteriorates MS symptoms are still not fully understood. However, it is presently known that SARS-CoV-2 infection triggers an inflammatory response, provoking autoimmunity, and evokes cytokine storm syndrome, which





**Figure 2. The distribution of individual fractions in the peptide pools derived from the plasma of multiple sclerosis patients with or without confirmed COVID-19 history and healthy controls**

together may lead to the neuroinflammation and neurodegeneration processes in MS [22, 23].

Dysregulation of the proteolytic balance is believed to be the common molecular pathomechanism associated with different disorders. Furthermore, recent studies have found the association between excess proteolytic activity and the progression of both COVID-19 and MS [9–14]. In this study, we investigated the role of proteolytic imbalance in MS pathogenesis following COVID-19 infection, focusing on MMP content and plasma protease activity.

First, we quantified the plasma levels of five MMPs (MMP-1, -2, -3, -8, and -10) and TIMP-1. Our results showed that MMP-2 was significantly higher in plasma samples of patients from the MS group than in control subjects. These findings are consistent with the data from other studies, where an increase in MMP-2 was noted [24]. In contrast, patients from the MS + COVID group had decreased plasma MMP-2 levels, while MMP-1 and MMP-10 were significantly elevated. Recent studies showed that the expression of MMPs varies among COVID-19 patients and correlates with the onset and progression of the disease. Thus, levels and enzymatic activity of MMP-1 were elevated in the peripheral blood of patients with COVID-19, especially in severe and critical subjects [25, 26]. Since overexpression of MMP-1 leads to the hyperactivation of MMP-1/PAR1 signaling, its high content in MS patients following COVID-19 may result in impaired vascular endothelial cell function and excessive recruitment and activation of inflammatory cells, which together may be the cause for the deterioration of MS symptoms. The increased level of MMP-10 in individuals with COVID-19 has also been mentioned previously [27]. Furthermore, since elevated MMP-10 content in the cerebrospinal fluid was shown to correlate with the degree of neurological dysfunction, it may

be considered a prognostic biomarker for neurodegeneration. Unfortunately, there is a lack of information to explain how MMP-10 may impair neurological function following COVID-19 infection.

To confirm proteolytic imbalance in MS patients, we used a simple technique called zymography, which is commonly applied to assess circulating protease activity. Gelatin was chosen as the protein substrate because it is easily hydrolyzed not only by gelatinases (MMP-2 and MMP-9) but also by other MMPs such as MMP-1, -8, and -13, etc. [28, 29]. The obtained results of gelatin-substrate zymography confirmed our previous findings on changes in plasma MMP in MS patients. Thus, the majority of MS plasma showed stronger intensity of gelatinolytic bands for both the active form of MMP-2, which has a MW of 62 kDa, and the pro-enzymatic form of MMP-2, which has a MW of 72 kDa, when compared with control plasma. Moreover, most MS plasma also displays two other lytic bands ranging between 85 and 95 kDa. They could be comparable to pro- and active MMP-9 forms of 92 and 84 kDa, respectively. On the other hand, control plasma displays two lytic bands of more than 100 kDa, absent in the majority of MS plasma assayed. These bands could represent the complex of MMP with its inhibitor; for example, the MMP-9/TIMP-1 complex has a MW of 116 kDa. Furthermore, we expected that the band of < 50 kDa detected in control plasma was degradation products of MMP-2 or MMP-9.

It is well known that the amount and repertoire of peptides in biological fluids and tissues strongly correlate with the intensity of proteolysis. Since our findings revealed dramatic changes in proteolytic balance in MS patients, it was interesting to carry out qualitative and quantitative plasma peptide analysis. We found that plasma peptide concentrations were remarkably increased in patients with MS compared to that of healthy volunteers. Moreover, the development of MS pathologies was accompanied by the changes in both quantity and quality composition of peptide pool compared to the results obtained for healthy subjects. In case of MS patients, regardless of a COVID-19 history, the presence of four fractions in peptide pool was detected. Two majority fractions were represented by fraction with molecular weight ranging from 1 to 2 kDa. In general, the peptide pool composition in MS group patients' plasma was the same as in MS + COVID-19 group with only one remarkable difference: peptides of < 1 kDa were present in trace amount, while in MS + COVID group — in amount equal to that of healthy subjects (24 %).

## Conclusions

Our findings revealed that SARS-CoV-2 infection can stimulate mechanisms that activate MMPs, which may be due to the loss of homeostasis of the immune system. The result of this activation involves negative impacts on inflammation, blood-brain barrier integrity, and fragmentation of myelin-associated proteins. The up-regulation of MMP activity may be associated with the pathophysiology of MS and disease severity. Thus, the activation of MMPs could be considered a potential prognostic biomarker in assessing the severity of MS following COVID-19. In this sense, to validate

our findings in future research, more effort should be made to study the role of MMPs in MS pathogenesis following infection disease, including COVID-19. This information is essential both to clarify the molecular pathways and specific mechanisms involved in the regulation of MMP activity during MS progression and to improve therapeutic strategies to mitigate the impacts of SARS-CoV-2 infection on the MS symptoms.

## References

1. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(3):a028936. doi: 10.1101/cshperspect.a028936.
2. Balasa R, Barcutean L, Mosora O, Manu D. Reviewing the significance of blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis pathology and treatment. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8370. doi: 10.3390/ijms22168370.
3. Angelini G, Bani A, Constantin G, Rossi B. The interplay between T helper cells and brain barriers in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci.* 2023 Feb 15;17:1101379. doi: 10.3389/fncel.2023.1101379.
4. Spencer JI, Bell JS, DeLuca GC. Vascular pathology in multiple sclerosis: Reframing pathogenesis around the blood-brain barrier. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:42-52. doi: 10.1136/jnnp-2017-316011.
5. Mirshafiey A, Asghari B, Ghalamfarsa G, Jadidi-Niaragh F, Azizi G. The significance of matrix metalloproteinases in the immunopathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014;14(1):e13-25. doi: 10.12816/0003332.
6. Laronha H, Caldeira J. Structure and function of human matrix metalloproteinases. *Cells.* 2020;9(5):1076. doi: 10.3390/cells9051076.
7. Boziki M, Grigoriadis N. An Update on the role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Med Chem.* 2018;14(2):155-169. doi: 10.2174/1573406413666170906122803.
8. Lindberg RLP, De Groot CJA, Montagne L, Freitag P, van der Valk P, et al. The expression profile of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in lesions and normal appearing white matter of multiple sclerosis. *Brain.* 2001;124(9):1743-1753. doi: 10.1093/brain/124.9.1743.
9. Shiryayev SA, Remacle AG, Savinov AY, Chernov AV, Cieplak P, et al. Inflammatory proprotein convertase-matrix metalloproteinase proteolytic pathway in antigen-presenting cells as a step to autoimmune multiple sclerosis. *J Biol Chem.* 2009;284(44):30615-26. doi: 10.1074/jbc.M109.041244.
10. Shiryayev SA, Savinov AY, Cieplak P, Ratnikov BI, Motamedchaboki K, et al. Matrix metalloproteinase proteolysis of the myelin basic protein isoforms is a source of immunogenic peptides in autoimmune multiple sclerosis. *PLoS One.* 2009;4(3):e4952. doi: 10.1371/journal.pone.0004952.
11. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739.
12. Bar-Or A, Nuttall RK, Duddy M, Alter A, Kim HJ, et al. Analyses of all matrix metalloproteinase members in leukocytes emphasize monocytes as major inflammatory mediators in multiple sclerosis. *Brain.* 2003;126(Pt 12):2738-2749. doi: 10.1093/brain/awg285.
13. Salomão R, Assis V, de Sousa Neto IV, Petriz B, Babault N, et al. Involvement of Matrix Metalloproteinases in COVID-19: Molecular Targets, Mechanisms, and Insights for Therapeutic Interventions. *Biology (Basel).* 2023 Jun 10;12(6):843. doi: 10.3390/biology12060843.
14. Gelzo M, Cacciapuoti S, Pinchera B, De Rosa A, Cernera G, et al. Matrix metalloproteinases (MMP) 3 and 9 as biomarkers of severity in COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):1212. doi: 10.1038/s41598-021-04677-8.
15. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
16. Halenova TI, Raksha NG, Vovk TB, Karbovskyy VL, Sholomon SM, et al. Characteristics of fibrin/fibrinogen degradation products in multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *International Neurological Journal (Ukraine).* 2024;20(2):104-109. doi: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1060.
17. Tuharov Y, Krenytska D, Halenova T, Kot L, Raksha N, et al. Plasma levels of MMPs and TIMP-1 in patients with osteoarthritis after recovery from COVID-19. *Reviews on Recent Clinical Trials.* 2023;18(2):123-128. doi: 10.2174/1574887118666230131141608.
18. Ostapchenko L, Savchuk O, Burlova-Vasileva N. Enzyme electrophoresis method in analysis of active components of haemostasis system. *Adv Biosci Biotechnol.* 2011;2:20-26.
19. Kozyk M, Strubchevska K, Marynenko T, Zlatska A, Halenova T, et al. Effect of peptides from plasma of patients with coronary artery disease on the vascular endothelial cells. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(2):238. doi: 10.3390/medicina59020238.
20. Ren Z, Chen J, Khalil RA. Zymography as a research tool in the study of matrix metalloproteinase inhibitors. *Methods Mol Biol.* 2017;1626:79-102. doi: 10.1007/978-1-4939-7111-4\_8.
21. Sharma R, Agarwal M, Gupta M, Somendra S, Saxena SK. Clinical Characteristics and Differential Clinical Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* 2020;30:55-70. doi: 10.1007/978-981-15-4814-7\_6.
22. Dziedzic A, Saluk-Bijak J, Miller E, Niemcewicz M, Bijak M. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on the Development of Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(4):1804. doi: 10.3390/ijms22041804.
23. MacDougall M, El-Hajj Sleiman J, Beauchemin P, Rangachari M. SARS-CoV-2 and Multiple Sclerosis: Potential for Disease Exacerbation. *Front Immunol.* 2022;13:871276. doi: 10.3389/fimmu.2022.871276.
24. Avolio C, Ruggieri M, Giuliani F, Liuzzi GM, Leante R, et al. Serum MMP-2 and MMP-9 are elevated in different multiple sclerosis subtypes. *J Neuroimmunol.* 2003 Mar;136(1-2):46-53. doi: 10.1016/s0165-5728(03)00006-7.
25. Safont B, Tarraso J, Rodriguez-Borja E, Fernández-Fabrellas E, Sancho-Chust JN, et al. Lung Function, Radiological Findings and Biomarkers of Fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 Patients Six Months After Hospital Discharge. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:142. doi: 10.1016/j.arbres.2021.08.014.
26. Syed F, Li W, Relich RF, Russell PM, Zhang S, et al. Excessive Matrix Metalloproteinase-1 and Hyperactivation of Endothelial Cells Occurred in COVID-19 Patients and Were Associated with the Severity of COVID-19. *J Infect Dis.* 2021;224:60-69. doi: 10.1093/infdis/jiab167.



27. Remsik J, Wilcox JA, Babady NE, McMillen T, Vachha BA, et al. Inflammatory Leptomeningeal Cytokines Mediate Delayed COVID-19 Encephalopathy. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.09.15.20195511.

28. Frankowski H, Gu YH, Heo JH, Milner R, Del Zoppo GJ. Use of gel zymography to examine matrix metalloproteinase (gelatinase) expression in brain tissue or in primary glial cultures. *Methods Mol Biol.* 2012;814:221-233. doi: 10.1007/978-1-61779-452-0\_15.

29. Bjornland K, Winberg JO, Odegaard OT, Hovig E, Loennechen T, et al. S100A4 involvement in metastasis: deregulation of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in osteosarcoma cells transfected with an anti-S100A4 ribozyme. *Cancer Res.* 1999;59(18):4702-4708.

Received 04.07.2024

Revised 15.07.2024

Accepted 24.07.2024 ■

#### Information about authors

Tetiana Halenova, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Assistant, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: galenovatanya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2973-2646>

Nataliia Raksha, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Assistant, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: nkudina@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6654-771X>

Tetiana Vovk, PhD, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: sanwoolf01@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6551-4211>

Vitalii Karbovskyy, PhD in Biological Sciences, LLC "Biopharma Plasma", Kyiv, Ukraine; e-mail: Vkarbovskyy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2226-0914>

Svitlana Sholomon, Doctor of the Highest Category, Assistant, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sholomon19@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2097-9562>

Volodymyr Melnyk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Neurology, Dean of the Medical Faculty 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: volodymyr.melnyk@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4645-8239>

Victor Tomchuk, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Department of Biochemistry named after Academician M.F. Guly, National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tomchuk\_viktor@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0622-6345>

Olexii Savchuk, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Biochemistry, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: olexiy.savchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3621-6981>

**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.

**Approval for publication.** All authors read and approved the final manuscript.

**Authors' contribution.** Halenova T.I. — design and conduction of experiments, writing the manuscript; Raksha N.G. — design and conduction of the experiments; Vovk T.B. — collection of the data and their statistical analysis; Karbovskyy V.L., Sholomon S.M. — making a diagnosis, working with patients, blood sampling; Melnyk V.S. — making a diagnosis, working with patients, blood sampling, supervision and guidance throughout this work; Tomchuk V.A., Savchuk O.M. — supervision and guidance throughout this work.

Галенова Т.І.<sup>1</sup>, Ракша Н.Г.<sup>1</sup>, Вовк Т.Б.<sup>1</sup>, Карбовський В.Л.<sup>2</sup>, Шоломон С.М.<sup>3</sup>, Мельник В.С.<sup>3</sup>, Томчук В.А.<sup>4</sup>, Савчук О.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ННЦ «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ТОВ «Біофарма Плазма», м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>4</sup>Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

### Протеолітичний дисбаланс у плазмі пацієнтів із розсіяним склерозом після COVID-19

**Резюме. Актуальність.** Це дослідження мало на меті: 1) визначити плазмові рівні п'яти матриксних металопротеїназ (ММП), а саме ММП-1, -2, -3, -8, -10, і тканинного інгібітора металопротеїназ-1 (ТІМП-1); 2) проаналізувати активність протеаз у плазмі за допомогою зимографії; 3) провести попередній аналіз складу пептидного пулу в плазмі пацієнтів із розсіяним склерозом (РС) і COVID-19 в анамнезі та без нього. **Матеріали та методи.** Обстежено 97 хворих на РС: у 41 пацієнта COVID-19 був діагностований протягом останніх 4–6 місяців (група «РС + COVID»), а 56 раніше не хворіли на нього (група РС). Як контроль використовували плазму крові здорових донорів (n = 30). Концентрації ММП і ТІМП-1 оцінювали методом імуноферментного аналізу. Активність ММП у плазмі перевіряли за допомогою зимографії з використанням желатину як субстрату. Загальну фракцію пептидів ізолювали з плазми хворих на РС та здорових донорів. Потім використовували ексклюзивну хроматографію з метою ідентифікації окремих фракцій, присутніх у загальному пулі. **Результати.** Установлено, що концентрація ММП-2 була значно підвище-

ною в плазмі пацієнтів групи РС порівняно з контрольною групою, тоді як у групі «РС + COVID» були збільшені рівні двох інших ММП, а саме ММП-1 та -10. Результати зимографії показали наявність 4 основних зон гідролізу желатину на рівні 92, 84, 72 і 62 кДа в зразках плазми пацієнтів із розсіяним склерозом, тоді як у здорових осіб було виявлено лише сліди ММП. У більшості зразків плазми осіб із розсіяним склерозом показано активність ММП-2, а ММП-9 містили лише деякі. Ми також встановили концентрацію циркулюючих пептидів. Показано, що рівні пептидів у плазмі крові були вищими в групах РС і «РС + COVID» порівняно з контрольною групою. Згідно з нашими результатами, розвиток РС супроводжувався змінами кількості та якості пептидного пулу порівняно зі здоровими особами. **Висновки.** Таким чином, поглиблене розуміння ролі ММП у патогенезі РС після вірусної інфекції є важливим щодо оптимізації терапії, полегшення симптомів і клінічних проявів після COVID-19.

**Ключові слова:** розсіяний склероз; COVID-19; інфекція SARS-CoV-2; матриксні металопротеїнази; зимографія

УДК 616.8-06:616.12-053.1]-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.5.2024.1090>Федушка Г.М.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ, Україна

## Ціанотичні вади серця у дітей: неврологічні аспекти проблеми

**Резюме. Мета:** обґрунтувати необхідність спостереження за нейророзвитком у дітей з вродженими вадами серця (ВВС) та вивчити неврологічні порушення у пацієнтів до 3 років з ціанотичними вадами серця. **Матеріали та методи.** Проаналізовано сучасні дослідження щодо нейророзвитку дітей з ВВС. Досліджено 62 пацієнти з ціанотичними вадами серця, які пройшли обстеження та хірургічне лікування у ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Їх розділено на 2 групи: 1-ша група — діти з критичними ціанотичними ВВС та 2-га група — з некритичними ціанотичними ВВС. Контрольну групу становили 35 здорових пацієнтів. Неврологічний огляд проведено з використанням стандартизованих неврологічних шкал. Обробка даних проводилась за ліцензійним статистичним пакетом Stata 12.1. **Результати.** Серед усіх 62 дітей із ціанотичними ВВС діагностовано порушення нейророзвитку у 33 пацієнтів (що становило 53%): у 1-й групі — 29% та у 2-й групі — 24%. Ці групи були статистично однорідними за гестаційним віком ( $p = 0,492$ ) та масою тіла при народженні, без вірогідної різниці з контрольною групою. Для більш старшого віку характерні переважно затримки етапів моторного розвитку (1-ша група — 16% та 2-га група — 15%) та порушення мовлення (1-ша група — 7% та 2-га група — 3%). Гострі порушення мозкового кровообігу (2-га група — 6%) та наявність епілептичних нападів (до 3%) були характерними для дітей до 1 року. Виявлено меншу оцінку за шкалою Апгар у пацієнтів з критичними ціанотичними ВВС при затримці нейророзвитку та довший час тривалості штучного кровообігу під час хірургічного лікування. **Висновки.** 1. Неврологічні порушення діагностовано у 53% пацієнтів з ціанотичними вадами серця: у 29% пацієнтів з критичними вадами серця та у 24% з некритичними вадами серця. 2. Для дітей більш старшого віку характерні переважно затримки етапів моторного розвитку та порушення мовлення. Поведінкові порушення більш характерні для дітей з некритичними ціанотичними ВВС. Гострі порушення мозкового кровообігу та наявність епілептичних нападів були характерними для дітей до 1 року. 3. Виключено вплив маси тіла та термінів гестації на порушення нейророзвитку. Встановлено тяжкий стан дітей із затримкою нейророзвитку при народженні, а також збільшення тривалості штучного кровообігу під час хірургічного лікування. 4. Міждисциплінарне обстеження пацієнтів з ціанотичними вадами серця, включено з оглядом невролога дитячого, а також подальше спостереження є необхідними для вчасного скерування на наступні етапи реабілітації.

**Ключові слова:** діти; критичні вади серця; затримка розвитку; перинатальна неврологія; хірургічне лікування; реабілітація

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

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

Для кореспонденції: Федущка Галина Михайлівна, аспірант кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: halyna.fedushka@gmail.com; тел.: +380 (44) 239-87-13; лікар — дитячий невролог, відділення дитячої неврології, Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, вул. В'ячеслава Чорновола, 28/1, м. Київ, 01135, Україна

For correspondence: Halyna Fedushka, PhD-student, Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: halyna.fedushka@gmail.com; phone: +380 (44) 239-87-13; Pediatric Neurologist, Department of Pediatric Neurology, National Specialized Children's Hospital "Ohamatdyt" of the Ministry of Health of Ukraine, Vyacheslava Chornovola st., 28/1, Kyiv, 01135, Ukraine

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

## Вступ

Вроджені вади серця (ВВС) у дітей становлять до 30 % серед усіх вроджених вад розвитку, а також зростає їх поширеність [1, 7, 10]. Діти з ВВС мають підвищений ризик порушення нейророзвитку, зокрема моторних порушень у дитинстві та підлітковому віці [12, 18, 20]. Окремо виділено підвищений вплив на розвиток нервової системи ціанотичних ВВС (ЦВВС) [17]. Серед пацієнтів з ВВС важливими є систематичний скринінг нейророзвитку, оцінка рухових та когнітивних навичок, а також поліпшення нервово-психологічного розвитку та психосоціальних наслідків для їх сімей [3, 6, 8, 11, 14, 15, 17, 20]. B.S. Marino, P.H. Lipkin, J.W. Newburger et al. навели поширеність порушень нейророзвитку залежно від типу ВВС (рис. 1) [13].

З метою вивчення впливу ВВС на нейророзвиток дітей створено «Кардіологічне нейророзвиткове співробітництво» (Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative, CNOC) — багатоцентрова, багатонаціональна, мультидисциплінарна інклюзивна група медичних працівників, завданням якої є оптимізація результатів нейророзвитку для осіб з ВВС через клінічні, якісні та дослідницькі ініціативи, щоб максимізувати якість життя кожної людини; співпраця клініцистів, дослідників, пацієнтів і сімей з усього світу для вивчення та поліпшення всіх аспектів моторного, мовного, когнітивного, соціально-емоційного та психологічного розвитку протягом життя людей з вродженими вадами серця [9]. На сьогодні CNOC визначено групи спеціальних інтересів, до яких можуть долучитися члени співробітництва або запропонувати нові напрямки:

- координатори серцевої нейророзвиткової програми (Cardiac Neurodevelopment Program Coordinators, CNPC);
- нейрозахисна мережа новонароджених (Cardiac Newborn Neuroprotective Network, CANN);
- вроджені вади серця та розвиток головного мозку плода (Congenital Heart Disease and the Developing Fetal Brain);
- різноманітність та інклюзія (Diversity and Inclusion);
- інноваційні підходи до амбулаторного лікування в галузі нейророзвиткової допомоги (Innovative Approaches to Outpatient Neurodevelopmental Care, IAONC).

B.R. Abell, K. Eagleson, B. Auld et al. (2024) проаналізували низку досліджень, що повідомляли про запровадження програм спостереження за нейророзвитком у дітей з ВВС (22 різні шляхи/програми подальшого спостереження за розвитком нервової системи) [2]. Також авторами виділено фактори, які будуть сприяти розвитку таких програм:

- спеціалізована, кваліфікована міждисциплінарна команда, що співпрацює;
- інституційна підтримка програми, включно з фінансуванням її розвитку;
- наявність спеціального консультанта/медсестри з нейророзвитку;
- спеціалісти, які усвідомлюють важливість подальшого спостереження за нейророзвитком і підтверджують докази користі;
- сильне керівництво програмою;

— використання електронної медичної карти для спілкування;

— наявність програми подальшого спостереження за нейророзвитком та ін.

Серед перешкод для розробки програм: відсутність спеціалістів, кваліфікованого персоналу для проведення подальшого спостереження за нейророзвитком, обмежені ресурси, відсутність навчання з подальшого спостереження за нейророзвитком, немає програми на місці, відсутність інституційної підтримки програми, технологічні виклики з віртуальним супроводом, час та проблеми пацієнтів з поїздкою до клініки, недостатня обізнаність пацієнтів про необхідність подальшого спостереження за нейророзвитком, недостатня комунікація на рівні надання первинної медичної допомоги та ін. [2].

Встановлено, що на сьогодні такі програми потребують продовження вдосконалення міждисциплінарної допомоги на різних рівнях та звітування про них для надання рекомендацій щодо впровадження в широкую практику [2, 3].

B.S. Marino, P.H. Lipkin, J.W. Newburger et al. представлено категорії дітей з ВВС високого ризику щодо порушення нейророзвитку чи інвалідності:

1. Новонароджені та немовлята, яким потрібна операція на відкритому серці (ціанотичні та аціанотичні типи), наприклад СГПС, ПДА, АЛ/ІШП, ТА, ТАДЛВ, ТМС, ТФ, тристулкова атрезія.

2. Діти з іншими ціанотичними ураженнями серця, які не потребують хірургічного втручання на відкритому серці в період новонародженості або грудного віку, наприклад ТФ з АЛ і ВАКА, ТФ з шунтом без використання ШК, аномалія Ебштейна.

3. Будь-яке поєднання ВВС і наступних супутніх захворювань:

3.1. Недоношеність (37 тижнів).

3.2. Затримка розвитку, виявлена в дитинстві.

3.3. Підозра на генетичну аномалію або синдром, пов'язаний із ПНР.

3.4. Історія механічної підтримки (використання ЕКМО або ВДП).

3.5. Трансплантація серця.

3.6. Серцево-легенева реанімація в будь-який момент.

3.7. Тривала госпіталізація (післяопераційний період 2 тижні в лікарні).

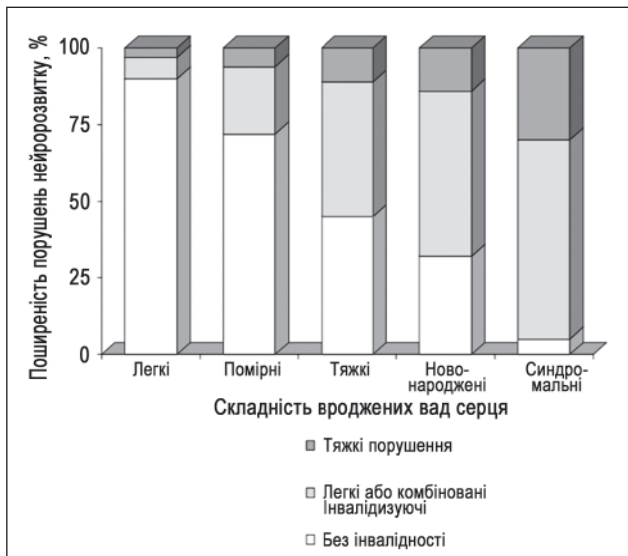
3.8. Періопераційні судоми, пов'язані з операцією при ВВС.

3.9. Значні відхилення при нейровізуалізації або мікроцефалія.

4. Інші умови, що визначаються на розсуд медичних провайдерів.

**Примітки:** СГЛС — синдром гіпоплазії лівих відділів серця; ПДА — перервана дуга аорти; АЛ/ІШП — атрезія легеневої артерії з інтактною міжшлуночковою перегородкою; ТА — truncus arteriosus; ТАДЛВ — тотальний аномальний легеневий дренаж; ТМС — транспозиція великих артерій; ТФ — тетрада Фалло; АЛ — атрезія легень; ВАКА — великі аортолегеневі колатеральні артерії; ШК — штучний кровообіг; ПНР — порушення нейророзвитку або інвалідність; ЕКМО — екстракорпоральна мембранна оксигенація; ВДП — вентрикулярний допоміжний пристрій [13].





**Рисунок 1. Поширеність порушень нейророзвитку в популяції з вродженими вадами серця [13]. Авторське право © 2006, Cambridge University Press**



**Рисунок 2. Етапність надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з вродженими вадами серця [19]**

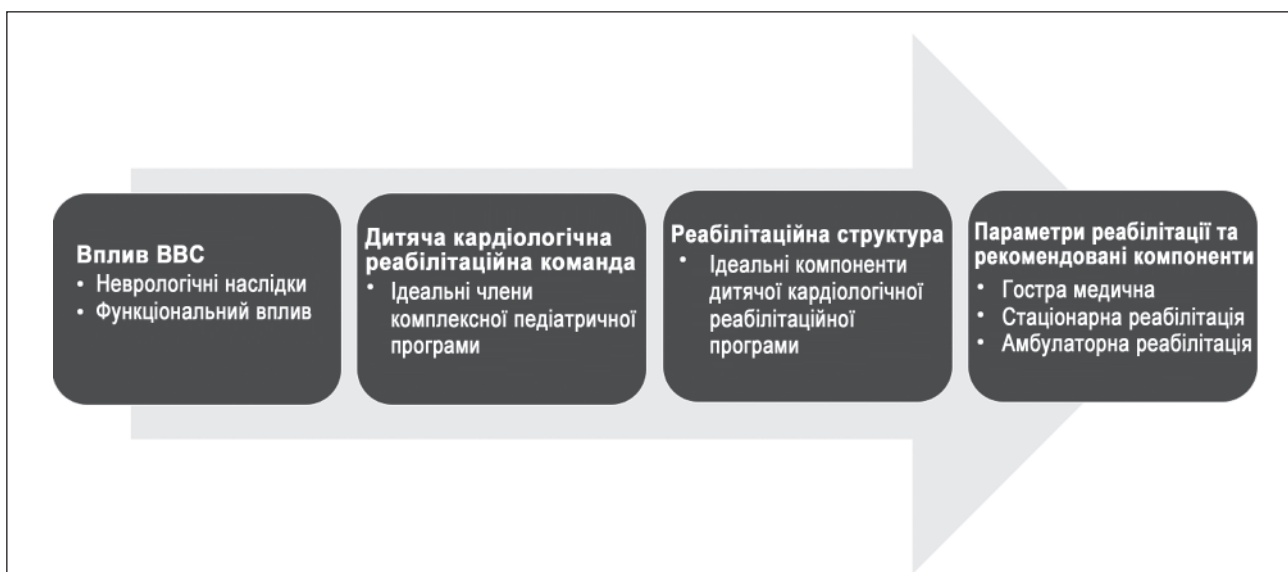
З огляду на наявність різного ступеня неврологічних порушень у дітей з ВВС, необхідним є індивідуальний підхід у реабілітації таких пацієнтів та своєчасність у наданні послуг з раннього втручання [4, 5, 15, 16, 19]. У роботі Ubeda Tikkanen Ana, Vova Joshua, Holman Lainie et al. представлено структуру для розробки мультидисциплінарної програми реабілітації для довгострокового поліпшення функції та якості життя дітей з ВВС [19]. Автори виділяють 2 важливі часові моменти для надання реабілітаційної допомоги (рис. 2):

1) гостра післяхірургічна I фаза (Acute post-surgery — Phase I), під час якої необхідним є зменшення гострого функціонального впливу хірургічного втручання, можливих післяопераційних ускладнень та полегшення переходу додому (в умовах невідкладної медичної допомо-

ги, гострої стационарної реабілітації або довгострокової невідкладної допомоги);

2) післяхірургічна фаза II (Post-surgery — Phase II), підгостра фаза, включає тренування з фізичним навантаженням для пацієнтів старшого віку та лікування серцево-судинних факторів ризику, адаптоване до функціональних потреб дітей, зокрема додаткові послуги амбулаторної реабілітації.

Важливу роль відіграє планування виписки пацієнта зі стационару на наступні етапи реабілітації: стаціонарні варіанти (гостра стационарна реабілітація, при якій основна увага приділяється безперервному наданню невідкладної медичної допомоги, необхідному кваліфікованому медсестринському догляду та ін.) та амбулаторні варіанти (служби раннього втручання та



**Рисунок 3. Дорожня карта пацієнта з вродженою вадою серця [19]**

амбулаторна програма реабілітаційної терапії, адаптація, навчання та ін.). На рис. 3 запропоновано дорожню карту пацієнта з ВВС для скерування на реабілітацію. У табл. 1 наведено ролі членів мультидисциплінарної команди [19].

Необхідно пам'ятати про особливості реабілітації пацієнтів з ВВС, а саме рекомендується брати участь у діяльності з низьким/помірним динамічним і статичним компонентом: при стенозі або недостатності коронарної артерії, вираженій легеневої гіпертензії, тяжкій обструкції вихідного тракту лівого або правого шлуночка, коартації аорти, серйозному розширенні аорти, пов'язаному з підвищеним ризиком розшарування аорти, застосуванні антикоагуляційної терапії (контактні види спорту/швидкісні навантаження не рекомендуються, обмеження при швидкісних видах спорту) [13].

Отже, необхідним є вчасне міждисциплінарне обстеження пацієнтів з ВВС для діагностики неврологічних порушень та скерування на наступні етапи реабілітації з метою поліпшення якості життя. Американська кардіологічна асоціація у 2023 році закликала вчених-дослідників, клініцистів, політиків, урядові установи, групи захисту прав людини та керівництво організацій охорони здоров'я до підтримки фінансування та лікарняної інфраструктури для догляду за хворими на складні вроджені вади серця. А також наголосила, що у наступному десятилітті слід приділити значну увагу дослідженням та впровадженню втручань у розвиток пацієнтів зі складними вродженими вадами серця [8].

## Матеріали та методи

Досліджено 62 пацієнти з діагностованими ціанотичними вадами серця, які пройшли обстеження та хірургічне лікування у ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Контрольну групу становили 35 здорових пацієнтів. Оцінювання неврологічного статусу та нейропсихічного розвитку пацієнтів із ЦВВС виконано за допомогою стандартизованих міжнародних методик: неврологічне обстеження немовлят Хаммерсміт (Hammersmith Infant Neurological Examination — HINE) та Мюнхенська функціональна діагностика розвитку дитини (Г.Й. Кюлер, Х.Д. Егелькраут). Враховуючи число спостережень у групах, обґрунтованим тестом порівняння кількісних параметрів у групах був критерій Краскела — Волліса. Описову статистику для якісних параметрів наведено через число спостережень (абс.) і розподіл у відсотках. Для кількісних ознак результати подано через середню арифметичну (М) і стандартне відхилення (SD). Для порівняння розподілу якісних клінічних характеристик використано критерій хі-квадрат (Пірсона), а при малому числі результатів у підгрупах — точний критерій Фішера. Обробка даних проводилась за ліцензійним статистичним пакетом Stata 12.1. У досліджуваній групі пацієнтів отримано інформовану згоду щодо проведеного дослідження. Дослідження виконано відповідно до принципів Гель-

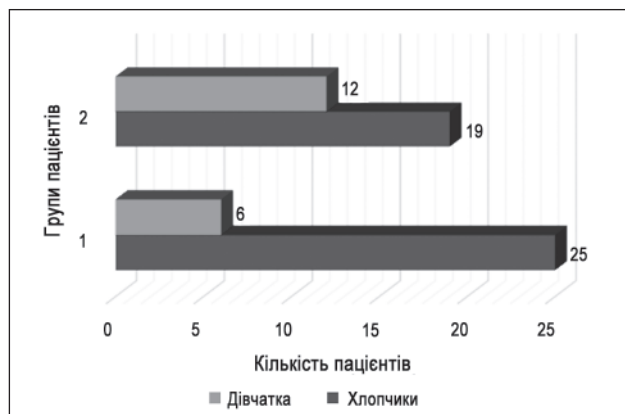


Рисунок 4. Розподіл пацієнтів за статтю

сінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ.

## Результати

Обстежено 62 пацієнти зі встановленим діагнозом ціанотичної ВВС: транспозиція магістральних судин, тетрада Фалло, єдиний шлуночок серця, тотальний аномальний дренаж легеневої вен, стеноз легеневої артерії, загальний артеріальний стовбур, аномалія Ебштейна, синдром гіпоплазії лівих відділів серця тощо, які пройшли обстеження та хірургічне лікування в ДУ «Науково-практичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Критерії включення до дослідження: наявність ціанотичної ВВС, проведено хірургічне лікування; доношеність новонароджених (гестаційний вік 37 тижнів і більше); вік до 3 років; відсутність вираженої коморбідної патології. Контрольну групу становили 35 здорових дітей віком до 3 років, які звернулися для планової консультації до поліклініки Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Тип дослідження: проспективне, когортне, рандомізоване. Розмір вибірки: 97 пацієнтів від народження до 3 років, зокрема 62 пацієнти з ЦВВС і 35 пацієнтів контрольної групи.

Пацієнтів із ціанотичними ВВС поділено на дві групи: 1-ша група — 31 пацієнт із критичними ЦВВС; 2-га група — 31 пацієнт із некритичними ЦВВС.

Серед усіх 62 пацієнтів із ЦВВС переважали хлопчики (71%), а саме із критичними ЦВВС — 25 (40%), а з некритичними ЦВВС — 19 (31%) (дівчаток — відповідно 6 (7%) і 12 (19%)) (рис 4). Найбільший відсоток хлопчиків відзначено серед пацієнтів із критичними ЦВВС від 1 до 3 років — 13 (26%) ( $p = 0,017$ ). Загальні характеристики груп наведені в табл. 2.

Середній гестаційний вік (ГВ) усіх дітей із ЦВВС становив  $38,0 (\pm 1,2)$  тижня, мінімальне значення — 37 тижнів, а максимальне — 42 тижні. Для 1-ї групи середній ГВ дорівнював  $38,5 (\pm 0,8)$  тижня, для 2-ї групи —  $38,7 (\pm 1,4)$  тижня, без статистично значущої різниці ( $p = 0,492$ ). Можна відзначити, що в 1-ї групі народжувалися діти переважно на 38-му тижні гестації — 17 пацієнтів із 62, що становило 27%, а в 2-ї групі — на 37-му

Таблиця 1. Ролі членів мультидисциплінарної команди

Член команди	Роль
Фізіотерапія та реабілітація. Терапевти (дитячі фізіотерапевти)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Спеціалізуються на реабілітаційній допомозі, спрямованій на сприяння функціональному відновленню, досягненню відповідної віку незалежності, оптимальних результатів нейророзвитку та максимізації якості життя.</li> <li>— Медичні працівники розробляють плани лікування, рекомендують медичні втручання за необхідності.</li> <li>— Працюють, поєднуючи різні види терапії, включно з фізичною ерготерапією та логопедичною терапією, для досягнення функціональних цілей.</li> <li>— Проводять навчання, координують догляд і призначають реабілітаційне обладнання (наприклад, брекети, ходунки)</li> </ul>
Кардіологи/кардіохірурги	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Проводять кардіологічне обстеження та готують пацієнта до реабілітації.</li> <li>— Допомагають оцінити здатність до фізичних навантажень і розробити програму тренувань.</li> <li>— Надають рекомендації щодо конкретних запобіжних заходів для пацієнта залежно від типу хірургічного втручання, основної серцевої фізіології та порушень ритму</li> </ul>
Доглядачі за хворими	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Спеціалізуються на наданні кваліфікованої медсестринської допомоги (складні перев'язки, внутрішньовенне введення ліків).</li> <li>— Проводять кардіологічне обстеження та збір даних (показники життєдіяльності, зважування, прийом та перетравлення їжі, випорожнення).</li> <li>— Проводять поглиблене навчання (розпізнавання та лікування симптомів, медикаменти).</li> <li>— Допомагають в координації всього догляду за пацієнтами серед мультидисциплінарної команди.</li> <li>— Оцінюють загальний стан здоров'я, толерантність до всіх видів терапії та підтримують повсякденну діяльність.</li> <li>— Забезпечують розуміння та дотримання пацієнтом/сім'єю всіх аспектів догляду</li> </ul>
Спортивні лікарі	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Беруть участь у моніторингу та призначенні режимів фізичних вправ, включно з електрокардіографічним моніторингом, аналізом газів, що виділяються при видиху.</li> <li>— Працюють в тандемі з командою, щоб визначити найкращу фітнес-програму для пацієнтів</li> </ul>
Логопеди	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Спеціалізуються на наданні допомоги, зосереджуючись на оцінці та лікуванні мовлення, мови, годування та ковтання.</li> <li>— Допомагають у відновленні відповідної віку пізнавальної здатності, пробудження, мовленнєвих навичок, експресивної та рецептивної мови, прагматики та соціальних навичок, здатності до читання, а також годування та ковтання.</li> <li>— Сприяють функціональній комунікації з медичними працівниками та близькими, включно з потенційним впровадженням допоміжної та альтернативної комунікації</li> </ul>
Фізичні терапевти	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Забезпечують клінічне застосування у відновленні, підтримці та просуванні оптимального фізичного функціонування, доброго самопочуття, фітнесу та якості життя, пов'язаної з рухом і загальним станом здоров'я.</li> <li>— Допомагають запобігти початку, симптомам і прогресуванню порушень, функціональних обмежень та інвалідності, які можуть бути наслідком серцевої дисфункції</li> </ul>
Ерготерапевти	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Працюють над відновленням функціональних навичок і повсякденної діяльності, що дозволяє дітям бути незалежними вдома, у школі та в спільноті.</li> <li>— Використовують відновлювальні та компенсаторні стратегії для сприяння одужанню після кардіологічних захворювань.</li> <li>— Допомагають дітям і сім'ям зрозуміти, як контролювати і покращувати кардіологічне здоров'я в рамках їхнього повсякденного графіка і розпорядку дня за допомогою тренування і освіти</li> </ul>
Психологи та нейропсихологи	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Спеціалізуються на оцінці та лікуванні широкого спектра нейророзвиткових, нейрокогнітивних та психіатричних станів.</li> <li>— Проводять розв'язкову та нейропсихологічну оцінку, щоб допомогти у плануванні лікування, впровадженні підтримки у школі, сприянні якості життя та з іншими цілями.</li> <li>— Забезпечують психоосвіту та психотерапію для дітей та їхніх сімей, які стурбовані проблемами адаптації, пов'язаними зі станом здоров'я або супутніми психіатричними захворюваннями, а також забезпечують когнітивну реабілітацію та академічне відновлення</li> </ul>



тижні — 9 пацієнтів із 62, що становило 14 % (рис. 5). Середній ГВ контрольної групи становив  $39,0 \pm 1,3$  тижня і також вірогідно не відрізнявся від груп дослідження ( $p = 0,001$ ). Отже, групи порівняння були однорідними за термінами народження, без значних відхилень показників.

Середня маса тіла у 1-й групі становила  $3296,7 (\pm 362,5)$  г, а у 2-й групі —  $3149 (\pm 605)$  г, без статистично значимої різниці ( $p = 0,250$ ). При її порівнянні з контрольною групою ( $3342 (\pm 435)$  г) також не виявлено вірогідної різниці ( $p = 0,239$ ). У 2-й групі маса тіла зменшувалася на 38–39-му тижнях гестації (менше за 3 кг) порівняно з 37-м тижнем гестації в 1-й групі пацієнтів. При порівнянні маси тіла пацієнтів із затримкою нейророзвитку ( $3190 (\pm 590)$  кг) не було виявлено вірогідної різниці ( $p = 0,888$ ).

За даними оцінки за шкалою Апгар зареєстровано менші бали серед пацієнтів 1-ї групи: на першій хвилині — 6,8 б. (серед пацієнтів 2-ї групи — 7,4 б. та в контрольній групі — 7,8 б.). Вірогідно меншими були бали на п'ятій хвилині серед пацієнтів із затримкою нейророзвитку ( $p = 0,0012$  за оцінкою критерію Краскела — Волліса).

Для корекції критичних ЦВВС у пацієнтів 1-ї групи проведено хірургічне лікування в середньому

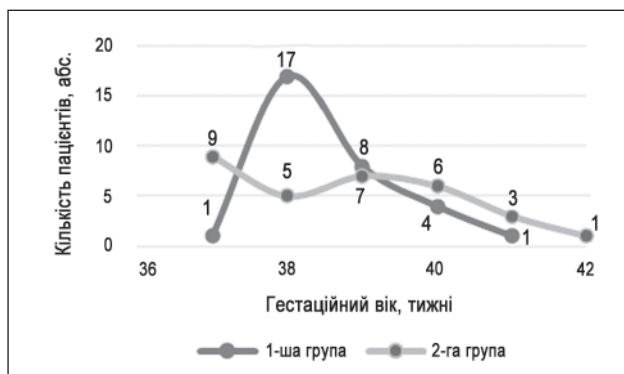


Рисунок 5. Гестаційний вік пацієнтів

на  $2,0 (\pm 1,3)$  добу. Найбільшу кількість хірургічних втручань, а саме 18 з 31 (58 %), виконано в першу добу після народження дитини (переважно операцію артеріального переключення при транспозиції магістральних судин серця). Для корекції некритичних ЦВВС у пацієнтів 2-ї групи проведено хірургічне лікування в середньому на  $6,0 (\pm 5,2)$  місяці життя. Найбільшу кількість операцій, а саме 19 із 31 (що дорівнювало 61 %) становили радикальні корекції при тетраді Фалло. Тривалість проведення штучного кровообігу в середньому становила  $144 (\pm 41)$  хвилина

Таблиця 2. Групи пацієнтів з ЦВВС та їх характеристики

Групи пацієнтів та тип ВС	Кількість пацієнтів (n = 97)	ГВ, тижні	Маса тіла, г	Шкала Апгар, бали на 1-й/5-й хв	
<b>Цианотичні ВС</b>	62	$38,6 (\pm 1,2)$	$3222,8 (\pm 500,2)$	$7,1 (\pm 0,9)$	$7,6 (\pm 0,9)$
<b>1-ша група. Критичні ЦВС</b>	31	$38,5 (\pm 0,8)$	$3296,7 (\pm 362,5)$	$6,8 (\pm 1)$	$7,2 (\pm 1)$
Транспозиція магістральних судин з інтактною міжшлуночковою перегородкою	26	$38,4 (\pm 0,7)$	$3300 (\pm 359)$	$6,7 (\pm 1)$	$7,1 (\pm 0,9)$
Тотальний аномальний дренаж легене-вих вен	1	40	3660	8	9
Синдром гіпоплазії лівих відділів серця	1	39	2690	7	8
Критичний стеноз легеневої артерії	1	38	3380	8	9
Функціонально єдиний шлуночок серця	2	$39,5 (\pm 2,1)$	$3325 (\pm 459,6)$	7	7
<b>2-га група. Некритичні ЦВС</b>	31	$38,7 (\pm 1,4)$	$3149 (\pm 605)$	$7,4 (\pm 0,7)$	$8 (\pm 0,7)$
Тетрада Фалло	19	$38,8 (\pm 1,6)$	$3258,4 (\pm 662,4)$	$7,6 (\pm 0,5)$	$8,1 (\pm 0,8)$
Загальний артеріальний стовбур	1	37	3600	8	9
Аномалія Ебштейна	1	39	2790	7	7
Подвійне відходження великих артерій від правого шлуночка	2	39	$2420 (\pm 494)$	7 (0)	$7,5 (\pm 0,7)$
Атрезія легеневої артерії, великі аорто-легеневі колатеральні судини	1	39	3000	8	9
Некритичний стеноз легеневої артерії	3	$39,0 (\pm 1,7)$	$3380,0 (\pm 245,1)$	$7,0 (\pm 1,7)$	$7,6 (\pm 0,5)$
Єдиний шлуночок серця за лівим типом	3	$37,3 (\pm 0,5)$	$2713,3 (\pm 412,9)$	$7,3 (\pm 0,5)$	$8 (\pm 1)$
Виражена недостатність тристулкового клапана з посткапілярною легеневою гіпертензією та вираженою серцевою недостатністю	1	40	3200	7	8
<b>Контрольна група. Здорові діти</b>	35	$39,0 (\pm 1,3)$	$3342,2 (\pm 435,2)$	$7,8 (\pm 0,5)$	$8,3 (\pm 0,5)$



**Рисунк 6. Неврологічні порушення у дітей з критичними та некритичними ЦВВС**

та в групах дослідження була без вірогідної різниці: в 1-й групі 146 ( $\pm 33$ ) хвилини та в 2-й групі — 143 ( $\pm 52$ ) хвилини ( $p = 0,787$ ). Довша тривалість встановлена при порівнянні серед пацієнтів із затримкою нейророзвитку — 153,6 ( $\pm 5,0$ ) хв, а у дітей з вчасним нейророзвитком — 139,7 хв ( $p = 0,11$  за критерієм Краскела — Волліса). Час перетискання аорти в середньому становив 71 ( $\pm 20$ ) хвилин, без вірогідної різниці при порівнянні дітей з порушенням та нормальним нейророзвитком ( $p = 0,617$ ).

**Неврологічне обстеження.** Серед усіх 62 дітей із ЦВВС діагностовано порушення нейророзвитку у 33 пацієнтів (що становило 53 %), з них у 25 хлопчиків (40 %) та у 8 дівчаток (13 %). Серед пацієнтів 1-ї групи встановлено неврологічні порушення у 29 %, а серед пацієнтів 2-ї групи — у 24 %. Основні неврологічні нозології, які спостерігались також в комбінації у групах дослідження, наведені на рис. 6.

Для більш старшого віку характерні переважно затримки етапів моторного розвитку (1-ша група — 16 % та 2-га група — 15 %) та порушення мовлення (1-ша група — 7 % та 2-га група — 3 %). Поведінкові порушення більш характерні для дітей з некритичними ЦВВС (5 %). Гострі порушення мозкового кровообігу (2-га група — 6 %) та наявність епілептичних нападів (до 3 %) були характерними для дітей до 1 року.

Методикою неврологічного обстеження немовлят Хаммерсміт проведено оцінку 43 пацієнтів до 2 років (1-ша група — 24 пацієнти та 2-га група — 23 пацієнти). Оцінка секції 1 (черепно-мозкові нерви, поза, рухи, тонус, рефлекси) показала, що у 27 пацієнтів (12 пацієнтів з 1-ї групи та у 15 пацієнтів з 2-ї групи) встановлено менше ніж 78 балів. Переважали порушення при оцінці тонусу, пози та рефлексів. Варто враховувати особливості проведення обстеження, а саме обмежене використання симптому шарфа та

оцінки пози при підтягуванні за руки до 2 тижнів у післяопераційному періоді. За даними секції 2 («Етапи моторного розвитку») встановлено затримку в 1-й групі у 10 пацієнтів (переважно довільне хапання та повзання) та в 2-й групі — у 17 пацієнтів (переважно стояння, довільне хапання, хода). Показники секції 3 («Поведінка немовляти») продемонстрували порушення серед 9 пацієнтів 1-ї групи (переважно емоційний стан та соціальна орієнтація) та серед 8 пацієнтів 2-ї групи (переважно емоційний стан).

За даними оцінки Мюнхенської функціональної діагностики розвитку дитини (Г.Й. Кьолер, Х.Д. Егелькраут), серед 22 дітей до 1 року виявлено порушення у 15 пацієнтів з ЦВВС (6 пацієнтів 1-ї групи та 9 пацієнтів 2-ї групи). У 1-й групі можна відмітити затримку переважно моторного розвитку (сидіння), а в 2-й групі переважали порушення перцепції, сидіння та експресивної мови.

## Висновки

1. Неврологічні порушення діагностовано у 53 % пацієнтів з ціанотичними вадами серця: у 29 % пацієнтів з критичними вадами серця та у 24 % — з некритичними вадами серця.

2. Для більш старшого віку характерні переважно затримки етапів моторного розвитку (1-ша група — 16 % та 2-га група — 15 %) та порушення мовлення (1-ша група — 7 % та 2-га група — 3 %). Поведінкові порушення більш характерні для дітей з некритичними ЦВВС (5 %). Гострі порушення мозкового кровообігу (2-га група — 6 %) та наявність епілептичних нападів (до 3 %) були характерними для дітей до 1 року.

3. Виключено вплив маси тіла та термінів гестації на порушення нейророзвитку — групи пацієнтів були однорідними за цими показниками. Встановлено тяжкий стан дітей із затримкою нейророзвитку при

народженні, а також можна відзначити збільшення тривалості штучного кровообігу під час хірургічного лікування, що обумовлено використанням різних технік хірургічного лікування та складністю наявної вродженої вади серця.

4. Міждисциплінарне обстеження пацієнтів з ціанотичним вадами серця, включно з оглядом невролога дитячого, а також подальше спостереження є необхідними для вчасного скерування на наступні етапи реабілітації.

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

## Список літератури

1. Галаган В.О., Лакатош В.П. Вроджені вади серця: частота, причини виникнення, предиктори плацентарно-плодових порушень. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2023;6(134):19-23. Doi: 10.15574/SP.2023.134.19.
2. Abell BR, Eagleson K, Auld B, Bora S, Justo R, Parsonage W, et al. Implementing neurodevelopmental follow-up care for children with congenital heart disease: A scoping review with evidence mapping. *Dev Med Child Neurol.* 2024;66:161-175. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15698>.
3. Altwajiri WA, Bali A, Alanazi J, Alrumayyan Y. Management of Neurological Problems in Neonates with CHD and Protocols for Neurodevelopmental Outcome Monitoring. In: Bin-Moallim MA, Husain WJM, Alakeel YS, Kabbani MS, Alghamdi AA (eds). *Manual of Pediatric Cardiac Care.* Springer, Singapore, 2024. [https://doi.org/10.1007/978-981-19-8357-3\\_80](https://doi.org/10.1007/978-981-19-8357-3_80).
4. Barranco MC, Velasquez ABC, Supervia M, Riaño MOA, Smith JR. Cardiac Rehabilitation Program in Children With Congenital Heart Disease: Promising Results. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2023 Mar 1;43(2):145-146. doi: 10.1097/HCR.0000000000000768. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36727883.
5. Clarke SL, Milburn NC, Menzies JC, Drury NE. The provision and impact of rehabilitation provided by physiotherapists in children and young people with congenital heart disease following cardiac surgery: a scoping review. *Physiotherapy.* 2024 Mar;122:47-56. doi: 10.1016/j.physio.2023.09.001. Epub 2023 Sep 29. PMID: 38241942.
6. Ferrer-Sargues FJ, Peiró-Molina E, Cebrià I Iranzo MÀ, Carrasco Moreno JJ, Cano-Sánchez A, Vázquez-Arce MI, et al. Effects of Cardiopulmonary Rehabilitation on the Muscle Function of Children with Congenital Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 May 30;18(11):5870. doi: 10.3390/ijerph18115870. PMID: 34070726; PMCID: PMC8199033.
7. Kang L, Cao G, Jing W, Liu J, Liu M. Global, regional, and national incidence and mortality of congenital birth defects from 1990 to 2019. *Eur J Pediatr.* 2023 Apr;182(4):1781-1792. doi: 10.1007/s00431-023-04865-w. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36781460.
8. Lisanti AJ, Uzark KC, Harrison TM, Peterson JK, Butler SC, Miller TA, et al.; on behalf of the American Heart Association Pediatric Cardiovascular Nursing Committee of the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; and Council on Hypertension. *Developmental care for hospitalized infants with complex congenital heart disease: a science advisory from the American Heart Association.* *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e028489. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028489>.
9. Lisanti AJ, Vittner DJ, Peterson J, Van Bergen AH, Miller TA, Gordon EE, et al. Developmental care pathway for hospitalised infants with CHD: on behalf of the Cardiac Newborn Neuroprotective Network, a Special Interest Group of the Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative. *Cardiol Young.* 2023 Dec;33(12):2521-2538. doi: 10.1017/S1047951123000525.
10. Liu A, Diller GP, Moons P, Daniels CJ, Jenkins KJ, Marelli A. Changing epidemiology of congenital heart disease: effect on outcomes and quality of care in adults. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Feb;20(2):126-137. doi: 10.1038/s41569-022-00749-y. Epub 2022 Aug 31. PMID: 36045220.
11. Loblein HJ, Vukmirovich PW, Donofrio MT, Sanz JH. Prevalence of neurodevelopmental disorders in a clinically referred sample of children with CHD. *Cardiology in the Young.* 2023;33(4):619-626. doi: 10.1017/S1047951122001469.
12. Marie-Eve Bolduc, Eliane Dionne, Isabelle Gagnon, Janet E. Rennick, Annette Majnemer, Marie Brossard-Racine. *Motor Impairment in Children With Congenital Heart Defects: A Systematic Review.* *Pediatrics* December. 2020;146 (6):e20200083. 10.1542/peds.2020-0083.
13. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al.; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, and Stroke Council. *Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association.* *Circulation.* 2012 Aug 28;126(9):1143-72. doi: 10.1161/CIR.0b013e318265ee8a. Epub 2012 Jul 30. PMID: 22851541.
14. Ramanan N, Lee S, Maharajh G, Webster R, Longmuir PE. Preventing sedentary lifestyles among young children born with congenital heart defects: A feasibility study of physical activity rehabilitation after surgical or catheterization intervention. *PLoS One.* 2023 Aug 18;18(8):e0284946. doi: 10.1371/journal.pone.0284946. PMID: 37594946; PMCID: PMC10437896.
15. Smith, Lindsay M, Harrison, Tondi M. *Neurodevelopment in the Congenital Heart Disease Population as Framed by the Life Course Health Development Framework.* *The Journal of Cardiovascular Nursing.* 2024, 3/4;39(2):160-169. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000977.
16. Sriwaningsi L, Oktadiputra E. *The Impact of Congenital Heart Disease to Brain Development and Neurodevelopmental Outcome: A Ten Years Systematic Review.* *The International Journal of Medical Science and Health Research.* 2024;1 (3):1-16. <http://international-medicaljournal.org/index.php/ijmhsr/article/view/20>.
17. Patel T., Ilardi D., Kochilas L. *Neurodevelopmental Outcomes in Children with Congenital Heart Disease: Ten Years After the American Heart Association Statement.* *Clinics in Perinatology.* 2023;50, Is. 1:53-66. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2022.10.002>.
18. Trivedi A, Browning Carmo K, Jatana V, James-Nunez K, Gordon A. *Growth and risk of adverse neuro-developmental outcome in infants with congenital heart disease: A systematic review.* *Acta Paediatr.* 2023;112:53-62. <https://doi.org/10.1111/apa.16564>.
19. Ubeda Tikkanen Ana, Vova Joshua, Holman Lainie, Chrisman Maddie, Clarkson Kristin, Santiago Rachel, Schonberger Lisa,



White Kelsey, A Badaly Daryaneh et al. Core components of a rehabilitation program in pediatric cardiac disease. *Policy and Practice Reviews article. Front. Pediatr.* 31 May 2023. *Sec. Pediatric Cardiology.* 2023;11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1104794>.

20. van Egmond-van Dam JC, Vliet Vlieland TPM, Kuipers IM, Blom NA, Ten Harkel ADJ. Improvement of physical activity levels in children and adolescents after surgery for congenital heart di-

sease: preferences and use of physical therapy. *Disabil Rehabil.* 2022 Sep;44(18):5101-5108. doi: 10.1080/09638288.2021.1924298. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34100664.

Отримано/Received 07.07.2024

Рецензовано/Revised 18.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.07.2024 ■

#### Information about author

For correspondence: Halyna Fedushka, PhD-student, Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: halyna.fedushka@gmail.com; phone: +380 (44) 239-87-13; Pediatric Neurologist, Department of Pediatric Neurology, National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1194-6160>

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

H.M. Fedushka

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Cyanotic heart defects in children: neurological aspects of the problem

**Abstract. Background.** The goal is to justify the need to monitor neurodevelopment in children with congenital heart defects (CHD) and to study neurological disorders in patients under 3 years of age with cyanotic heart defects. **Materials and methods.** Modern research on the neurodevelopment of children with CHD were analyzed. Sixty-two patients with cyanotic heart defects who underwent examination and surgical treatment at the Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine were studied. They are divided into 2 groups: group 1 are children with critical cyanotic CHD and group 2 — with non-critical cyanotic CHD. The control group consisted of 35 healthy patients. A neurological examination was performed using standardized neurological scales. Data processing was carried out using the Stata 12.1 licensed statistical package. **Results.** Neurodevelopmental disorders were diagnosed in 33 (53 %) of 62 children with cyanotic CHD: in group 1 — in 29 % of cases and in group 2 — in 24 %. These groups were statistically homogeneous in terms of gestational age ( $p = 0.492$ ) and body weight at birth, with no significant difference from the control group. Older age is characterized mainly by delays in the stages of motor development (16 % in group 1 and 15 % in group 2) and speech disorders (7 % in group 1 and 3 % in group 2). Acute disorders of cerebral circulation (6 % in group 2) and the

presence of epileptic seizures (up to 3 %) were characteristic of children under 1 year. Apgar score was lower in patients with critical cyanotic CHD with neurodevelopmental delay and a longer duration of artificial circulation during surgical treatment. **Conclusions.** 1. Neurological disorders were diagnosed in 53 % of patients with cyanotic heart defects: in 29 % with critical heart defects and 24 % with non-critical heart defects. 2. Older children are characterized mainly by delays in the stages of motor development and speech disorders. Behavioral disorders are more typical for children with non-critical CHD. Acute disorders of cerebral circulation and the presence of epileptic seizures were characteristic of children under 1 year of age. 3. The influence of body weight and gestational age on neurodevelopmental disorders is excluded. The severe state of children with neurodevelopmental delay at birth and an increase in the duration of artificial circulation during surgical treatment were found. 4. Interdisciplinary examination of patients with cyanotic heart defects, including examination by a pediatric neurologist, as well as a follow-up is necessary for timely referral to the next stages of rehabilitation.

**Keywords:** children; critical heart defects; developmental delay; perinatal neurology; surgical treatment; artificial blood circulation; rehabilitation



# Адажио®

Olanzapine

✓ Антипсихотичний лікарський засіб, який стабілізує настрій

Протитривожна дія<sup>2, 3 off label use</sup>

Зменшує дратівливість<sup>3</sup>

Зменшує збудження<sup>3</sup>



Покращує сон<sup>4, 5 off label use</sup>

Збільшує загальний час сну<sup>4, 5</sup>

Посилює глибину сну<sup>4, 5</sup>



Адажио®

**1. Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Адажио®:**

Склад: діюча речовина: оланзапін; 1 таблетка містить оланзапін 5 мг або 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H03. Фармакологічні властивості. Оланзапін виявив афінність до рідку рецепторів (K<sub>i</sub> < 100 nM) серотоніну 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; допаміну D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; холінергічних мускаринових рецепторів M1-M5; α1-адренергічних; гістамінових H1-рецепторів. Показання. Оланзапін показаний для лікування шизофренії. Ефективний для підтримання досягнутого клінічного ефекту під час тривалої терапії у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на початкову терапію. Показаний для лікування маніакальних епізодів помірної та важкого ступеня. Показаний для профілактики повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивну відповідь при лікуванні оланзапіном манії. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Відомий ризик закритокутової глаукоми. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Шизофренія. Початкова доза становить 10 мг 1 раз на добу. Маніакальні епізоди. Початкова доза становить 15 мг у вигляді одноразової добової дози при монотерапії або 10 мг на добу при комбінованій терапії. Попередження рецидивів при біполярних розладах. Початкова доза становить 10 мг на добу. Побічні реакції: сонливість, збільшення маси тіла, підвищення рівнів пролактину, холестерину, глюкози та тригліцеридів у крові, підвищення апетиту, запаморочення, акатизія, паркінсонізм, ортостатична гіпотензія, астенія, стомлюваність, набряки. Категорія відпуску: за рецептом.

2. Bandelow, B., Werner, A.M., Kopp, I. et al. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 272, 571–582 (2022).

3. Olanzapine as a possible treatment for anxiety due to vascular dementia: an open study. Rita Moretti, Paola Torre, Rodolfo M Antonello, Tatiana Cattaruzza, Giuseppe Cazzato, Antonio Bava.

4. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Esple A, Esple C, Gringras P, Krystal A, Nutt D, Selsick H, Sharpley A. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. J Psychopharmacol. 2019 Aug;33(8):923-947.

5. Sleep architecture and cognitive changes in olanzapine-treated patients with depression: a double blind randomized placebo controlled trial. Lauren K Lazowski, Ben Townsend, Emily R Hawken, Ruzica Jokic, Regina du Toit, Roumen Milev.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Для отримання більш детальної інформації про лікарський засіб ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Адажио®.

РП № UA/19053/01/01, UA/19053/01/02, UA/19053/01/03

УДК [616-08+616.89]:[615.2+616.89]

Хаустова О.О., Мухаровська І.Р.

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

## Комбінована терапія посттравматичного стресового розладу у військовослужбовців (на прикладі оланзапіну)

**Резюме. Актуальність.** Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) може розвинутися у людей, що пережили травматичні події, як-от бойові дії, що особливо актуально для військовослужбовців. Наявні методи лікування ПТСР не завжди є ефективними через низку медичних та психологічних факторів, що спонукає до пошуку нових більш ефективних та безпечних підходів у лікуванні ПТСР. **Мета дослідження** полягала в оцінці ефективності та переносимості комбінованого прийому селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та оланзапіну в дозуванні 2,5–5 мг у військовослужбовців з ПТСР. **Матеріали та методи.** На основі інформованої згоди у дослідженні взяли участь 96 чоловіків-військовослужбовців віком від 18 до 65 років з діагнозом «посттравматичний стресовий розлад» (F43.1). Це дослідження було подвійним рандомізованим контрольованим дослідженням ефективності та переносимості оланзапіну у схемі комбінованого лікування військовослужбовців з ПТСР. Тривалість участі в дослідженні становила 10 тижнів. Опитуваним методом простої рандомізації розподіляли в одну з двох груп: основну або контрольну. Основна група отримувала СІЗЗС та оланзапін (Адажио, 2,5 мг; 5 мг; АТ «Фармак») у дозуванні 2,5 мг/день (5 мг/день для курців) протягом 56 днів (8 тижнів, 7 візитів), контрольна група отримувала лише СІЗЗС протягом 56 днів (8 тижнів). Оцінка ефективності проводилась на підставі динаміки тяжкості ПТСР в процесі лікування (дні: 7, 14, 28, 42 і 56-й) за допомогою таких психологічних шкал: PCL-5, CGI-S, CGI-I, PROMIS-SD та HAM-A. **Результати.** Основна група вже з першого тижня дослідження мала суттєве поліпшення сну порівняно з контрольною групою. Більш стрімке зниження тривожності під час додаткового прийому оланзапіну спостерігалось вже протягом першого тижня й надалі, тоді як у групі, що приймала лише СІЗЗС, після 42-го дня протитривожний ефект майже спинився. Частка пацієнтів з основної групи, у якій відбулося поліпшення на 1 або більше бал за CGI-S за 56 днів, становила 89,8 %, з групи контролю — 72,3 %. Частка пацієнтів, у яких суб'єктивна оцінка лікарем їхньої динаміки (CGI-I) була визначена як «значно поліпшилося» або «більшою мірою поліпшилося», в основній групі становила 30,61 %, тоді як в групі порівняння — 19,15 %. Аналіз лінійної регресії зі змішаними ефектами виявив: 1) зменшення загального бала за PCL-5 із часом (у середньому –0,152 бала в день), проте відсутність відмінностей у динаміці посттравматичного стресу між групами; 2) зменшення загального бала за HAM-A із часом (у середньому –0,133 бала в день), а також статистично значущу відмінність у динаміці тривоги між групами; 3) проблеми зі сном зменшувались протягом часу, проте в групі, що додатково приймала оланзапін, зменшення симптомів відбувалось швидше. Аналіз кривих виживаності дозволив виявити, що поява побічних ефектів (в усіх зареєстрованих випадках це було почуття нудоти) в групі, що додатково приймала оланзапін, відзначалася у меншій кількості пацієнтів, що може підтверджувати протинудотну дію



оланзапіну. **Висновки.** Додавання оланзапіну (Адажіо, 2,5 мг; 5 мг; АТ «Фармак») до схеми лікування СІЗЗС у військовослужбовців, які страждають на ПТСР, вплинуло на динаміку зменшення симптомів тривоги та розладів сну, але зниження симптомів ПТСР загалом було порівнянне в обох групах. Таким чином, додавання оланзапіну до стандартного лікування СІЗЗС може бути корисним для швидкого зниження тривожності та поліпшення сну у пацієнтів з ПТСР.

**Ключові слова:** лікування ПТСР; військовослужбовці; оланзапін; СІЗЗС; комбінована психофармакотерапія

## Вступ

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) є серйозним психічним розладом, який може розвинутися у людей, що пережили травматичні події, як-от бойові дії [1]. У популяції військовослужбовців поширеність ПТСР може становити від 1,2 до 87,5 %, річна поширеність — від 6,7 до 50,2 %, а поширеність протягом життя — від 7,7 до 17 % [2]. Це свідчить про значущість проблеми ПТСР серед військовослужбовців, адже цей розлад має серйозний вплив на їхнє психічне здоров'я та якість життя, що потребує особливої уваги та розробки ефективних методів лікування [3, 4].

За останні 15 років було проведено багато досліджень щодо терапії ПТСР у військових. Проте навіть найефективніші існуючі методи, як-от індивідуальна травмофокусована терапія, не завжди доступні пацієнтам через обмежений доступ до підготовлених психотерапевтів та високу вартість лікування [5]. Методи експозиційної терапії також виявляють меншу ефективність у військових вибірках порівняно з цивільними [6].

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) є першою лінією фармакотерапії ПТСР (зокрема, для пацієнтів з відсутністю належного доступу до травмофокусованої терапії) у багатьох клінічних настановах і показують статистично значуще зменшення симптомів ПТСР [5]. І хоча СІЗЗС, за результатами систематичних оглядів, є значущо кращими за плацебо у зменшенні симптомів ПТСР, розмір ефекту все одно досі залишається невеликим [7–9]. Окрім того, хоча СІЗЗС наразі є найпоширенішими препаратами, що призначаються військовослужбовцям із ПТСР, з роками спостерігається зменшення відсотка пацієнтів, які приймають ліки від ПТСР. На думку деяких авторів, це може відображати, зокрема, занепокоєння щодо ефективності та побічних ефектів від медикаментозного лікування [10].

Таким чином, існуючі методи лікування ПТСР, як-от фармакотерапія СІЗЗС та психотерапія, не завжди є ефективними для всіх пацієнтів. Пацієнти можуть не реагувати на стандартні методи лікування або відчувати сильні побічні ефекти, що спонукає до пошуку нових підходів до лікування ПТСР, які б були більш ефективними та переносимими [11, 12].

Антипсихотики, зокрема оланзапін, є перспективними як доповнююча терапія при ПТСР. Наразі існує невизначеність щодо настанов з фармакологічного лікування ПТСР — настанови Національного інституту досконалості охорони здоров'я та медичної допомоги (NICE) й Агентства з досліджень та якості у сфері охорони здоров'я (AHRQ) рекомендують використання

антипсихотиків, як-от рисперидон, кветіапін та оланзапін, у терапії ПТСР [11, 13]. Водночас метааналіз 30 досліджень продемонстрував амбівалентні дані щодо ефективності комбінованої терапії ПТСР [8].

Попередні дослідження показали перспективність призначення антипсихотиків для впливу на стійкі симптоми ПТСР, зокрема на порушення сну [14, 15]. Хоча наразі чітких доказів щодо однозначної ефективності такої практики для військовослужбовців з ПТСР немає [14], результати метааналізу показали, що деякі атипичні антипсихотики поліпшують лікування ПТСР, пов'язаного з бойовими діями, зокрема, що оланзапін підходить для ветеранів з надзвичайно тяжкими симптомами ПТСР [16]. Окрім того, при використанні антипсихотиків у популяції військовослужбовців з ПТСР не спостерігалось значущого збільшення кількості побічних реакцій на препарат [16]. Дослідження свідчать про можливість застосування оланзапіну для зменшення посттравматичних кошмарів [17] та поліпшення афективних симптомів у пацієнтів з ПТСР [18].

Однак досліджень щодо застосування антипсихотиків, зокрема оланзапіну, як додаткової терапії до СІЗЗС при ПТСР наразі мало, а рівень доказовості залишається невисоким [19]. Тому метою цього дослідження була оцінка ефективності та переносимості комбінованого прийому СІЗЗС та оланзапіну в дозуванні 2,5–5 мг порівняно з прийомом лише СІЗЗС у військовослужбовців з посттравматичним стресовим розладом.

## Матеріали та методи

**Досліджувана популяція.** Дослідження схвалено локальним етичним комітетом і проведено за письмовою згодою всіх учасників відповідно до принципів біоетики, визначених Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО). У дослідженні взяли участь пацієнти чоловічої статі віком від 18 до 65 років з діагнозом «посттравматичний стресовий розлад», який встановлюється відповідно до Міжнародного класифікатора хвороб (МКХ-10, код діагнозу F43.1).

У дослідженні брали участь пацієнти, що відповідали наступним критеріям:

1. Військовослужбовці віком від 18 до 65 років.
2. Пацієнти з діагнозом: посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) (F43.1 згідно з МКХ-10).
3. Загальний бал за шкалою PCL-5  $\geq$  33.
4. Загальний бал за шкалою загального клінічного враження про тяжкість (CGI-S)  $\geq$  4 (помірно виражений розлад).

5. Тривалість симптомів ПТСР  $\leq 6$  місяців.
6. Згода пацієнта застосовувати надійні методи контрацепції в період дослідження.
7. Здатність пацієнта дотримуватись вимог протоколу.
8. Письмова інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

У дослідження не включалися пацієнти, які мали хоча б один з наступних критеріїв:

1. Відома гіперчутливість до будь-якого з компонентів досліджуваного препарату.
2. З моменту травматичної події минуло менше ніж місяць.
3. Психотичні розлади в анамнезі.
4. Епілепсія, судомні стани в анамнезі.
5. Пацієнти, в яких був встановлений первинний поточний діагноз: депресивний епізод (F32), дистимія (F34.1), obsесивно-компульсивний розлад (F42), генералізований тривожний розлад (F41.1), панічний розлад (F41.0), фобічні тривожні розлади (F40), біполярний афективний розлад (F31).
6. Ознаки іншої тяжкої супутньої патології, про яку відомо з анамнезу, фізикального огляду і лабораторного обстеження, яка, на думку дослідника, здатна вплинути на результати дослідження або перешкодити пацієнту закінчити дослідження.

7. АсАТ, АлАТ в 2 і більше рази перевищує верхню межу норми; загальний білірубін сироватки крові в 2 і більше рази перевищує верхню межу норми.

8. Пацієнти, які отримували препарати з психотропним компонентом, нейролептики, антидепресанти, анксиолітики, снодійні за 2 тижні до початку лікування.

9. Немоżliвість відмовитися від прийому алкоголю на період участі у дослідженні.

10. Наявна наркотична залежність.

11. Одночасна участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні або участь у клінічному дослідженні протягом 3 місяців, що передують скринінгу.

Пацієнти мали бути виключені з дослідження при виникненні будь-якої із наступних ситуацій:

1. Відкликання інформованої згоди.
2. Помилкове включення пацієнта в дослідження (невідповідність критеріям включення/невключення) чи поява будь-якого критерію невиключення в процесі дослідження.

3. Виникнення у пацієнта в ході дослідження серйозного та/або неочікуваного побічного явища або побічної реакції, що вимагає відміни досліджуваного препарату.

4. Значне погіршення загального стану пацієнта, що вимагає призначення забороненої в період дослідження терапії.

5. Розвиток серйозного інфекційного захворювання, яке потребує призначення супутньої терапії, яка, на думку дослідника, може вплинути на результати дослідження.

6. Недотримання пацієнтом режиму лікування або процедур, передбачених протоколом.

7. Втрата контакту з пацієнтом.

**Дизайн і процедури дослідження.** Це дослідження було подвійним рандомізованим контрольованим дослідженням ефективності та переносимості оланзапіну у схемі комбінованого лікування військовослужбовців з посттравматичним стресовим розладом.

Тривалість участі в дослідженні для кожного пацієнта становила 10 тижнів, з них:

- скринінг — до 14 днів. Скринінг міг тривати менше ніж 14 днів за умови дотримання пацієнтом відмови від застосування препаратів з психотропним компонентом, нейролептиків, антидепресантів, снодійних або анксиолітиків не менше ніж за 14 днів до рандомізації і початку лікування;
- лікування — 8 тижнів (56 днів).

Усі досліджувані методом простої рандомізації розподілялися в одну з двох груп: основну або контрольну. Основна група отримувала СИЗЗС та оланзапін (Адажио, 2,5 мг; 5 мг; АТ «Фармак») у дозуванні 2,5 мг/день (5 мг/день для курців) протягом 56 днів (8 тижнів), контрольна група отримувала лише СИЗЗС протягом 56 днів (8 тижнів). Окрім того, пацієнти могли приймати препарати, які постійно застосовують для лікування супутніх захворювань, крім тих, які заборонені протоколом. Також пацієнти в обох групах мали можливість проходити травмофокусовану психотерапію, а ще її окремі варіанти, як-от травмофокусована когнітивно-поведінкова психотерапія (КПТ), когнітивно-процесуальна психотерапія, КПТ з пролонгованою експозицією, нарративна експозиційна психотерапія, а також десенсибілізація та переробка психічної травми рухами очей.

Під час дослідження пацієнти мали 7 візитів до лікаря.

— Візит 1 (дні 0–14) — скринінг, попередня оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/невключення, відміна терапії, яку пацієнт приймав для лікування ПТСР, отримання даних лабораторних досліджень.

— Візит 2 — скринінг, оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/невключення, рандомізація, призначення лікування.

— Візит 3 — 7-й день (1-й тиждень) лікування.

— Візит 4 — 14-й день (2-й тиждень) лікування.

— Візит 5 — 28-й день (4-й тиждень) лікування.

— Візит 6 — 42-й день (6-й тиждень) лікування.

— Візит 7 — 56-й день (8-й тиждень) — заключний.

Дні візитів могли бути зміщені на  $\pm 3$  дні з об'єктивних причин (якщо візит припадав на вихідний або святковий день).

На візиті 1 потенційному досліджуваному усно пояснювали умови дослідження, ознайомлювали з письмовою «Інформацією для пацієнта» та пропонували підписати форму інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні. Після підписання пацієнтом форми інформованої згоди проводились скринінгові процедури; тривалість скринінгу — до 14 днів. Скринінг міг тривати менше ніж 14 днів за умови дотримання пацієнтом відмови від застосування препаратів з психотропним компонентом, нейролептиків, снодійних або

анксиолітиків не менше ніж за 14 днів до рандомізації і початку лікування.

**Психодіагностичне оцінювання.** Оцінка ефективності проводилась на підставі динаміки тяжкості ПТСР у процесі лікування (дні: 7, 14, 28, 42 і 56-й), яка оцінювалася за допомогою таких психологічних шкал:

1. Опитувальник симптомів ПТСР (PCL-5).
2. Шкала загального клінічного враження, тяжкість захворювання (CGI-S).
3. Шкала загального клінічного враження, поліпшення (CGI-I).
4. Шкала оцінки порушень сну (PROMIS-SD).
5. Клінічна шкала тривоги Гамільтона (HAM-A).

**Опитувальник симптомів ПТСР**, що має добру внутрішню узгодженість ( $\alpha = 0,94$ ), надійність ( $r = 0,82$ ), конвергентну ( $r_s = 0,74-0,85$ ) та дискримінантну ( $r_s = 0,31-0,60$ ) валідність, використовується для оцінки тяжкості симптомів ПТСР [20]. PCL-5 містить 20 тверджень, кожне з яких досліджуваний оцінює за 5-бальною шкалою від 0 (зовсім не турбувало) до 4 балів (дуже турбувало). Оцінки усіх тверджень надалі підсумовуються у загальний бал від 0 до 80. Симптоми ПТСР можна вважати клінічно значущими, якщо загальний бал за PCL-5 становить 33 бали і вище.

**Шкали загального клінічного враження (CGI)** є методиками вимірювання вираженості симптомів, відповіді на лікування та ефективності терапії в дослідженнях лікування пацієнтів з психічними розладами [21].

**Шкала загального клінічного враження, тяжкість захворювання (CGI-S)** — це 7-бальна шкала, яка вимагає від лікаря оцінити тяжкість захворювання пацієнта на даний момент порівняно з його минулим досвідом роботи з пацієнтами, які мають такий самий діагноз. Можливі варіанти відповідей: 0 — норма, не хворий; 1 — межовий стан; 2 — легкий ступінь захворювання; 3 — середня тяжкість захворювання; 4 — виражене захворювання; 5 — тяжке захворювання; 6 — належить до пацієнтів із найтяжчим ступенем захворювання [21].

**Шкала загального клінічного враження, поліпшення (CGI-I)** — це 7-бальна шкала, яка вимагає від лікаря оцінити, наскільки стан пацієнта поліпшився або погіршився порівняно з початковим станом. Можливі варіанти відповідей: 1 — дуже поліпшився; 2 — значно поліпшився; 3 — мінімально поліпшився; 4 — без змін; 5 — мінімально погіршився; 6 — значно погіршився; 7 — дуже сильно погіршився [21].

**Шкала оцінювання інформації щодо повідомлених пацієнтом наслідків порушень сну (PROMIS-SD, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance)** — шкала з 8 запитань про сон, кожне з яких оцінюється від 1 до 5 балів та підсумовується у загальний бал від 0 до 40. PROMIS-SD є надійною та валідною шкалою, яка дозволяє оцінити різні аспекти сну протягом минулого тижня [22].

**Клінічна шкала тривоги Гамільтона (HAM-A)**, що відзначається валідністю та клінічною значущістю, використовується для клінічної оцінки та моніторингу різних розладів тривожності [23]. HAM-A охоплює широкий спектр психічних та соматичних симптомів

тривоги та складається з 14 пунктів, кожен з яких оцінюється від 0 (відсутність симптому) до 4 балів (надзвичайна вираженість), які підсумовуються у загальний бал від 0 до 56.

**Первинна кінцева точка:** медіанна кількість балів за шкалою PCL-5.

#### **Вторинні кінцеві точки:**

— кількість та частка у відсотках пацієнтів у групах, у яких було досягнуто категорії «достатня ефективність»;

— кількість та частка у відсотках пацієнтів у групах, у яких було досягнуто поліпшення стану на 1 категорію у більшості за шкалою CGI-S на 56-й день лікування;

— оцінка лікування дослідником за шкалою загального клінічного враження CGI-I на 56-й день лікування (8-й тиждень) характеризується як «значне поліпшення» або «виражене поліпшення»;

— середні значення загального бала за шкалою оцінки порушень сну (PROMIS-SD) на 0, 7, 14, 28, 42 і 56-й дні лікування в групах;

— кількість та частка у відсотках пацієнтів у групах, які відмовилися від подальшої участі в дослідженні у зв'язку з неефективністю лікування.

**Розрахунок розміру вибірки.** У попередніх дослідженнях автори зазначали 10 балів як маркер мінімальної клінічно значущої різниці між групами [24–27]. Таким чином, відповідно до цього консенсусу, різниця між групами в 10 або більше балів за PCL-5 була визначена як клінічно значуща. З урахуванням можливого вибуття пацієнтів у процесі дослідження, для оцінки різниці між групами у 10 балів при стандартному відхиленні 15 балів [20] загальна кількість пацієнтів має становити 96 пацієнтів (2 групи по 48 пацієнтів) для досягнення 90% потужності при  $p < 0,05$ .

**Статистичний аналіз.** Перевірка нормальності розподілу здійснювалась за допомогою тесту Шапіро — Уїлка. Описова статистика представлена у вигляді середнього значення та стандартного відхилення, а також першого, другого (медіани) та третього квартилів. Порівняння показників двох груп на кожній з часових точок відбувалося з використанням t-тесту для непов'язаних вибірок.

Додатково було побудовано лінійні регресійні моделі зі змішаними ефектами (інтерцепт та нахил згруповані для кожного пацієнта). Методом оцінки параметрів була обмежена максимальна правдоподібність (REML). Показник  $p < 0,05$  було визначено як статистично значущий.

Для оцінки ймовірності появи побічних ефектів було побудовану криву виживаності Каплана — Мейера з 95% довірчими інтервалами (ДИ).

Аналіз та візуалізація даних відбувались з використанням мови програмування python 3.12.1 у середовищі Microsoft Visual Code 1.90.1.

## **Результати**

Дослідження проводилось із залученням 96 чоловіків-військовослужбовців віком  $42,17 \pm 10,10$  року. Описова статистика результатів за шкалою PCL-5 та результати t-тестів наведено у табл. 1.



Кількість пацієнтів, у яких показник PCL-5 зменшився на 10 балів або більше, в обох групах був подібний (48,94 % — у групі контролю, 46,94 % — у групі дослідження). Таким чином, між групами не було виявлено різниці у загальному балі PCL-5 на кожній з часових точок. Пацієнти групи, що додатково приймала оланзапін, показали більш раптові зменшення симптомів посттравматичного стресу, тоді як пацієнти, що приймали виключно СИЗС, мали більш поступове зменшення симптомів, проте надалі різниця в динаміці між групами зменшилася (рис. 1).

Було виявлено статистично значущу різницю в інтенсивності розладів сну (загальний бал за PROMIS-SD) вже з першого тижня дослідження (табл. 2).

Таким чином, група, що приймала додатково оланзапін, вже з першого тижня дослідження мала меншу кількість проблем зі сном, ніж група, що приймала виключно СИЗС.

Найбільш значущою була різниця між групами у динаміці тривоги протягом часу — вже на 7-й день різниця була статистично значущою, і хоча протягом другого тижня дещо зменшилась, в подальшому залишалась статистично значущою (табл. 3).

Більш стрімке зниження тривожності під час додаткового прийому оланзапіну спостерігалось вже протягом першого тижня й надалі, тоді як у групі, що приймала лише СИЗС, після 42-го дня протитривожний ефект майже спинився (рис. 2).

**Таблиця 1. Описова статистика балів за PCL-5**

Термін	СИЗС (n = 43)		СИЗС + оланзапін (n = 48)		p
	$\mu \pm \sigma$	Q2 (Q1–Q3)	$\mu \pm \sigma$	Q2 (Q1–Q3)	
День 0	46,49 ± 8,13	28 (38,5–52)	48,35 ± 8,99	47 (41–56)	0,291
День 7	47,00 ± 18,63	45 (31,5–59,5)	40,49 ± 16,79	44 (28–53)	0,075
День 14	47,49 ± 16,95	45 (34–59)	42,06 ± 15,36	45 (30–54)	0,103
День 28	39,74 ± 12,83	40 (29,5–47,5)	41,06 ± 14,35	40 (35–51)	0,637
День 42	40,68 ± 4,32	40 (38–44,5)	39,86 ± 4,41	40 (36–43)	0,357
День 56	39,83 ± 5,92	39 (36–45)	38,35 ± 6,21	39 (33–43)	0,234

**Таблиця 2. Описова статистика балів за PROMIS-SD**

Термін	СИЗС (n = 43)		СИЗС + оланзапін (n = 48)		p
	$\mu \pm \sigma$	Q2 (Q1–Q3)	$\mu \pm \sigma$	Q2 (Q1–Q3)	
День 0	24,17 ± 6,87	25 (21–29)	23,92 ± 7,49	24 (18–28)	0,864
День 7	23,38 ± 5,08	24 (20–26,5)	21,27 ± 5,15	22 (17–25)	0,045
День 14	21,4 ± 5,1	22 (18–24,5)	18,92 ± 4,56	20 (16–22)	0,014
День 28	19,89 ± 2,70	20 (18–22)	17,69 ± 3,66	19 (16–20)	0,065
День 42	19,98 ± 3,10	20 (18–22)	16,51 ± 3,24	20 (18–22)	0,025
День 56	19,43 ± 2,45	19 (18–21)	15,00 ± 2,61	15 (13–17)	< 0,001

**Таблиця 3. Описова статистика балів за HAM-A**

Термін	СИЗС (n = 43)		СИЗС + оланзапін (n = 48)		p
	$\mu \pm \sigma$	Q2 (Q1–Q3)	$\mu \pm \sigma$	Q2 (Q1–Q3)	
День 0	28,70 ± 2,99	29 (26–31)	30,02 ± 3,55	230 (28–33)	0,028
День 7	29,28 ± 3,02	29 (28–31,5)	26,94 ± 3,68	26 (25–29)	0,003
День 14	26,06 ± 3,34	27 (24–28,5)	24,31 ± 4,46	24 (21–27)	0,404
День 28	24,81 ± 3,03	25 (24–27)	22,86 ± 3,77	23 (20–25)	0,006
День 42	22,26 ± 4,06	22 (20–25)	20,39 ± 4,67	21 (18–23)	0,039
День 56	22,30 ± 4,40	23 (19–25)	18,12 ± 3,52	16 (11–19)	< 0,001

**Таблиця 4. Описова статистика балів за CGI-I та CGI-S**

Шкала	СИЗС (n = 43)		СИЗС + оланзапін (n = 48)		p
	$\mu \pm \sigma$	Q2 (Q1–Q3)	$\mu \pm \sigma$	Q2 (Q1–Q3)	
CGI-S (день 0)	5,11 ± 1,09	5 (4–6)	5,16 ± 1,01	5 (4–6)	0,791
CGI-S (день 56)	3,98 ± 1,38	4 (3–5)	3,24 ± 0,83	3 (3–4)	0,002
CGI-I	3,81 ± 1,35	4 (3–5)	3,14 ± 1,26	3 (2–4)	0,014

Окрім того, лікарі при суб'єктивній оцінці стану пацієнтів оцінювали групу, що приймала оланзапін, як таку, що мала легші симптоми наприкінці дослідження та більш значне поліпшення (табл. 4).

Частка пацієнтів основної групи, у якій відбулося поліпшення на 1 або більше бал за CGI-S за 56 днів, становила 89,8 %, групи контролю — 72,3 %. Частка

пацієнтів, у яких суб'єктивна оцінка лікарем їхньої динаміки (CGI-I) була визначена як «значно поліпшилося» або «більшою мірою поліпшилося», в основній групі становила 30,61 %, тоді як у групі порівняння — 19,15 %. Таким чином, лікарі частіше оцінювали пацієнтів, що додатково приймали оланзапін, як таких, що мають поліпшення.

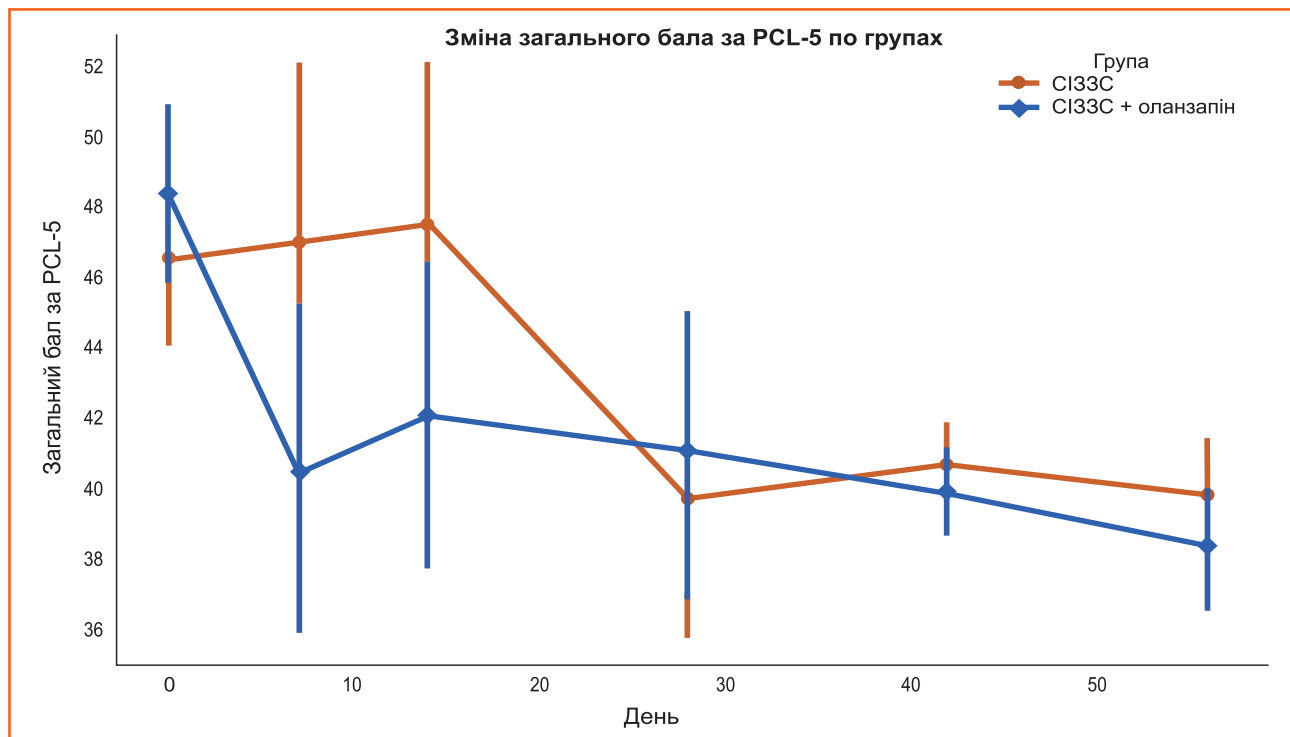


Рисунок 1. Зміна загального бала за PCL-5 з плином часу (з 95% ДІ)

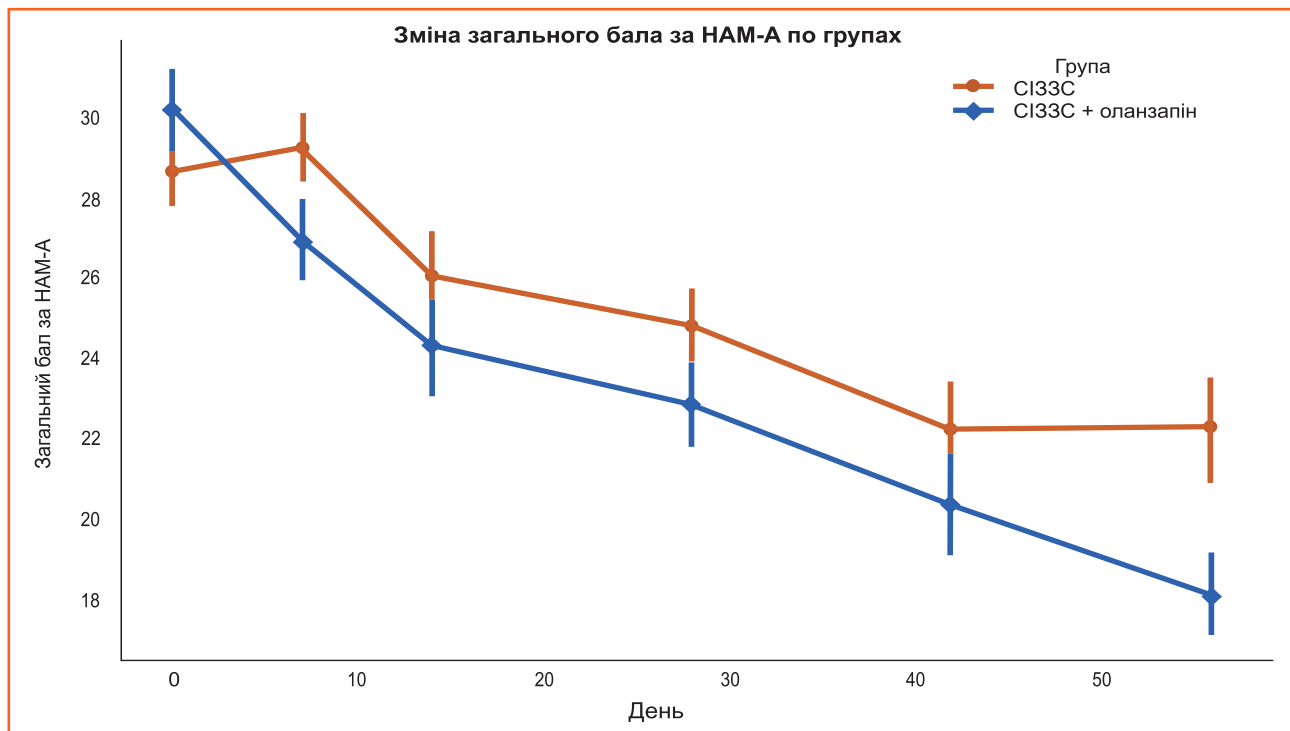
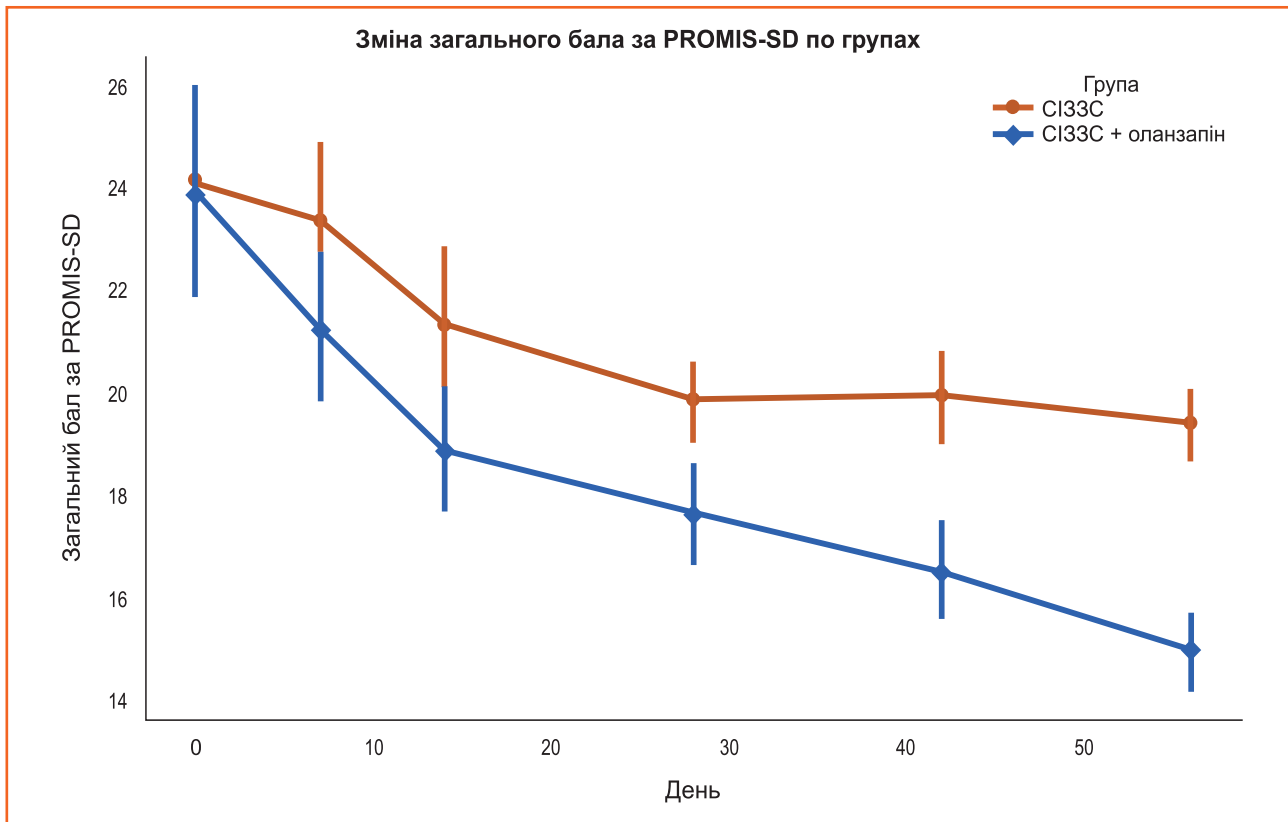
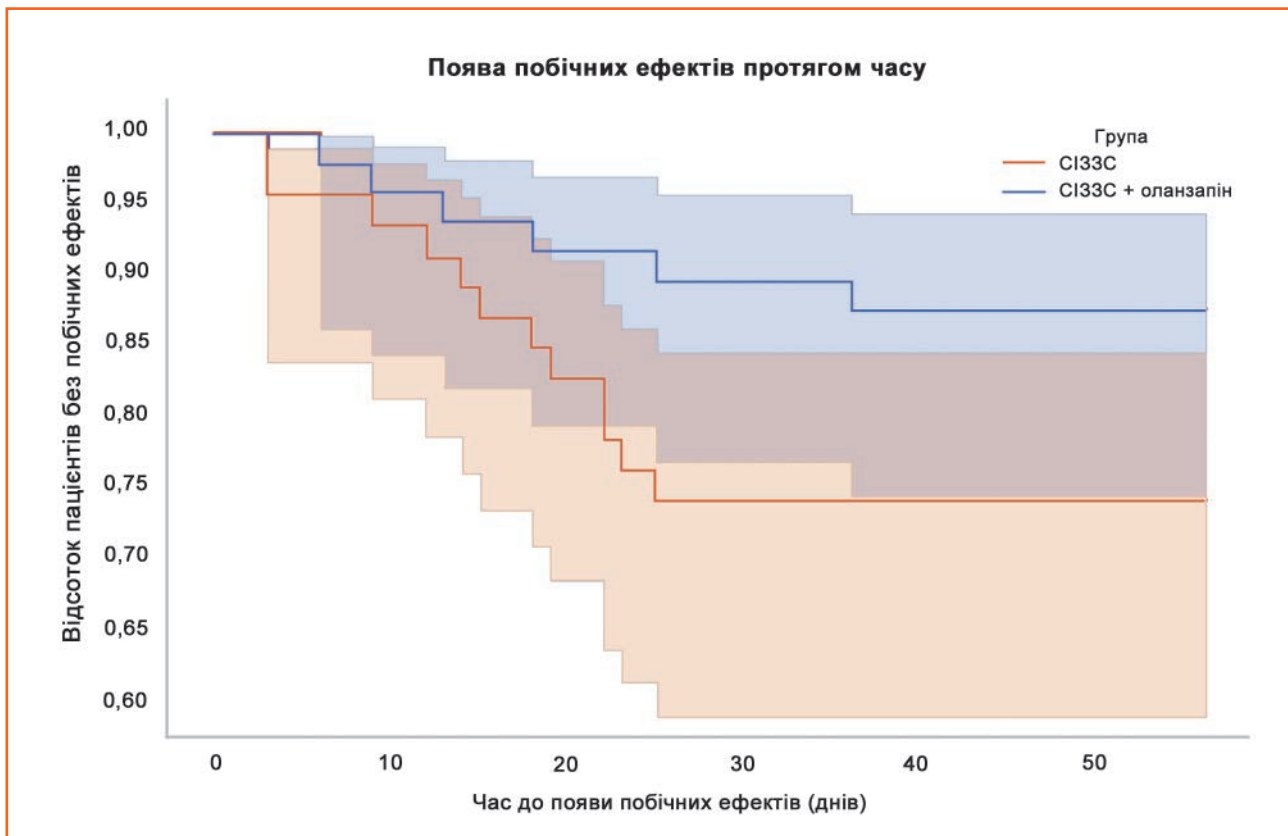


Рисунок 2. Зміна загального бала за HAM-A з плином часу (з 95% ДІ)



**Рисунок 3. Зміна загального бала за PROMIS-SD з плином часу (з 95% ДІ)**



**Рисунок 4. Ймовірність відсутності побічних ефектів в обох групах (з 95% ДІ)**



Додатково до порівняння груп у всіх часових точках було побудовано лінійні моделі, щоб оцінити статистичну значущість між групами з плином часу, враховуючи індивідуальну дисперсію показників кожного пацієнта протягом 8 тижнів.

Лінійна модель посттравматичного стресу включала 576 спостережень з 6 часових точок, згрупованих по 96 пацієнтах. Аналіз лінійної регресії зі змішаними ефектами виявив статистично значуще зменшення загального бала за PCL із часом (у середньому  $-0,152$  бала в день), проте відсутність статистично значущих відмінностей у динаміці посттравматичного стресу між групами (табл. 5).

Іншою виявилась динаміка тривожності. Аналіз лінійної регресії зі змішаними ефектами виявив статистично значуще зменшення загального бала за HAM-A із часом (у середньому  $-0,133$  бала в день), а також статистично значущу відмінність у динаміці тривоги між групами (табл. 6).

Таким чином, хоча групи дещо відрізнялись за рівнем тривоги перед початком дослідження, використан-

ня лінійної регресії зі змішаними ефектами дозволило виявити значущу різницю між групами в динаміці тривоги — група пацієнтів, що приймала оланзапін додатково до СИЗС, показала більш стрімке зниження симптомів навіть після врахування індивідуальної варіативності під час аналізу.

Також було виявлено статистично значущі відмінності у динаміці розладів сну між двома групами — в обох групах спостерігався значущий ефект часу, що говорить про те, що проблеми зі сном зменшувались протягом часу, проте в групі, що додатково приймала оланзапін, зменшення симптомів відбувалося швидше (табл. 7).

Окрім того, спостерігалася тенденція до збільшення цієї різниці з часом, що дає підстави припускати можливість появи такої різниці під час подальшого спостереження (рис. 3).

Аналіз кривих виживаності дозволив виявити, що поява побічних ефектів (в усіх зареєстрованих випадках це було почуття нудоти) в групі, що додатково приймала оланзапін, відзначалася у меншій кількості

**Таблиця 5. Результати лінійної регресії зі змішаними ефектами із посттравматичним стресом як залежною змінною**

Показник	Коефіцієнт	Ст. похибка	z	p	95% ДІ	
Інтерцепт	47,270	2,207	21,418	< 0,001	42,944	51,596
Група [Т.СІЗС+оланзапін]	-2,570	3,089	-0,832	0,405	-8,625	3,484
Час (дні)	-0,152	0,053	-2,873	0,004	-0,256	-0,048
Час * Група [Т.СІЗС+оланзапін]	0,030	0,074	0,399	0,690	-0,116	0,175

**Таблиця 6. Результати лінійної регресії зі змішаними ефектами із тривогою як залежною змінною**

Показник	Коефіцієнт	Ст. похибка	z	p	95% ДІ	
Інтерцепт	28,836	0,377	76,578	< 0,001	28,098	29,574
Група [Т.СІЗС+оланзапін]	-0,202	0,527	-0,383	0,702	-1,235	0,831
Час (дні)	-0,133	0,011	-11,706	< 0,001	-0,156	-0,111
Час * Група [Т.СІЗС+оланзапін]	-0,064	0,016	-3,998	< 0,001	-0,095	-0,033

**Таблиця 7. Результати лінійної регресії зі змішаними ефектами із розладами сну як залежною змінною**

Показник	Коефіцієнт	Ст. похибка	z	p	95% ДІ	
Інтерцепт	23,422	0,610	38,420	< 0,001	22,227	24,617
Група [Т.СІЗС+оланзапін]	-1,031	0,853	-1,208	0,227	-2,703	0,642
Час (дні)	-0,084	0,016	-5,075	< 0,001	-0,116	-0,051
Час * Група [Т.СІЗС+оланзапін]	-0,060	0,023	-2,584	0,010	-0,105	-0,014

пацієнтів, що може підтверджувати протинудотну дію оланзапіну (рис. 4).

Отже, додатковий прийом оланзапіну також потенційно може зменшити побічну дію СІЗЗС навіть при швидкій титрації.

## Обговорення

Таким чином, у нашому дослідженні аугментації оланзапіном стандартної фармакотерапії СІЗЗС військовослужбовців з ПТСР динаміка більшості симптомів основних кластерів ПТСР була порівнянною в обох групах. Хоча протягом першого тижня група, що додатково до СІЗЗС приймала оланзапін, мала більш стрімку редукцію симптомів тривоги та інсомнії, надалі різниця між групами залишалась незначущою. Отримані нами результати узгоджуються із повідомленнями інших дослідників, які зазначили, що антипсихотики другого покоління (рисперидон, кветіапін, оланзапін, арипіпразол) можна використовувати як монотерапію або як підсилювальну терапію у разі супутнього психозу або у випадку неефективності СІЗЗС/СІЗЗСН [28], втім, існують суперечливі докази того, що вони можуть бути ефективними при ПТСР, пов'язаному з бойовими діями, через відсутність істотної різниці між різними групами фармакотерапії за шкалою CAPS [29, 30].

Проявами ПТСР, на які оланзапін мав статистично значущий вплив, виявилися нічні кошмари та труднощі із засинанням. Так, у цьому дослідженні додавання оланзапіну зменшувало частоту та інтенсивність проблем зі сном вже в перший тиждень і надалі мало значущо кращий вплив на порушення сну, ніж монотерапія СІЗЗС. Інші дослідники також зазначають, що доповнення СІЗЗС оланзапіном може бути корисним для пацієнтів із хронічним безсонням та резистентними до лікування кошмарами, незважаючи на побічні ефекти, які можуть виникнути [30, 31].

Крім того, позитивний ефект аугментації оланзапіну на емоційний стан пацієнтів з ПТСР проявлявся в значущому зменшенні проявів тривоги з часом. Низка досліджень також підтверджує дозозалежну анксиолітичну дію оланзапіну, особливо при більш тривалому лікуванні [32]. До того ж у літературі наявні дані, що підтверджують перспективність використання атипичних антипсихотиків, зокрема оланзапіну, у лікуванні генералізованого тривожного розладу, резистентного до впливу антидепресантів [33].

Дослідження аугментованої терапії ПТСР виявило, що додаткове лікування може бути найбільш корисним для пацієнтів, у яких спостерігається загострення симптомів ПТСР або супутні психічні розлади, що погіршують стан. Таким чином, використання оланзапіну у пацієнтів з коморбідним тривожним розладом виявляється доцільним.

Тривала терапія атипичними антипсихотиками може бути пов'язана з порушенням метаболізму. Так, оланзапін асоціювався з найбільшим погіршенням метаболічних профілів від року і більше після початку терапії, потім йшли рисперидон і кветіапін [34], але, на думку

авторів, для деяких пацієнтів це може бути виправданою ціною стабілізації після травматичного досвіду або значно поліпшувати симптоми ПТСР. Саме тому відсутність зафіксованого протягом періоду дослідження збільшення маси тіла у пацієнтів, з яким зазвичай асоціюється прийом оланзапіну [35], викликає зацікавленість.

Дані мережевого метааналізу клінічної ефективності та прийнятності фармакотерапевтичних засобів згідно з настановою NICE щодо ПТСР, опубліковані 2023 року, зазначають переважну ефективність оланзапіну (87,6 %), пароксетину (82,2 %) та кветіапіну (77,0 %) в терапії ПТСР за шкалою CAPS. Кветіапін (84,1 %), пароксетин (77,9 %) та рисперидон (71,1 %) виявилися найкращим терапевтичним вибором для лікування симптомів повторного переживання. Оланзапін (92,6 %), пароксетин (84,3 %) та сертралін (68,1 %) були найбільш ефективними для лікування симптомів уникнення. Кветіапін (78,3 %), сертралін (69,9 %) та пароксетин (69,4 %) були найбільш ефективними в терапії симптомів підвищеного збудження. Оланзапін (88,6 %), кветіапін (81,2 %) та пароксетин (74,1 %) найбільш ефективні для лікування симптомів депресії, а рисперидон (93,7 %), зипразидон (71,0 %) і флуоксетин (58,4 %) — симптомів тривоги. Утім, кветіапін (91,1 %), циталопрам (68,8 %), венлафаксин (67,5 %), зипразидон (63,9 %) і флуоксетин (62,5 %) продемонстрували кращу прийнятність порівняно з арипіпразолом (11,8 %), рисперидоном (23,4 %), оланзапіном (31,0 %), сертраліном (34,2 %) та плацебо (44,4 %). За сукупною оцінкою ефективності та прийнятності автори цього дослідження підтвердили використання саме пароксетину, венлафаксину та кветіапіну як лікування першої лінії ПТСР [36]. Саме низький рівень прийнятності оланзапіну через клінічно значуще ( $\geq 7\%$ ) збільшення маси тіла як побічний ефект тривалої терапії [37] обумовив його відсутність серед препаратів першої лінії терапії ПТСР попри переважну ефективність за шкалою CAPS, а також редукцію симптомів уникнення та депресії.

Отримані в нашому дослідженні результати не підтверджують докази на користь значного збільшення маси тіла, це може бути пояснено призначенням низьких доз (2,5 мг та 5 мг), а також відносно недовготривалим періодом прийому препарату, протягом якого вплив оланзапіну на метаболізм (який є добре вивченим та описаним у літературі) міг не розвинути. Разом з тим це наштовхує на думку щодо можливості короткотривалого доповнення фармакотерапії ПТСР оланзапіном, протягом якого спостерігатиметься позитивний вплив на сон та тривогу, але не метаболічний ефект.

Окрім того, ми звернули увагу на протинудотну дію оланзапіну, що було підтверджено відсутністю зареєстрованих випадків відчуття нудоти на початку терапії СІЗЗС у групі комбінованої терапії, а також на загалом краще суб'єктивне враження лікарів від стану пацієнтів, що пройшли аугментовану терапію.

Таким чином, попри відсутність значущого впливу від додавання оланзапіну до терапії СІЗЗС на перебіг ПТСР, від аугментованої терапії є користь у вигляді зменшення порушень сну та тяжкості тривоги, а також потенційного протинудотного впливу оланзапіну, що дозволить зменшити негативні ефекти від прийому СІЗЗС.

Сильні сторони дослідження включають його рандомізований контрольований дизайн, який забезпечує високий рівень надійності та мінімізує ризик упередженості. Крім того, ретельний відбір пацієнтів і суворе дотримання критеріїв включення та виключення дозволяють отримати точні дані про ефективність та безпеку оланзапіну в специфічній популяції військовослужбовців з ПТСР. Використання різних валідованих психодіагностичних шкал, як-от PCL-5, CGI-S, CGI-I, PROMIS-SD і HAM-A, дозволяє провести детальний аналіз впливу лікування на різні аспекти ПТСР, зокрема на симптоматику, тривогу і порушення сну. Систематичний підхід до аналізу даних, включаючи лінійні регресійні моделі та криві виживаності, підсилює вірогідність отриманих результатів.

Разом з тим обмеження цього дослідження включають кілька аспектів, які можуть вплинути на його результати та інтерпретацію. По-перше, обмеження вибірки лише військовослужбовцями може зменшити загальну застосовність результатів до ширшої популяції пацієнтів з ПТСР. По-друге, відносно короткий період спостереження (8 тижнів) не дає можливості брати до уваги довгострокову ефективність та переносимість лікування. Крім того, виключення пацієнтів із супутніми психічними розладами та певними фізичними станами може призвести до деякої однорідності вибірки, що може не відображати реальної клінічної картини. Використання самозвітних інструментів, як-от PCL-5, може бути суб'єктивним і впливати на точність даних.

## Висновки

Дослідження виявило, що додавання оланзапіну (Адажіо, 2,5 мг; 5 мг; АТ «Фармак») до схеми лікування СІЗЗС у військовослужбовців, які страждають на ПТСР, вплинуло на динаміку зменшення симптомів тривоги та розладів сну. Незважаючи на загальне зменшення балів ПТСР в обох групах із часом, різниці між групами не було виявлено у жодній з часових точок. Лінійний регресійний аналіз зі змішаними ефектами підтвердив ці результати, показавши відсутність значущих відмінностей у динаміці зменшення симптомів ПТСР між групами, хоча загальний рівень симптомів ПТСР зменшувався із часом.

Щодо інтенсивності розладів сну, вже починаючи з першого тижня група, яка отримувала оланзапін додатково до СІЗЗС, демонструвала статистично значущо меншу кількість проблем зі сном. Лінійний аналіз зі змішаними ефектами виявив значущу різницю в динаміці розладів сну між групами, окрім того, підтвердив загальне поліпшення сну з часом в обох групах. Це свідчить про те, що додаткове застосування оланзапіну має позитивний вплив на сон.

Найбільш значущі результати були отримані щодо динаміки тривожності. Група, яка приймала оланзапін, демонструвала більш стрімке зниження симптомів тривоги вже з 7-го дня дослідження. Лінійний аналіз зі змішаними ефектами підтвердив статистично значущу різницю між групами, показавши, що група з оланзапіном мала швидше зниження рівня тривожності. Це підкреслює потенційну користь оланзапіну як доповнення до СІЗЗС для більш ефективного зниження тривожності у військовослужбовців з ПТСР.

Таким чином, додавання оланзапіну до стандартного лікування СІЗЗС може бути корисним для швидшого зниження тривожності та поліпшення сну у пацієнтів з ПТСР. Це може допомогти у розробці більш ефективних схем лікування, що зменшують тягар розладу для пацієнтів та поліпшують їх якість життя.

**Перспективи подальших досліджень** включають необхідність триваліших спостережень для оцінки довгострокових ефектів оланзапіну у лікуванні ПТСР. Додатково варто проводити дослідження на різних популяціях пацієнтів, що може дозволити в подальшому розробити рекомендації для персоналізованої медицини.

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

**Інформація про фінансування.** Немає фінансування. Дослідження проводилося в рамках клініко-наукової роботи кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Навчально-наукового інституту психічного здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**Інформація про внесок кожного автора.** Хаустова О.О. — концепція, дизайн дослідження, збирання, обробка та аналіз матеріалів, фінальне редагування; Мухаровська І.Р. — аналіз отриманих даних, технічне редагування тексту.

## Список літератури

1. Eshel Y., Kimhi S., Marciano H., Adini B. Predictors of PTSD and Psychological Distress Symptoms of Ukraine Civilians During war. *Disaster Med Public Health Prep.* 2023. № 17. doi: 10.1017/dmp.2023.69. PMID: 37435730.
2. Prevalence of post-traumatic stress disorder in the United States: a systematic literature review. J. Schein, C. Houle, A. Urganus et al. *Curr Med Res Opin.* 2021. Vol. 37(12). P. 2151-2161. doi: 10.1080/03007995.2021.1978417.
3. Chaban O.S., Bezsheyko V.H., Khaustova O.O., Burlaka O.V., Ryvak T.B., Kyrylyuk S.S. Gender-related differences of stress reactions in Ukrainian combatants. *Pharmacia.* 2018. № 65(2). P. 3-10.
4. Чабан О.С., Хаустова О.О. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги. *Український медичний часопис.* 2022. Т. 4. С. 150. doi.org/10.32471/umj.1680-3051.150.232297.
5. Schrader C., Ross A. A Review of PTSD and Current Treatment Strategies. *Mo Med.* 2021. Vol. 118(6). P. 546-551.



6. McLean C.P., Levy H.C., Miller M.L., Tolin D.F. Exposure therapy for PTSD: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2022. Vol. 91. P. 102115. doi: 10.1016/j.cpr.2021.102115.
7. Martin A., Naunton M., Kosari S., Peterson G., Thomas J., Christenson J.K. Treatment Guidelines for PTSD: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021. Vol. 15. Issue 10(18). P. 4175. doi: 10.3390/jcm10184175.
8. Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches. M.D. Hoskins, J. Bridges, R. Sinnerton et al. *Eur J Psychotraumatol.* 2021. Vol. 26. Issue 12(1). P. 1802920. doi: 10.1080/20008198.2020.1802920.
9. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. M. Hoskins, J. Pearce, A. Bethell et al. *Br J Psychiatry.* 2015. Vol. 206(2). P. 93-100. doi: 10.1192/bjp.bp.114.148551.
10. Trends in Medication Prescribing in Patients With PTSD From 2009 to 2018: A National Veterans Administration Study. N. Holder, A. Woods, T.C. Neylan et al. *J Clin Psychiatry.* 2021. Vol. 4. Issue 82(3). P. 20m13522. doi: 10.4088/JCP.20m13522.
11. Moore B.A., Pujol L., Waltman S., Shearer D.S. Management of Post-traumatic Stress Disorder in Veterans and Military Service Members: A Review of Pharmacologic and Psychotherapeutic Interventions Since 2016. *Curr Psychiatry Rep.* 2021. Vol. 6. Issue 23(2). P. 9. doi: 10.1007/s11920-020-01220-w.
12. Randomized Controlled Trial of Riluzole Augmentation for Posttraumatic Stress Disorder: Efficacy of a Glutamatergic Modulator for Antidepressant-Resistant Symptoms. P.T. Spangler, J.C. West, C.L. Dempsey et al. *J Clin Psychiatry.* 2020. Vol. 27. Issue 81(6). P. 20m13233. doi: 10.4088/JCP.20m13233.
13. Forman-Hoffman V., Middleton J.C., Feltner C. et al. Psychological and Pharmacological Treatments for Adults with Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018. Report No.: 18-EHC011-EFReport No.: 2018-SR-01.
14. Pharmacotherapy for sleep disturbances in post-traumatic stress disorder (PTSD): A network meta-analysis. A.S. Lappas, E. Glarou, Z.A. Polyzopoulou et al. *Sleep Med.* 2024. Vol. 119. P. 467-479. doi: 10.1016/j.sleep.2024.05.032.
15. Lappas A.S., Polyzopoulou Z.A., Christodoulou N., Bozikas V.P., Samara M.T. Effects of Antidepressants on Sleep in Post-traumatic stress disorder: An Overview of Reviews. *Curr Neuropharmacol.* 2024. Vol. 22(4). P. 749-805. doi: 10.2174/1570159X21666230801144328.
16. Effectiveness, Acceptability and Safety of Pharmaceutical Management for Combat-Related PTSD in Adults Based on Systematic Review of Twenty-Two Randomized Controlled Trials. J.Z. Yan, J.L. Liu, X.Z. Li et al. *Front Pharmacol.* 2022. Vol. 18. Issue 12. P. 805354. doi: 10.3389/fphar.2021.805354.
17. Geldenhuys C., van den Heuvel L.L., Steyn P., Seedat S. Pharmacological Management of Nightmares Associated with Post-traumatic Stress Disorder. *CNS Drugs.* 2022. Vol. 36(7). P. 721-737. doi: 10.1007/s40263-022-00929-x.
18. Jerotić S., Ivković M. Pharmacological treatment of treatment-resistant depression: Towards evidence-based recommendations. *Medicinska istraživanja.* 2024. Vol. 57(1). P. 59-66. doi: 10.5937/medi57-48086.
19. Rossi R., Niolu C., Siracusano A., Rossi A., Di Lorenzo G. A Case of Comorbid PTSD and Posttraumatic OCD Treated with Sertraline-Aripiprazole Augmentation. *Case Rep Psychiatry.* 2020. Vol. 27. P. 2020:2616492. doi: 10.1155/2020/2616492.
20. Blevins C.A., Weathers F.W., Davis M.T., Witte T.K., Domino J.L. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. *J Trauma Stress.* 2015. Vol. 28(6). P. 489-98. doi: 10.1002/jts.22059.
21. Guy W. Clinical Global Impressions Scale. In *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* 1976. P. 217-222. National Institute of Mental Health.
22. Development of short forms from the PROMIS™ sleep disturbance and Sleep-Related Impairment item banks. L. Yu, D.J. Buysse, A. Germain et al. *Behav Sleep Med.* 2011. Vol. 28. Issue 10(1). P. 6-24. doi: 10.1080/15402002.2012.636266.
23. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology.* 1959. Vol. 32(1). P. 50-55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>.
24. Minimal important difference metrics and test-retest reliability of the PTSD Checklist for DSM-5 with a primary care sample. B.E. Blanchard, M. Johnson, S.B. Campbell et al. *J Trauma Stress.* 2023. Vol. 36(6). P. 1102-1114. doi: 10.1002/jts.22975.
25. Efficacy of a Therapist-Assisted Self-Help Internet-Based Intervention Targeting PTSD, Depression, and Insomnia Symptoms After a Disaster: A Randomized Controlled Trial. G. Belleville, M.C. Ouellet, V. Békés et al. *Behav Ther.* 2023. Vol. 54(2). P. 230-246. doi: 10.1016/j.beth.2022.08.004.
26. Psychometric properties of the PTSD Checklist for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition (PCL-5) in veterans. M.J. Bovin, B.P. Marx, F.W. Weathers et al. *Psychol Assess.* 2016. Vol. 28(11). P. 1379-1391. doi: 10.1037/pas0000254.
27. Weathers F.W., Litz B.T., Keane T.M., Palmieri P.A., Marx B.P., Schnurr P.P. 2013. The PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5). Scale available from the National Center for PTSD at [www.ptsd.va.gov](http://www.ptsd.va.gov).
28. Al Jowf G.I., Ahmed Z.T., Reijnders R.A., de Nijs L., Eijssen L.M.T. To Predict, Prevent, and Manage Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Pathophysiology, Treatment, and Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 9. Issue 24(6). P. 5238. doi: 10.3390/ijms24065238.
29. Trauma-coerced attachment and complex PTSD: Informed care for survivors of human trafficking. R. Chambers, M. Gibson, S. Chaffin et al. *Journal of Human Trafficking.* 2024. Vol. 10(1). P. 41-50. doi: 10.1080/23322705.2021.2012386.
30. Quetiapine Add-On Therapy May Improve Persistent Sleep Disturbances in Patients with PTSD on Stable Combined SSRI and Benzodiazepine Combination: A One-Group Pretest-Posttest Study. M. Vilibić, V. Peitl, M. Živković et al. *Psychiatr Danub.* 2022. Vol. 34(2). P. 245-252. doi: 10.24869/psyd.2022.245.
31. Carey P., Suliman S., Ganesan K., Seedat S., Stein D.J. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: Efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum. Psychopharmacol.* 2012. № 27. P. 386-391. doi: 10.1002/hup.2238.
32. Lockington M.R., Hughes R.N. Effects of olanzapine on anxiety-related behaviour in male and female rats assessed after 21-24 and 42-45 days of chronic treatment. *Behav Pharmacol.* 2021. Vol. 32(2&3). P. 194-211. doi: 10.1097/FBP.0000000000000612.
33. Ansara E.D. Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Ment Health Clin.* 2020. Vol. 10(6). P. 326-334. doi: 10.9740/mhc.2020.11.326.
34. Cohen B., Maguen S., Seal K., Neylan T. Comparing Medications Added to a Serotonin Reuptake Inhibitor to Treat Patients with

PTSD [Internet]. Washington (DC): Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI); 2021. <https://doi.org/10.25302/05.2021.cer.150731834>.

35. Olsson K. Posttraumatic Stress Disorder and the US Military Veteran Population. 2021. Available from: [https://digitalworks.union.edu/steinmetzsymposium/steinmetz\\_2021/posters/39/](https://digitalworks.union.edu/steinmetzsymposium/steinmetz_2021/posters/39/)

36. Clinical outcomes of recommended active pharmacotherapy agents from NICE guideline for post-traumatic stress disorder: Network meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol.* Z.X. Zhang, R.B. Liu,

J. Zhang et al. *Biol Psychiatry.* 2023. Vol. 13. Issue 125. P. 110754. doi: 10.1016/j.pnpbp.2023.110754.

37. Metabolic adverse effects of off-label use of second-generation antipsychotics in the adult population: a systematic review and meta-analysis. N. Stojios, E. Smith, S. Bowden et al. *Neuropsychopharmacology.* 2022. № 47(3). P. 664–672. doi: 10.1038/s41386-021-01163-7.

Отримано/Received 11.07.2024

Рецензовано/Revised 20.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.08.2024 ■

#### Information about authors

Khaustova Olena, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of Bogomolets National Medical University, e-mail: 7974247@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8262-5252>

Mukharovska Inna, MD, DSc, PhD, Docent, Associated Professor of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of Bogomolets National Medical University, e-mail: mukharovska.i@nmu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-8487-0497>.

**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 Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of Bogomolets National Medical University.

**Authors' contribution.** Olena Khaustova — conceptualization, research design, data gathering and analysis, final editing; Inna Mukharovska — data analysis, technical editing.

O.O. Khaustova, I.R. Mukharovska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Combined therapy of post-traumatic stress disorder in combatants (with olanzapine)

**Abstract. Background.** Post-traumatic stress disorder (PTSD) can develop in people who experienced traumatic events such as combatants. Current methods of treating PTSD are not always effective due to a number of medical and psychological factors, which prompts the search for a new, more effective and safer approaches to the treatment of PTSD. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness and tolerability of combined therapy with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and olanzapine at a dose of 2.5–5 mg in combatants with PTSD. **Materials and methods.** Based on informed consent, 96 male combatants aged 18 to 65 years with a diagnosis of PTSD (F43.1) participated in the 10-week study. It was a double-blind, randomized, controlled trial of the efficacy and tolerability of olanzapine in a combined treatment of combatants with PTSD. All subjects were divided into one of two groups by a simple randomization method: main or control. The main group received SSRIs and olanzapine (Adagio, 2.5 mg; 5 mg; JSC Farmak) at a dose of 2.5 mg/day (5 mg/day for smokers) for 56 days (8 weeks, 7 visits), the control group received only SSRIs for 56 days (8 weeks). Efficacy was assessed by the dynamics of PTSD severity during treatment (days 7, 14, 28, 42 and 56) using the following psychological scales: PCL-5, CGI-S, CGI-I, PROMIS-SD and HAM-A. **Results.** From the first week of the study, the main group had a significant improvement in sleep compared to controls. A more rapid reduction in anxiety with olanzapine supplementation was observed already during the first week and beyond, while in the SSRI-only group, the anti-anxiety effect had almost ceased after 42 days. The percentage of patients

from the main group who improved by 1 or more CGI-S points at 56 days was 89.8 %, from the control group — 72.3 %. The share of patients in whom the physician's subjective assessment of their dynamics (CGI-I) was defined as “significantly improved” or “mostly improved” in the main group was 30.61 %, while in the comparison group, it was 19.15 %. Linear regression analysis with mixed effects revealed: 1) a decrease in the total PCL score over time (on average –0.152 points per day), with no differences in posttraumatic stress dynamics between groups; 2) a decrease in the total HAM-A score over time (an average of –0.133 points per day), as well as a statistically significant difference in the dynamics of anxiety between groups; 3) sleep problems decreased over time, but in the group receiving additional olanzapine, symptoms decreased faster. The analysis of survival curves revealed that less patients in the group that additionally took olanzapine had side effects (in all reported cases, it was a feeling of nausea), which may confirm the anti-nausea effect of olanzapine.

**Conclusions.** Combined therapy with olanzapine (Adagio, 2.5 mg; 5 mg; JSC Farmak) and SSRIs in combatants suffering from PTSD impacted the reduction of anxiety and sleep disorder symptoms, yet the overall decrease in PTSD symptoms was comparable in both groups. Thus, the addition of olanzapine to the standard treatment with SSRI may be beneficial to more rapidly reduce anxiety and improve sleep in PTSD patients.

**Keywords:** treatment of post-traumatic stress disorder; combatants; olanzapine; selective serotonin reuptake inhibitors; combined psychopharmacotherapy

УДК 616.833.58-089:615.84:616-073.97-092.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.5.2024.1091>Вороді М.В.<sup>1,2</sup>, Петрів Т.І.<sup>1</sup>, Нехлопочин О.С.<sup>1</sup>, Цимбалюк В.І.<sup>3</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>3</sup>Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

## Моделювання тракційної травми периферичного нерва в експерименті

**Резюме. Актуальність.** Ушкодження периферичного нерва можуть призвести до значних функціональних порушень і зниження якості життя. Функціональне відновлення периферичного нерва є складним процесом, що залежить від багатьох факторів, деякі з яких можна контролювати для поліпшення результатів одужання. Кількість поранених із ушкодженням периферичних нервів кінцівок може становити до 25 % в умовах війни. Ступінь інвалідизації пацієнтів становить 65–70 %, тому питання відновлення периферичних нервів є надзвичайно актуальним, особливо під час війни. **Мета:** розробити модель тракційного ушкодження периферичного нерва в експерименті, що виникає внаслідок поздовжнього розтягування сідничного нерва із використанням інструмента, модифікованого на основі стандартного ранорозширювача з кремальєрною системою, який забезпечує можливість відтворення травматичних умов, що найточніше імітують реальні клінічні випадки. **Матеріали та методи.** Дослідження проводили на 20 безпородних щурах-самцях (середня маса  $225 \pm 55$  г), утримуваних у стандартних умовах віварію ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова» НАМН України з дотриманням чинних норм біоетики. Тварини були розділені на дві групи: I група тварин ( $n = 10$ ) — тракційна травма нерва (ТТН), виведення з експерименту через 15 днів з подальшим дослідженням травмованої ділянки нерва за допомогою світлової і електронної мікроскопії. II група тварин ( $n = 10$ ) — ТТН, виведення з експерименту через 30 днів з подальшим дослідженням травмованої ділянки нерва за допомогою світлової і електронної мікроскопії. Перед операцією, на 15-й та 30-й день після моделювання травми (перед забором нерва для морфологічного аналізу) визначали функціональний індекс сідничного нерва (sciatic functional index, SFI) з використанням тесту «ходьба по доріжці» (walking track test) у I та II групах тварин. Щурів утримували за стандартним 12-годинним циклом світло/темрява і з наданням вільного доступу до їжі та води. Експеримент завершувався виведенням тварин з експерименту шляхом ін'єкції летальної дози тіопенталу натрію. Для більш детального аналізу на 15-й та 30-й день після початку експерименту проводили повторні оперативні втручання для забору відповідних ділянок нерва для морфологічного дослідження. Для точної ідентифікації проксимального кінця нерва використовували методику накладання лігатури на епіневрій, що дозволяло чітко відмежувати досліджувані ділянки для подальшого аналізу. Структурні зміни в нервовій тканині аналізували за допомогою світлової та електронної мікроскопії, що забезпечувало високу деталізацію морфологічних характеристик. **Результати.** На початку експерименту, до нанесення тракційного ушкодження, SFI у першій групі дорівнював  $2,26 \pm 0,27$ , а у другій групі —  $3,14 \pm 0,53$ . Через 15 днів після моделювання травми SFI у першій групі дорівнював  $68,9 \pm 1,61$ , а у другій групі —  $70,31 \pm 1,75$ , різниця між показниками була статистично невірогідною ( $p \geq 0,05$ ). При порівнянні SFI до та після травми різниця виявилася статистично вірогідною ( $p < 0,0014$  і  $p < 0,0032$ ).

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

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

Для кореспонденції: Петрів Тарас Ігорович, кандидат медичних наук, лікар-нейрохірург, відділення відновлювальної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: [petrivtaras@gmail.com](mailto:petrivtaras@gmail.com); тел.: +380 (96) 941-28-14For correspondence: Taras Petriv, PhD in Medicine, Neurosurgeon, Department of Restorative Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 32, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: [petrivtaras@gmail.com](mailto:petrivtaras@gmail.com); phone: +380 (96) 941-28-14

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



відповідно). Через 30 днів після моделювання травми SFI у другій групі дорівнював  $32,27 \pm 1,13$  і порівняно із показником на 15-й день після травми статистично значуще відрізнявся на користь показника через 30 днів ( $p < 0,0026$ ). З точки зору біомеханіки можна виділити три основні типи ушкоджень, коли основним травмуючим механізмом є тракція: еластичне розтягнення, нееластичне (пластичне) розтягнення та розрив. Еластичне розтягнення характеризується поверненням нерва до його початкової довжини після усунення тракції. При подальшому збільшенні сили розтягнення нерв переходить у фазу пластичної деформації, під час якої відбуваються необоротні зміни в його структурі, як-от розрив аксонів, ендоневральної та периневральної оболонки. При перевищенні певного порогу розтягнення (зокрема, коли гачок зміщувався по кремальєрі на позиції 9, 10, 11-го зубців) відбувався розрив нерва. Результати морфологічних досліджень планується детально описати в майбутніх наукових публікаціях. **Висновки.** 1. Модель тракційної травми периферичного нерва є об'єктивною, про що свідчать результати функціонального індексу сідничного нерва. Ця методика є легковідтворюваною, не потребує дорогого та складного обладнання. 2. Використання моделі тракційної травми периферичного нерва в експерименті з метою вивчення лікувальних впливів при цьому типі ушкодження дозволить розширити розуміння його пато- та морфогенезу та удосконалити лікувальну тактику. 3. Екстраполяція моделі на клінічну практику дозволить поліпшити лікування потерпілих із наслідками бойових ушкоджень периферичних нервів, у яких часто має місце подібний механізм травми. **Ключові слова:** тракційна травма периферичного нерва; модель; експеримент

## Вступ

Периферичні нерви (ПН) виконують ключову функцію у передачі сенсорних і моторних сигналів між центральною нервовою системою та периферичними тканинами й органами. Ушкодження ПН можуть призвести до значних функціональних порушень і зниження якості життя. Функціональне відновлення ПН є складним процесом, що залежить від багатьох факторів, деякі з яких можна контролювати для поліпшення результатів одужання. Незважаючи на те, що травми ПН становлять менше ніж 3 % всіх травм, вони є серйозною медичною проблемою, що може спричиняти широкий спектр симптомів [1, 2]. Ступінь тяжкості цих симптомів залежить як від сили, так і від рівня травми. Тому розуміння біомеханіки травми та її впливу на ПН є критичним для оцінки можливостей відновлення [3, 4].

Одним із видів ушкоджень периферичних нервів є тракційне ушкодження, яке виникає при надмірному розтягненні нерва. Ці травми зазвичай мають стійкі наслідки, що виражаються переважно у втраті функцій та хронічному больовому синдромі [6–8].

Тракційний тип ушкодження ПН є невід'ємним компонентом бойової травми. Феномен кавітації, який виникає в тканинах під час потрапляння снарядів, що ранять, викликає розтягнення ПН з наступними фіброзними змінами у ньому і порушенням функції. Це обумовило необхідність у детальному дослідженні цього типу травми, що, у свою чергу, сприяло розвитку та вдосконаленню експериментальних моделей. Різні дослідження на тваринних моделях показали, що швидке розтягнення нервів призводить до значних ушкоджень порівняно з повільним розтягненням. Наприклад, дослідження на щурах показали, що розрив нерва зазвичай настає при прикладенні моменту сили понад 1 Н/с, а напрям навантаження значно впливає на максимальне розтягнення при розриві. Нервові волокна, які розтягували вздовж їх осі, мали меншу максимальну

деформацію при розриві, ніж ті, що піддавалися ортогональному розтягненню. Різноманіття дослідницьких підходів і методів моделювання травм поглиблює розуміння механізмів тракційного пошкодження периферичних нервів, стимулюючи розробку інноваційних методів лікування та відновлення. Це також сприяє адаптації клінічних протоколів на основі нових знань про регенерацію та відновлення функцій уражених нервів [5, 8–15].

**Мета:** розробити модель тракційного ушкодження периферичного нерва в експерименті, що виникає внаслідок поздовжнього розтягування сідничного нерва із використанням інструмента, модифікованого на основі стандартного ранорозширювача з кремальєрною системою, який забезпечує можливість відтворення травматичних умов, що найточніше імітують реальні клінічні випадки.

## Матеріали та методи

Дослідження проводили на безпородних щурах-самцях (середня маса  $225 \pm 55$  г), утримуваних у стандартних умовах віварію ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова» НАМН України з дотриманням чинних норм біоетики (Директива Ради ЄС 86/609/ЕЕС «Про наближення законів, підзаконних та адміністративних положень держав-членів про захист тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (1986), Європейська Конвенція про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (1986), Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006)). Протокол дослідження схвалено Комітетом з біоетики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Щурів утримували за стандартним 12-годинним циклом світло/темрява та з наданням вільного доступу до їжі та води. Експеримент завершувався евтана-

зією тварин за допомогою передозування тіопенталу натрію.

Тварини були розділені на дві групи: I група тварин (10) — тракційна травма нерва (ТТН), виведення з експерименту через 15 днів з подальшим дослідженням травмованої ділянки нерва за допомогою світлової і електронної мікроскопії. II група тварин (10) — ТТН, виведення з експерименту через 30 днів з подальшим дослідженням травмованої ділянки нерва за допомогою світлової і електронної мікроскопії.

**Опис моделі.** Ранорозширювач Weitlaner-Loctite був спеціально адаптований для дослідження тракційної травми сідничного нерва. Гострі зубці на дзеркалах були спилані, залишилися лише робочі поверхні у формі стрижнів. На кінцях цих стрижнів перпендикулярно до осі були вирізані спеціальні жолоби, які дозволяють безпечно поздовжнє розташування нерва, який фіксується до поверхонь інструмента за допомогою латексної гумки з вузликом на кінці (рис. 1А).

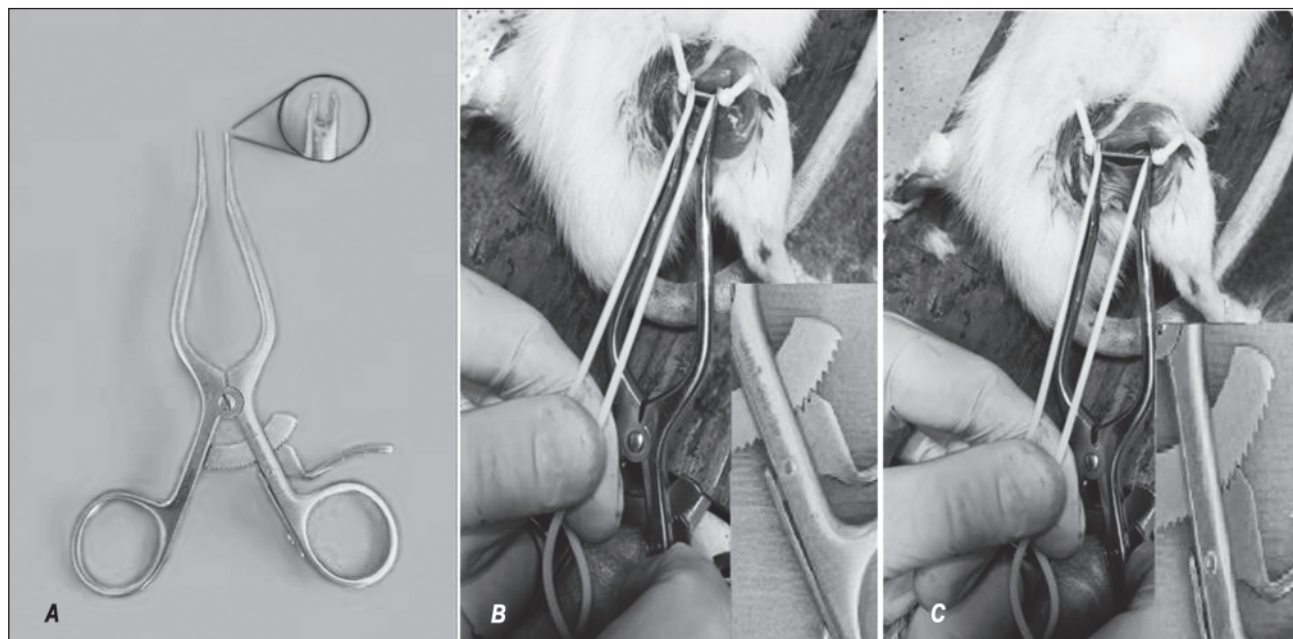
**Опис експерименту.** Перед початком процедури шур піддавався анестезії за допомогою внутрішньочеревного введення розчинів ксилазину (Sedazin, Biowet, Польща) з розрахунку 15 мг/кг і кетаміну (Calipsol, Gedeon Richter, Угорщина) з розрахунку 70 мг/кг маси, розведених у фізіологічному розчині. Тварину розміщували на животі, забезпечуючи розведення і фіксацію кінцівок для стабілізації позиції під час оперативного втручання. Для захисту від світлового подразнення голову тварини прикривали операційною білизною. Для зручності доступу до операційного поля та зменшення напруження у тканинах під задню лапу підкладали валик. Ділянку задньобочкової поверхні стегна шура голили та ре-

тельно багаторазово обробляли антисептичними розчинами. Над стегном виконували лінійний розріз шкіри, через який за допомогою тупих і гострих інструментів виділявся сідничний нерв. Далі сідничний нерв заводився у створені ложа в браншах інструмента. У вихідному положенні, яке демонструється на рис. 1В, спусковий механізм фіксується без натягу нерва, позиціонуючись на 6, 7 і 8-му зубцях кремальєри, відлік ведеться справа наліво. Довжина сідничного нерва в такому положенні дорівнювала 7 мм. У цьому стані нерв залишається без навантаження. Надалі, за допомогою вузлів на латексній гумці, нерв тісно прикріплюється до інструмента, що гарантує його фіксацію під час процедури. Для початку процесу розтягування спусковий гачок переміщується вздовж вала кремальєри, досягаючи позиції 8, 9, 10-го зубця, що забезпечує ретельно контрольоване поздовжнє натягування нерва протягом 30 секунд (рис. 1С). Довжина нерва в цьому положенні дорівнює 18 мм. Вимірюючи довжину нерва до та після розтягнення, можна визначити збільшення довжини нерва за наступною формулою:

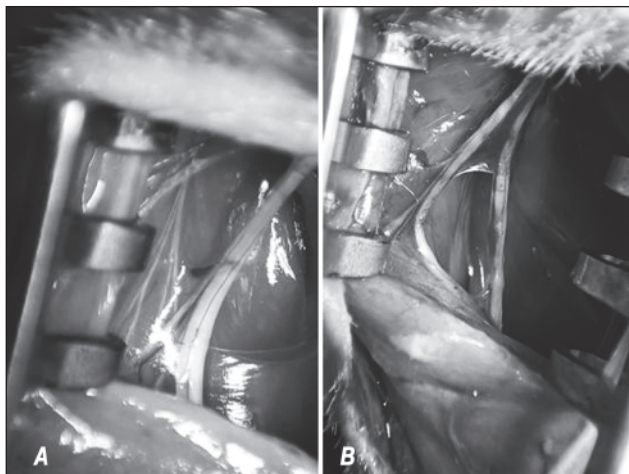
$$\begin{aligned} \text{Збільшення довжини нерва (\%)} &= \\ &= (\text{зміна довжини}/\text{початкова довжина}) \times 100 \%. \\ \text{Зміна довжини} &= \text{довжина розтягнутого нерва} - \\ &- \text{початкова довжина.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Зміна довжини} &= 18 \text{ мм} - 7 \text{ мм} = 11 \text{ мм.} \\ \text{Збільшення нерва (\%)} &= (11 \text{ мм}/7 \text{ мм}) \times 100 \% \approx \\ &\approx 157,14 \%. \end{aligned}$$

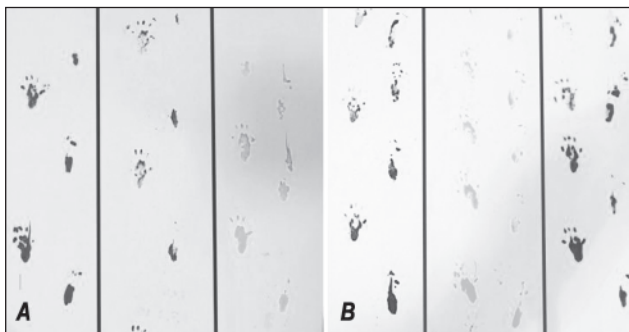
Варто зазначити, що додатковий зсув спускового гачка на один зубець вліво призводить до розриву нерва. Зміщення спускового гачка ретрактора на одну поділку відповідає силі в 1 ньютон, що дозволяє точ-



**Рисунок 1: А) модифікований ранорозширювач Weitlaner-Loctite для нанесення тракційної травми; В) фіксація нерва до бранш інструмента; С) нанесення тракційної травми протягом 30 секунд**



**Рисунок 2. Сідничний нерв щура:**  
А) до розтягнення; В) після розтягнення



**Рисунок 3. Відбитки лапок: А) на 15-ту добу та В) на 30-ту добу після тракційної травми сідничного нерва**

но дозувати навантаження на нерв. Після завершення основних маніпуляцій та гемостазу рану зашивали пошарово за допомогою атраumaticної голки із монофіламентною поліамідною ниткою 4/0 та обробляли шкіру антисептиком.

З метою запобігання інфекційним ускладненням у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (ОАО «Київмедпрепарат») у дозі 1 млн ОД на 1 кг маси тіла. З метою протизапальної і протинабрякової терапії інтраперитонеально вводили розчин дексаметазону (KRKA, Словенія) у дозі 6 мг/кг маси тіла. Після операції тварина розміщувалася у теплому боксі на підігрівачому коврику для комфортного відновлення.

**Оцінка функціонального відновлення сідничного нерва.** Оцінку відновлення функції сідничного нерва проводили за допомогою тесту «ходьба по доріжці» (walking track test) і визначення функціонального індексу сідничного нерва (sciatic functional index, SFI), оскільки відновлення корисної функції кінцівки є показником, який найбільш наближений до клінічної ситуації.

Застосовували пристрій для проведення тесту «ходьба по доріжці» [16]. Визначення SFI проводили за формулою Bain-Mackinnon-Hunter, у якій значення 0 відповідало нормальній функції кінцівки, а значення 100

відповідало повній втраті функції кінцівки, за запатентованою методикою [17].

Перш ніж наносити тракційне ушкодження нерва, усім тваринам проводили тест, де вони переміщувались через тунель, залишаючи за собою відбитки лап, попередньо забарвлених кольоровою гуашевою фарбою. Цей процес повторювався на 15-ту та 30-ту добу після моделювання травми, що дозволяло оцінити зміни у функціональному індексі сідничного нерва та динаміку відновлення. Статистичну вірогідність різниці в отриманих показниках розраховували за допомогою U-тесту Mann-Whitney для порівняння груп між собою через 15 та 30 днів спостереження. Ступінь відновлення ходи є інтегральним показником, що дозволяє дійти висновку про відновлення корисної функції кінцівки, ключового показника в дослідженні ушкоджень периферичних нервів.

## Результати та обговорення

На початку експерименту, до нанесення тракційного ушкодження, SFI у першій групі дорівнював  $2,26 \pm 0,27$ , а у другій групі —  $3,14 \pm 0,53$ . Через 15 днів після моделювання травми SFI у першій групі дорівнював  $68,9 \pm 1,61$ , а у другій групі —  $70,31 \pm 1,75$ , різниця між показниками була статистично невірогідною ( $p \geq 0,05$ ). При порівнянні SFI до та після травми різниця виявилася статистично вірогідною ( $p < 0,0014$  і  $p < 0,0032$  відповідно). Через 30 днів після моделювання травми SFI у другій групі дорівнював  $32,27 \pm 1,13$  і порівняно з показником на 15-й день після травми статистично значуще відрізнявся на користь показника через 30 днів ( $p < 0,0026$ ).

З точки зору біомеханіки можна виділити три основні типи ушкоджень, коли основним травмуючим механізмом є тракція: еластичне розтягнення, нееластичне (пластичне) розтягнення та розрив. Еластичне розтягнення характеризується поверненням нерва до його початкової довжини після усунення тракції. При подальшому збільшенні сили розтягнення нерв переходить у фазу пластичної деформації, під час якої відбуваються необоротні зміни в його структурі, як-от розрив аксонів, ендоневральної та периневральної оболонки. При перевищенні певного порогу розтягнення (зокрема, коли гачок зміщувався по кремальєрі на позиції 9, 10, 11-го зубців) відбувався розрив нерва.

Для більш детального аналізу на 15-й та 30-й день після початку експерименту проводили повторні оперативні втручання для забору відповідних ділянок нерва для морфологічного дослідження. Для точної ідентифікації проксимального кінця нерва використовували методику накладання лігатури на епіневрій, що дозволяло чітко відмежувати досліджувані ділянки для подальшого аналізу. Структурні зміни в нервовій тканині аналізували за допомогою світлової та електронної мікроскопії, що забезпечувало високу деталізацію морфологічних характеристик. Результати цих досліджень планується детально описати в майбутніх наукових публікаціях.



## Висновки

1. Модель тракційної травми периферичного нерва є об'єктивною, про що свідчать результати функціонального індексу сідничного нерва. Ця методика є легковідтворюваною, не потребує дорогого та складного обладнання.

2. Використання моделі тракційної травми периферичного нерва в експерименті з метою вивчення лікувальних впливів при цьому типі ушкодження дозволить розширити розуміння його пато- та морфогенезу та удосконалити лікувальну тактику.

3. Екстраполяція моделі на клінічну практику дозволить поліпшити лікування потерпілих із наслідками бойових ушкоджень периферичних нервів, у яких часто має місце подібний механізм травми.

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

**Внесок авторів.** Цимбалюк В.І. — концепція і дизайн дослідження, інтерпретація отриманих результатів; Вороді М.В. — концепція і дизайн дослідження, моделювання травми ПН, інтерпретація отриманих результатів; написання тексту та редагування; Петрів Т.І., Нехлопочин О.С. — написання тексту.

## Список літератури

- Lopes B, Sousa P, Alvites R, Branquinho M, Sousa AC, Mendonça C, et al. *Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. International Journal of Molecular Science.* 2022. № 23(2). P. 918. doi: 10.3390/ijms23020918.
- Gordon T. *Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. International Journal of Molecular Science.* 2020. № 21(22). P. 8652. doi: 10.3390/ijms21228652.
- Robinson LR. *Traumatic injury to peripheral nerves. Muscle Nerve.* 2022. № 66(6). P. 661-670. doi: 10.1002/mus.27706.
- Krishnan A, Verge VMK, Zochodne DW. *Hallmarks of peripheral nerve injury and regeneration. Handbook Clinics Neurology.* 2024. № 201. P. 1-17. doi: 10.1016/B978-0-323-90108-6.00014-4.
- Liu X., Duan X. *Mechanisms and Treatments of Peripheral Nerve Injury. Annals of Plastic Surgery.* 2023. № 91(2). P. 313-318. doi: 10.1097/SAP.0000000000003480.
- Li A, Pereira C, Hill EE, Vukcevic O, Wang A. *In Vitro, In Vivo and Ex Vivo Models for Peripheral Nerve Injury and Regeneration. Current Neuropharmacology.* 2022. № 20(2). P. 344-361. doi: 10.2174/1570159X19666210407155543.
- Manzanera Esteve IV, Pollins AC, Nussenbaum ME, Chaker S, Yan L, Dortch R, Thayer WP. *Longitudinal traumatic peripheral nerve injury recovery: quantitative description, classification and prediction. Regeneration Medicine.* 2023. № 18(5). P. 389-397. doi: 10.2174/rme-2023-0011.
- Felici N, Alban A. *Timing of surgery in peripheral nerve injury of the upper extremity. Journal of Hand Surgery Europe Volume.* 2024. № 49(6). P. 712-720. doi: 10.1177/17531934241240867.
- Bolandghamat S, Behnam-Rassouli M. *Recent Findings on the Effects of Pharmacological Agents on the Nerve Regeneration after Peripheral Nerve Injury. Current Neuropharmacology.* 2020. № 18(11). P. 1154-1163. doi: 10.2174/1570159X18666200507084024.
- Zhang Y, Zhao Q, Chen Q, Xu L, Yi S. *Transcriptional Control of Peripheral Nerve Regeneration. Molecular Neurobiology.* 2023. № 60(1). P. 329-341. doi: 10.1007/s12035-022-03090-0.
- Nuelle JAV, Bozynski C, Stoker A. *Innovations in Peripheral Nerve Injury: Current Concepts and Emerging Techniques to Improve Recovery. Molecular Medicine.* 2022. № 119(2). P. 129-135.
- Lanier ST, Hill JR, Dy CJ, Brogan DM. *Evolving Techniques in Peripheral Nerve Regeneration. Journal of Hand Surgery American.* 2021. № 46(8). P. 695-701. doi: 10.1016/j.jhsa.2021.04.019.
- Singh VK, Haq A, Tiwari M, Saxena AK. *Approach to management of nerve gaps in peripheral nerve injuries. Injury.* 2022. № 53(4). P. 1308-1318. doi: 10.1016/j.injury.2022.01.031.
- Mao R, Wei Z, Li W, Zhu X, Du D, Xu W. *Analysis of Influencing Factors of Repair Effect after Peripheral Nerve Injury. Computer Mathematical Methods Medicine.* 2021. № 2021. P. 82-94. doi: 10.1155/2021/8294267.
- Robla-Costales J, Rodriguez-Aceves C, Martinez-Benia F, Socolovsky M. *State of the Art and Advances in Peripheral Nerve Surgery. Advance Technology Standart Neurosurgery.* 2022. № 45. P. 245-283. doi: 10.1007/978-3-030-99166-1\_8.
- Цимбалюк В.І., Молотковець В.Ю., Петрів Т.І., Медведєв В.В., Лузан Б.М., винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Пристрій для проведення тесту «ходьби по доріжці». Патент України № 118157, МПК: G09B 23/28. Заявка № u201701184; 2017 лун 25.
- Цимбалюк В.І., Молотковець В.Ю., Петрів Т.І., Медведєв В.В., Лузан Б.М., винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб визначення функціонального індексу сідничного нерва у щурів. Патент України № 118156, МПК: G09B 23/28. Заявка № u201701183; 2017 лун 2.

Отримано/Received 01.07.2024

Рецензовано/Revised 12.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.07.2024 ■

### Information about authors

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

Taras Petriv, 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: petrivaras@gmail.com; phone: +380 (96) 941-28-14; https://orcid.org/0000-0001-9160-8908

Oleksii S. Nekhlopochyn, PhD in Medicine, Neurosurgeon, Senior Research Fellow, Department of Spinal Pathology, Department of Restorative Neurosurgery, 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

Vitalii Tsybaliuk, MD, DSc, PhD, Professor, Neurosurgeon, President and Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: Tsyb777@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3608-9679

**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.** V.I. Tsybaliuk — research concept and design, interpretation of the obtained results; M.V. Vorodi — modeling of PN injury, interpretation of the obtained results, text writing and editing; T.I. Petriv, O.S. Nekhlopochyn — text writing.

M.V. Vorodil<sup>1, 2</sup>, T.I. Petriv<sup>1</sup>, O.S. Nekhlopochny<sup>1</sup>, V.I. Tsymbaliuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Peripheral nerve traction injury modeling in an experiment

**Abstract. Background.** Peripheral nerve (PN) injuries can lead to significant functional impairment and reduced quality of life. Functional recovery of PN is a complex process dependent on many factors, some of which can be controlled to improve outcomes. The number of wounded people with damage to the peripheral nerves of the limbs can be up to 25 % in war conditions. The degree of disability of patients is 65–70 %, so the issue of restoring peripheral nerves is extremely relevant, especially during wartime. The purpose was to develop a model of PN traction injury in an experiment resulting from longitudinal stretching of the sciatic nerve using a tool modified based on a standard self-retaining retractor, which provides the possibility of reproducing traumatic conditions that most accurately imitate real clinical cases. **Materials and methods.** The study was conducted on 20 outbred male rats (average weight of  $225 \pm 55$  g) kept in standard conditions of the vivarium of the State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in compliance with current norms of bioethics. The animals were divided into two groups: the first one ( $n = 10$ ) — traction injury of the nerve, withdrawal from the experiment after 15 days with further examination of the damaged area with the light and electron microscopy. The second group of animals ( $n = 10$ ) — traction injury of the nerve, withdrawal from the experiment after 30 days with further examination of the damaged part of the nerve with the help of light and electron microscopy. Before surgery, on the 15th and 30th day after simulating injury (before the nerve harvesting for morphological analysis), the sciatic functional index (SFI) was determined using the walking track test in groups I and II of animals, respectively. Rats were maintained on a standard 12-h light/dark cycle with free access to food and water. The experiment ended by removing the animals from the experiment by injecting a lethal dose of thiopental sodium. For a more detailed analysis, on the 15th and 30th day after the start of the experiment, repeated surgical interventions were performed to collect the appropriate sections of the nerve for morphological examination. For accurate identification of the proximal end of the nerve, the method of applying a ligature to the epineurium was used, which allowed to clearly demarcate the studied areas

for further analysis. Structural changes in the nerve tissue were analyzed using light and electron microscopy, which provided high detail of morphological characteristics. **Results.** At the beginning of the experiment, before traction injury, the SFI in the first group was  $2.26 \pm 0.27$ , and in the second group —  $3.14 \pm 0.53$ . Fifteen days after injury simulation, the SFI in the first group was  $68.90 \pm 1.61$ , and in the second group —  $70.31 \pm 1.75$ , the difference between the indicators was statistically insignificant ( $p \geq 0.05$ ). When comparing the SFI before and after injury, the difference was statistically significant ( $p < 0.0014$  and  $p < 0.0032$ , respectively). Thirty days after injury simulation, the SFI in the second group was  $32.27 \pm 1.13$  and, compared to the indicator on the 15th day after the injury, it differed statistically significantly in favor of the indicator after 30 days ( $p < 0.0026$ ). From the biomechanical point of view, three main types of injuries can be distinguished, when traction is the main traumatic mechanism: elastic stretching, inelastic (plastic) stretching and rupture. Elastic stretching is characterized by the return of the nerve to its original length after removal of traction. With a further increase in the stretching force, the nerve enters the phase of plastic deformation, during which irreversible changes in its structure occur, such as the rupture of axons, endoneural and perineural sheaths. When a certain threshold of stretching is exceeded (in particular, when the hook was moved along racks at position of 9, 10, 11 teeth), nerve rupture occurred. The results of morphological studies are planned to be described in detail in future scientific publications. **Conclusions.** 1. The model of the peripheral nerve traction injury is objective as evidenced by the sciatic nerve functional index. This technique is easily reproducible and does not require expensive and complex equipment. 2. The use of a model of peripheral nerve traction injury in an experiment, with the aim of studying the therapeutic effects in this type of trauma, will allow to expand the understanding of its patho- and morphogenesis and to improve treatment strategy. 3. Extrapolation of this model to clinical practice will allow to improve the treatment of victims with the consequences of combat injuries to peripheral nerves, where a similar mechanism of trauma often occurs.

**Keywords:** peripheral nerve traction injury; model; experiment

## Коморбідність депресії і когнітивних порушень у пацієнтів похилого віку: оптимізація терапії

**Резюме.** В огляді розглядається коморбідність депресії із судинними й нейродегенеративними захворюваннями в пацієнтів літнього віку та її вплив на когнітивні порушення з розвитком деменції. Виявлено, що в пацієнтів похилого віку при депресії спостерігаються зміни сірої та білої речовини головного мозку, що є суттєвим фактором ризику розвитку деменції. Процеси нейрогенезу порушуються внаслідок недостатнього синтезу нейротрофічного фактора. Церебролізин® за рахунок нейротрофічної дії перешкоджає процесу нейродегенерації (сприяє нейрогенезу і нейропластичності) та активує синтез нейромедіаторів, унаслідок чого відбувається природне відновлення нервової тканини. Ефективність і безпека лікування Церебролізином® пацієнтів з депресією та коморбідними станами доведена в багатьох дослідженнях. Показано, що його використання значно поліпшує когнітивний, функціональний статус, повсякденну активність. При призначенні антидепресантів із Церебролізином® відзначається більш швидке настання і більший ступінь вираженості терапевтичного ефекту і зменшення побічних ефектів.

**Ключові слова:** депресія; деменція; похилий вік; нейротрофічна терапія; Церебролізин®

Депресія — це психічний розлад, який спостерігається протягом тривалого часу і характеризується депресивною тріадою: пригніченим настроєм, негативною оцінкою себе і/або ситуації, психомоторною загальмованістю [1]. Депресія належить до числа найпоширеніших психічних порушень. Згідно з масштабним епідеміологічним дослідженням, проведеним ВООЗ, розлади депресивного спектра зустрічаються в кожного п'ятого (21 %) хворого [2]. При цьому поширеність подібних порушень у старших вікових групах майже в 2 рази перевищує відповідний показник в осіб молодого і середнього віку [3, 4].

Поряд з цим встановлено, що з віком збільшується частота серцево-судинної патології. Вона зумовлює розвиток цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) — гіпертонічної хвороби й атеросклерозу, які значно поширені в літнього населення, досягаючи 70 % серед старших вікових груп у США [5]. Наслідками судинних захворювань головного мозку є розвиток психоорганічних порушень, які виявляються у 28 % пацієнтів із ЦВЗ і суттєво погіршують перебіг захворювання [6, 7].

Крім того, депресія виявляється в пацієнтів з нейродегенеративними захворюваннями (НЗ). За даними офіційної статистики, поширеність депресії при хворобі Паркінсона (ХП) становить 40–60 %, при хворобі Альцгеймера (ХА) — 20–40 % [10, 11].

Отже, коморбідність депресії і психоорганічних порушень судинного й нейродегенеративного генезу в

літніх пацієнтів зумовлюється високою частотою всіх форм патології, а також високою імовірністю їх поєднання в тих самих хворих [8].

### Депресія похилого віку та її коморбідність із ЦВЗ і НЗ

Депресія похилого віку має багато специфічних рис порівняно з депресіями більш молодих вікових категорій. Для неї характерні: соматизована симптоматика; порушення когнітивних функцій; апатія та астеничні прояви; тривога й іпохондрична фіксація; больові синдроми; відчуття самотності, безпорадності, нікчемності, обтяжливості; мовчазність і глибокий розлад комунікативних функцій; більш виражена соціальна дезадаптація (сімейна й соціальна); тенденція до рецидивуючого або хронічного, затяжного перебігу [13–15].

За даними різних дослідників, поширеність депресії серед неврологічних хворих похилого віку дуже різниться: постінсультна депресія — 20–50 %; судинна деменція — 30–71 %; хвороба Паркінсона — 50 %; хвороба Альцгеймера — 30 % [44].

*Васкулярна (судинна) депресія*, згідно з концепцією G. Alexopoulos et al., має такі критерії: дебют депресії в пізньому віці (після 65 років); клінічні або засновані на даних магнітно-резонансної томографії ознаки дифузного білатерального ішемічного ураження підкіркової білої речовини мозку; наявність факторів ризику хро-



нічних ЦВЗ (артеріальна гіпертонія, цукровий діабет, стеноз сонної артерії, фібриляція передсердь, гіперліпідемія) [9].

Причину васкулярної депресії вбачають у дисфункції в ділянці стріо-палідо-таламокортикальних шляхів і можливій зміні нейротрансмітерних систем, що беруть участь у регуляції настрою. Вважається, що якщо ішемічне пошкодження мозку призводить до загибелі певного обсягу нейронів, що перевищує якийсь поріг, це створює передиспозицію щодо судинної депресії. Погіршення перебігу судинної патології при депресії обумовлене підвищенням активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі зі зростанням концентрації кортизолу в крові, що може призводити до прискореного розвитку атеросклерозу й підвищення секреції катехоламінів з вазоконстрикцією, активацією тромбоцитів і почастішанням серцевого ритму [16]. Одночасно підвищується рівень низки факторів агрегації тромбоцитів, а також факторів запалення судинної стінки, знижується парасимпатичний контроль серця в умовах емоційної напруги [16–18].

Особливостями клінічної картини васкулярної депресії є відсутність почуття провини, самозвинувачення; апатія, зниження мотивації і спонукань; психомоторна загальмованість; превалювання когнітивних порушень над іншими проявами депресії; початок когнітивних порушень з розладів виконавчих функцій (планування, організація, послідовність, абстракція), пам'яті або швидкості переробки інформації; виражена безпорадність у повсякденному житті; спільний початок депресії і ЦВЗ; імовірність виникнення «німих» інсультів або транзиторної ішемічної атаки; як правило, відсутність афективних захворювань у роду; слабша реакція на терапію антидепресантами [9].

*Постінсультна депресія* є досить частим ускладненням гострих порушень мозкового кровообігу. Багато епідеміологічних досліджень узгоджуються в тому, що ризик розвитку депресії протягом року після перенесеного ішемічного інсульту становить близько 30–40 % [19, 20]. При цьому існує зв'язок між локалізацією інфаркту мозку й імовірністю розвитку депресії: вона максимальна при ураженні лівої лобової частки й підкіркових базальних гангліїв зліва [21].

Клінічні особливості постінсультної депресії включають психомоторну загальмованість, ангедонію, труднощі концентрації уваги, катастрофічні реакції, надмірну емоційність, виражені добові коливання настрою, астенію, порушення сну й апетиту [22].

*Депресія при ХП.* Депресія вважається характерним клінічним проявом хвороби Паркінсона. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність депресії при ХП становить 40–60 %, що вірогідно вище, ніж при інших хронічних інвалідизуючих захворюваннях. Багато авторів повідомляють, що симптоми депресії не корелюють з вираженістю рухових розладів і часто випереджають їх розвиток. Це свідчить про ймовірну органічну природу емоційних порушень при ХП. При цьому в структурі депресії при ХП переважають когнітивні й соматичні симптоми, що зближує її феноме-

нологію із судинною депресією. Імовірно, подібність клінічних проявів відображає спільність патогенезу, в основі якого може лежати порушення функціонування фронтостріарних нейрональних кіл [23, 24].

Крім того, важлива роль при розвитку депресії належить дисбалансу основних нейромедіаторів: дофаміну, норадреналіну, ацетилхоліну, серотоніну, гамма-аміномасляної кислоти і пептидів. Основою ХП є недостатність дофаміну в стріонігральній системі, яка може супроводжуватися дефіцитом дофаміну в мезолімбічних і мезокортикальних відділах мозку, що проявляється афективними й когнітивними порушеннями. Показано, що депресивний афект нерідко передують дебюту паркінсонізму [23–25]. Позитивно корелює з депресією у пацієнтів з ХП і втрата білої речовини в кортиколімбічних структурах [23–25].

*Депресія при хворобі Альцгеймера.* Депресія нерідко супроводжує початкові стадії хвороби Альцгеймера, коли когнітивні порушення мають помірну вираженість або досягають ступеня легкої деменції. Поширеність депресії в цієї категорії пацієнтів становить 20–40 % [46–49]. При цьому, як правило, значно виражена тривога: пацієнти схвильовані, неспокійні, напружені, метушливі, активно скаржаться на зниження пам'яті та інші симптоми. При прогресуванні когнітивних порушень і зниженні критики вираженість тривожно-депресивних розладів зменшується. Це може свідчити про переважно реактивний характер емоційних розладів при ХА: тривога й депресія розвиваються як відповідь на усвідомлення прогресуючої когнітивної недостатності при відносно збереженій критичності. Однак не можна виключити й патогенетичну роль нейромедіаторних змін — ацетилхолінергічну і серотонінергічну недостатність.

### **Когнітивні порушення при депресії з пізнім початком: продром деменції**

Найбільш часто когнітивний дефіцит виявляється при депресії в пацієнтів похилого віку. У 50 % випадків когнітивні порушення персистують, незважаючи на нормалізацію афективного статусу у зв'язку із застосуванням антидепресантів або спонтанним завершенням депресивного епізоду [28]. Принаймні в значній частині людей з депресією нейропсихологічний дефект відображає не стільки вплив депресії на когнітивну сферу, скільки паралельний розвиток когнітивного розладу, який може бути обумовлений тим же органічним ураженням мозку, що і депресія. Даний стан можна визначити як свого роду депресію-плюс.

Депресія-плюс виникає при судинному ураженні білої або підкіркової сірої речовини півкуль головного мозку (так звана судинна депресія), що підтверджується судинними змінами при нейровізуалізації більше ніж у 90 % хворих. Ішемічне ураження підкіркових структур може викликати дисфункцію фронтостріарних кіл і їх лімбічних зв'язків, з якою можуть бути пов'язані не тільки афективні, але й когнітивні дисрегуляторні порушення [26].

Депресія-плюс може бути і початковою стадією дегенеративних захворювань, що включає префронталь-

ну, поясну кору або лімбічну систему. Згідно з дослідженням Ballmaier et al., у пацієнтів з пізнім початком депресії розвивається атрофія гіпокампа, яка корелює з порушенням пам'яті [27].

При пізньому дебюті депресії, особливо якщо патологія супроводжується когнітивними порушеннями, ризик розвитку деменції підвищений в 1,5–3 рази [29]. У подібних випадках можна вважати, що депресія розвивається на більш ранній стадії органічного ураження, тоді як деменція — на більш пізній [30]. З цієї точки зору депресію можна розглядати як продром деменції [31].

## Особливості депресії в пацієнтів похилого віку з деменцією

Ознаки депресії виявляються в третини пацієнтів з деменцією, тобто частіше, ніж серед осіб у популяції того ж віку, які її не мають. При ХА депресія зустрічається у 20–30 % випадків, тоді як при деменції, пов'язаній із залученням підкіркових або підкірково-лобових структур (деменція з тільцями Леві, ХА з деменцією, судинна деменція), — у 30–60 % [32].

При прогресуванні деменції схильність до розвитку депресії зменшується, оскільки знижується критика пацієнтів щодо їх стану. У дослідженні Robinson et al. було показано, що депресія розвивається тільки у 8 % пацієнтів, які перенесли інсульт, якщо оцінка за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) у них становить менше за 23 бали, і в два рази частіше у хворих з показником понад 23 бали [33].

У пацієнтів з ХА частота депресії збільшується при прогресуванні деменції: на стадії легкої деменції депресія відзначається в 10 % пацієнтів, помірної деменції — у 40 %, тяжкої деменції — у 60 % [32]. Підвищений ризик виникнення депресії в осіб з прогресуючою деменцією відображає «експансію» органічного ураження головного мозку, що захоплює структури, критичні щодо розвитку депресії (блакитна пляма, ядра шва, мигдалина, поясна і лобова кора).

За наявності в пацієнта депресії деменція прогресує швидше і супроводжується більш вираженим функціональним дефіцитом. За даними Rapp et al., при коморбідності депресії і ХА в корі головного мозку спостерігається більша кількість нейрофібрилярних клубочків [34]. Також слід враховувати, що симптоми депресії у хворого на деменцію можуть бути викликані медикаментами (кортикостероїдами, снодійними, гіпотензивними засобами, естрогенами), порушеннями функції щитоподібної залози і метаболічними порушеннями.

Варіабельність частоти депресії значною мірою залежить від атиповості її проявів у пацієнтів з деменцією та широкого перекриття симптомів депресії з проявами інших психопатологічних синдромів. Багато симптомів, які традиційно розглядаються як класичні прояви депресії, наприклад втрата інтересу до подій, нездатність отримувати задоволення, соціальна ізоляція, психомоторна загальмованість, розлади сну, втрата апетиту і зниження ваги, підвищена стомлюваність, порушення концентрації уваги, можуть пояс-

нюватися або безпосередньо когнітивними порушеннями, або іншими психопатологічними синдромами, пов'язаними з деменцією. Зниження ваги, що вважається одним із класичних ознак депресії, при деменції може пояснюватися тим, що пацієнти забувають прийняти їжу, втрачають навички її приготування, мають труднощі при її прийомі [29, 35].

Нерідкі випадки, коли основним проявом депресії в пацієнтів з деменцією є спалахи агресії, дратівливість, негативізм, самоізоляція, відмова від їжі. При прогресуванні деменції картина депресії може піддаватися трансформації, вираженість власних афективних симптомів може зменшуватися, тоді як психомоторна загальмованість і апатія, а з іншого боку — схильність до ажитації можуть наростати [35, 36].

## Нейроанатомічні зміни мозкового субстрату у хворих на депресію

Деякими дослідниками відзначається зниження обсягу лобової кори, яке більшою мірою зачіпає орбітофронтальну і префронтальну ділянки й супроводжується зменшенням щільності й розміру нейронів і гліальних клітин. Також при депресіях відзначається зниження обсягу гіпокампа, зменшення розмірів і щільності розташування клітин зубчастої звивини і пірамідних нейронів гіпокампа [15, 20].

Доведено, що зменшення об'єму гіпокампа в пацієнтів старшого й літнього віку з депресією порівняно з групою здорових досліджуваних уже після першого депресивного епізоду досягає 11 % для сірої речовини і 25 % для білої речовини [45, 46]. Дані метааналізу, що включали результати нейровізуалізаційного обстеження 434 хворих на депресію порівняно з 379 здоровими особами, також підтверджують зниження обсягу гіпокампа й амігдали [47, 48]. Передбачається, що зниження обсягу гіпокампа корелює з тривалістю депресивного епізоду [49].

Згідно з результатами дослідження M. Ballmaier et al., у пацієнтів з депресією визначається зменшення об'єму правої та лівої орбітофронтальної кори на 12 % порівняно зі здоровими добровольцями; зменшення сірої речовини лівої та правої передньої поясної звивини на 18 і 20 %, а лівої та правої прямої звивини — на 19 і 24 % відповідно [50]. J. Bremner et al. виявили, що об'єм медіальної орбітофронтальної кори в депресивних пацієнтів на 32 % менший, ніж у представників контрольної групи [47].

При депресії з пізнім початком також відзначаються зниження обсягу базальних гангліїв, збільшення шлуночків [51–53]. Різними авторами описується як зниження обсягу амігдали, так і її збільшення [54, 55]. При цьому під час перших депресивних епізодів зазвичай реєструється гіпертрофія мигдалеподібного тіла, яка є транзиторною і надалі змінюється гіпотрофією на стадії більш активного перебігу захворювання.

Крім того, отримані дані про те, що в розвитку депресії в соматично ослаблених пацієнтів особливо значимую роль відіграє ураження білої речовини (лейкоареоз). Встановлено, що у літніх хворих з депресі-

ею верифікуються більш виражені й поширені зони гіперінтенсивності білої речовини [56, 57]. Хворі з депресією мають кілька зон більш вираженого ураження білої речовини, зокрема верхній поздовжній пучок, лобно-потиличний пучок, зовнішня капсула й нижній поздовжній пучок. Ці зони розташовані під ділянками мозку, пов'язаними з когнітивними й емоційними функціями. Передбачається, що стратегічна локалізація вогнищ гіперінтенсивності білої речовини може відігравати визначальну роль у розвитку депресії пізнього віку [58].

Ця концепція підтверджується результатами великого багатоцентрового європейського проспективного дослідження LADIS, у якому оцінювалося клінічне значення лейкопарезу в 639 пацієнтів віком від 65 до 84 років. Було показано, що більш виражені зміни білої речовини є вірогідним фактором ризику розвитку депресії протягом періоду спостереження (3 роки) [12].

Отже, у дослідженнях демонструється, що порушення нейрогенезу в певних регіонах головного мозку в літніх пацієнтів є облігатним фактором депресивного стану, що відповідає гіпотезі нейропластичності [20].

Механізми реалізації негативного впливу на нейрогенез пов'язують з надмірною активністю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, тобто підвищеним вмістом кортизолу і зниженням вироблення мозкового нейротрофічного фактора (НТФ) [21–23]. Мозковий НТФ є головним нейротрофічним пептидом в організмі, відповідальним за процеси нейропластичності, включно із зростанням аксонів, збільшенням числа синапсів і виживання клітин. Його вміст знижується під впливом стресу, депресії та кортизолу [21, 22]. НТФ вважається сполучною ланкою між стресом, нейрогенезом і атрофією гіпокампа при депресії [23]. Також передбачається, що саме ці порушення лежать в основі патогенезу депресивних і тривожних станів, а також є причиною когнітивних порушень, що спостерігаються при цих станах [41].

## Терапія депресивних розладів у неврологічних хворих літнього віку

Депресія — це хвороба, яку завжди необхідно лікувати незалежно від віку пацієнта, супутніх захворювань і причин депресії.

### Терапія основного неврологічного захворювання

Необхідно проводити терапію основного неврологічного захворювання. При судинній депресії призначаються вазоактивні засоби, ліпотропні препарати й дезагреганти, при паркінсонізмі — препарати L-дофи, агоністи дофамінових рецепторів. При легких когнітивних розладах і деменції використовують інгібітори холінерастери й антиглутаматергічні препарати. Наприклад, лікування судинної депресії антидепресантами в поєднанні з вазоактивними й ноотропними засобами призводить до більш помітного зниження рівня депресії, ніж терапія антидепресантами спільно з плацебо.

### Терапія антидепресантами

На сьогодні препаратами першого вибору є антидепресанти з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), переваги яких полягають: у широкому спектрі клінічної ефективності; вузькому спектрі побічних дій; меншій токсичності й більшій безпеці; добрій переносимості; можливості застосування в амбулаторній практиці, у геронтологічних хворих, при соматичній і неврологічній обтяженості; відсутності поведінкової токсичності; мінімальних лікарських взаємодій. Ця група складається з 6 препаратів: флувоксаміну, флуоксетину, пароксетину, сертраліну, циталопраму, есциталопраму [62, 63].

Типові побічні ефекти СІЗЗС — абдомінальний дискомфорт, пітливість, зниження апетиту, сексуальні порушення, які швидко минають і рідко призводять до відміни препарату й відмови від лікування. Тривалість терапії антидепресантом, як правило, повинна бути не менша за 6 місяців, при коротших курсах часто виникають рецидиви.

### Нейротрофічна терапія

Показано, що деструктивні процеси, що відзначаються в осіб з афективними розладами, є частково оборотними на тлі терапії нейротрофічними препаратами [24]. Одним з таких препаратів є Церебролізин<sup>®</sup>, який складається з нейропептидів малої молекулярної маси і вільних амінокислот. Проведені дослідження показали, що дія Церебролізину<sup>®</sup> подібна до дії НТФ, які в природних умовах присутні в нервовій тканині. Пептиди, що входять до складу препарату, добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр у фармакологічно ефективних кількостях, а їх дія зазвичай більш виражена, ніж дія природних нейротрофічних факторів. Церебролізин<sup>®</sup> ефективно стимулює процеси відновлення нервової тканини шляхом поліпшення внутрішньоклітинного синтезу рецепторних і регуляторних білків, а також білків — транспортерів нейротрансмітерів, сприяє диференціації нейронів, росту дендритів, відновленню шипиків і синапсів, розростанню і розгалуженню аксонів нервових клітин. За рахунок мультимодальної дії Церебролізин<sup>®</sup> перешкоджає процесу нейродегенерації (сприяє нейрогенезу і нейропластичності) та активує синтез нейромедіаторів, унаслідок чого відбувається природне відновлення нервової тканини. Церебролізин<sup>®</sup> може потенціювати ефекти інших препаратів, зокрема антидепресантів [38, 39].

Церебролізин<sup>®</sup> доцільно застосовувати як додатковий препарат для лікування хворих літнього віку. Для цього існують достатні підстави. По-перше, Церебролізин<sup>®</sup> уже виявився ефективним у неврологічній практиці в пацієнтів літнього віку, зокрема в реабілітації після ішемічного інсульту і черепно-мозкової травми, при хронічній цереброваскулярній патології [25–27]. По-друге, у подвійних плацебо-контрольованих дослідженнях доведена ефективність Церебролізину<sup>®</sup> як додаткової терапії при когнітивних розладах у рамках як судинного, так і дегенеративного ураження мозку (деменції Альцгеймера) [40, 41]. З урахуванням частого



поєднання пізньої депресії з когнітивними розладами прийом Церебролізину® видається безсумнівно виправданим. По-третє, виявлені при пізній депресії зміни сірої та білої речовини мозку потребують нейротрофічної терапії, зокрема застосування Церебролізину® з доведеною нейротрофічною активністю.

Результати китайського багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного S. Xiao et al., підтвердили ефективність застосування препарату Церебролізин® у пацієнтів з когнітивними порушеннями на тлі хронічної ішемії головного мозку. У дослідженні брали участь 148 пацієнтів віком від 55 до 85 років. Церебролізин® застосовували інфузійно по 30 мл 1 р/день 5 днів (з понеділка по п'ятницю) протягом 4 тижнів. Результати оцінювали за допомогою MMSE, шкали загального клінічного враження (CGI), шкали депресії Гамільтона (HDRS), шкали активності повсякденного життя. Результати дослідження продемонстрували, що в пацієнтів, які отримували Церебролізин®, спостерігалось статистично значуще поліпшення за всіма оціночними шкалами [43].

D.F. Muresanu et al. було проведено тримісячне дослідження впливу Церебролізину® на когнітивні функції пацієнтів з легкою та помірно-тяжкою судинною деменцією. Пацієнти отримували Церебролізин® (10 або 30 мл) або плацебо (фізіологічний розчин) 5 днів на тиждень протягом 4 тижнів. Нейропсихологічна оцінка (ADAS-cog+) пацієнтів основної групи, які отримували Церебролізин®, показала поліпшення за шкалою ADAS-cog+ на відміну від показників в групі плацебо. При цьому позитивний вплив Церебролізину® на когнітивні функції в пацієнтів із судинною деменцією зберігався протягом як мінімум 12 тижнів після припинення лікування [59].

В іншому дослідженні виявлено, що у хворих на ендогенну депресію терапевтичний ефект одночасного застосування антидепресантів із Церебролізином® набагато перевищує такий у пацієнтів, що отримували тільки антидепресанти. Порівняно з контрольною групою при призначенні антидепресантів із Церебролізином® відзначалося більш швидке настання і більший ступінь вираженості терапевтичного ефекту під час курсового лікування. Також спостерігалася краща переносимість терапії, у 2 рази менша частота побічних явищ у кожного хворого. Це пояснюється нейтралізуючим впливом Церебролізину® на психічні й соматовегетативні побічні ефекти антидепресантів [60].

У дослідженні Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України (проф. Н.А. Марута і співавт.) вивчалась ефективність застосування Церебролізину® в комплексному лікуванні депресивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії, зумовлену атеросклерозом. Було проведено комплексне обстеження 84 пацієнтів з оцінкою соматичного, неврологічного, психоемоційного стану і когнітивного функціонування до і після курсу лікування. Нейропсихологічне обстеження включало: оцінку депресивного стану за оціночною шкалою Гамільтона; оцінку функ-

ціонування різних когнітивних сфер за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA); діагностику параметрів працездатності за тестом Ландольта; дослідження якості життя за допомогою опитувальника Європейської групи якості життя (EuroQol EQ-5D) [64].

На початку лікування були виявлені симптоми-мішені, редукцію яких забезпечує застосування Церебролізину® в комплексній терапії хворих на депресивні розлади атеросклеротичного генезу: у структурі депресивної симптоматики — зниження рівня загальної працездатності/активності й загальмованість; у структурі когнітивних порушень — знижений рівень загального когнітивного функціонування, зниження пам'яті та концентрації уваги, зниження точності та продуктивності діяльності; у структурі суб'єктивного сприйняття якості життя — зниження рівня активності в повсякденному житті.

Результати дослідження показали високу ефективність застосування Церебролізину® в терапії хворих на депресивні розлади судинного генезу за рахунок редукції когнітивного компонента депресивних порушень, підвищення якості життя і рівня функціонування хворих, їхньої активності та працездатності, що визначає можливість і перспективність його застосування в цієї категорії пацієнтів.

У плацебо-контрольованому дослідженні Ruther et al., у якому взяли участь 120 пацієнтів з ХА з легкою або помірно вираженою деменцією, було показано, що призначення 30 мл Церебролізину® значно поліпшувало клінічну симптоматику, когнітивні можливості й активність у повсякденному житті порівняно з аналогічною групою хворих, які отримували плацебо [60]. Позитивні результати були отримані для 63 % хворих, які використовували Церебролізин®. Через 6 місяців після закінчення клінічного випробування збереження цих результатів відзначалося у 32,4 % [61, 62].

На базі 9 дослідницьких центрів Німеччини та Австрії було проведено семимісячне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване паралельне дослідження з включенням 149 пацієнтів віком 50–85 років. Пацієнти були розподілені на дві групи: з терапією Церебролізином® 30 мл (n = 76) та із застосуванням плацебо (n = 73). Усі пацієнти мали діагноз імовірної хвороби Альцгеймера відповідно до критеріїв NINCDS-ADRDA і від 14 до 24 балів за шкалою MMSE. Пацієнти отримували інфузії Церебролізину® 30 мл або плацебо протягом 4 тижнів. Як первинні показники ефективності брали оцінку за шкалою оцінки хвороби Альцгеймера — когнітивний домен (ADAS-cog) і оцінку за шкалою CGI. Показники вторинного результату включали короткий синдромний тест (SKT), шкалу оцінки депресії Монтомери — Асберга (MADR-s), підрозділ повсякденної активності Нюрнберзької вікової шкали (NAI) і поведінкові підрозділи шкал ADAS, ADAS-noncog.

У пацієнтів, які отримували Церебролізин®, після закінчення активного лікування була встановлена значна перевага за шкалою CGI на відміну від пацієнтів, які отримували плацебо. Середня різниця в лікуванні становила 0,42 бала за шкалою CGI (P = 0,004) на

користь Церебролізину®. Відносно шкали ADAS-cog значний терапевтичний ефект Церебролізину® спостерігався через 16 тижнів. Також спостерігалось поліпшення за шкалою депресії MADR-s. Отримані дані демонструють ефективність лікування Церебролізином® при помірній деменції Альцгеймера [13].

Ranisset et al. у подвійному сліпому плацебо-контрольованому 28-тижневому дослідженні показали, що Церебролізин® у дозі 30 мл, що вводився протягом 20 днів, вірогідно (порівняно з плацебо) поліпшував когнітивний і функціональний статус пацієнтів з помірною та легкою ХА. Причому після курсу лікування даний ефект стабільно зберігався протягом трьох місяців [37].

## Висновки

— Існує коморбідність депресії і психоорганічних порушень судинного й нейродегенеративного генезу в пацієнтів похилого віку. Це зумовлюється високою частотою всіх форм патології, а також високою ймовірністю їх поєднання в тих самих хворих.

— Поширеність депресії серед неврологічних хворих похилого віку залежить від її причини: постінсультна депресія становить 20–50 %; при судинній деменції — 30–71 %; при хворобі Паркінсона — 50 %; при хворобі Альцгеймера — 30 %.

— При когнітивних порушеннях унаслідок депресії з пізнім початком ризик розвитку деменції підвищений в 1,5–3 рази. Це відображає «експансію» органічного ураження головного мозку, що захоплює структури, критичні щодо розвитку депресії (блакитна пляма, ядра шва, мигдалина, поясна й лобова кора).

— При депресіях у хворих похилого віку виникають нейроанатомічні зміни як сірої, так і білої речовини мозку. Обсяг сірої речовини мозку знижений у ділянці передньої цингулярної звивини (більше в ростральній її частині), гіпокампі, мигдалині, префронтальній, орбітофронтальній корі й верхній скроневій звивині, а також у таламусі. При ураженні білої речовини виникає лейкоареоз у верхньому поздовжньому пучку, лобно-потиличному пучку, зовнішній капсулі й нижньому поздовжньому пучку, які пов'язані з когнітивними й емоційними функціями.

— Механізми реалізації негативного впливу на нейрогенез залежать від зниження вироблення мозкового нейротрофічного фактора, який є головним нейротрофічним пептидом в організмі, відповідальним за процеси нейропластичності, включно зі зростанням аксонів, збільшенням числа синапсів і виживанням клітин.

— Лікування пацієнтів з депресією та коморбідними станами включає терапію основного неврологічного захворювання, використання антидепресантів і нейротрофічну терапію Церебролізином®. За рахунок нейротрофічної дії Церебролізин® перешкоджає процесу нейродегенерації (сприяє нейрогенезу і нейропластичності) та активує синтез нейромедіаторів, унаслідок чого відбувається природне відновлення нервової тканини.

— Результати досліджень демонструють ефективність Церебролізину® в лікуванні пацієнтів похилого

віку з депресією та судинними і нейродегенеративними захворюваннями, у тому числі з деменцією. Церебролізин® поліпшує когнітивний, функціональний статус, повсякденну активність. При призначенні антидепресантів з Церебролізином® відзначається більш швидке настання і більший ступінь вираженості терапевтичного ефекту і зменшення побічних ефектів.

## Список літератури

1. Депресивний розлад (депресія). <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
2. Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in the primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 1992;14:237-47.
3. Gottfries CG. Late life depression. *Europ Archives of Psychiat and Clin Neuroscience*. 2001;251 (Suppl. 2):57-61.
4. Taqui AM, Itrat A, Qidwai W, Qadri Z. Depression in the elderly: does family system play a role? A cross-sectional study. *BMC Psychiat*. 2007;7:7-57.
5. Kannel WB. Hypertension in America: A national reading. *Am J of Managed Care*. 2005;11(13):383-5.
6. Xu Q, Lin Y, Geng JL et al. The prevalence and risk factors for cognitive impairment following ischemic stroke. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008;47(12):981-984.
7. Schaffer AI, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, Swinson R, Yatham L.N. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force*. 2012;24(1):6-22.
8. Camus V, Kraehenbuhl H, Preisig M et al. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *J Affect Disord*. 2004;81(1):1-16.
9. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365:1961-70.
10. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992;149:443-54.
11. Lovestone S, Gauthier S. *Management of dementia*. London: Martin Dunitz, 2001. P. 201.
12. Firbank MG, Teodorczuk A, van der Filler VM et al. Relationship between progression of brain white matter changes and late life depressive symptoms: 3 years results from the LADIS study. *Br J Psychiatr*. 2012;201(1):40-5.
13. Ruether E, Husmann R, Kinzler E et al. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:253-263.
14. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(9):963-74.
15. Sneed JR, Culang-Reinlieb ME. The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Ger Psychiatry*. 2011;19(2):99-103.
16. Troxler RG, Sprague EA, Albanese RA et al. The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis*. 1977;26:151-62.
17. Emanuele E, Geroldi D, Minoretti P et al. Increased plasma aldosterone in patients with clinical depression. *Arch Med Res*. 2005;36(5):544-8.
18. Kuijpers PM, Hamulyak K, Strik JJ. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression. *Psychiat Res*. 2002;109:207-10.

19. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. The frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36:1330-40.
20. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and post-stroke depression. Systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke*. 2004;35:794-802.
21. Hama S, Yamashita H, Shigenobu M, Watanabe A, Hiramoto K, Kurisu K, Yamawaki S, Kitaoka T. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *Eur Arch Psych Clin Neurosci*. 2007;257:149-52.
22. Gainotti G, Azzoni A, Marra C. Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. *Brit J Psychiatry*. 1999;175:163-167.
23. Lieberman A. The neurologic symptoms of Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(suppl. 6):33-8.
24. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992;149:443-54.
25. Mayeux R. Depression in the patient with Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(suppl. 7):20-3.
26. Alexopoulos G. The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biological Psychiatry*. 2006;60(12):1304-1305.
27. Ballmaier M, Narr K, Toga A, Elderkin-Thompson V, Thompson P, Hamilton L et al. Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(2):229-237. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030506>.
28. Lee J, Potter G, Wagner H, Welsh-Bohmer K, Steffens D. Persistent mild cognitive impairment in geriatric depression. *International Psychogeriatrics*. 2006;19(01):125. <https://doi.org/10.1017/s1041610206003607>.
29. Wilson RS, Arnold SE, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA. Change in depressive symptoms during the prodromal phase of Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*. 2008;65(4):439. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.4.439>.
30. Roy-Byrne PP. Effortful and automatic cognitive processes in depression. *Archives of General Psychiatry*. 1986;43(3):265. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1986.01800030083008>.
31. Steffens DC, Potter GG, Mcquoid DR, Macfall JR, Payne ME, Burke JR, Welsh-Bohmer KA. Longitudinal magnetic resonance imaging vascular changes, apolipoprotein E genotype, and development of dementia in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007;15(10):839-849. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e318048a1a0>.
32. Apostolova L, Cummings J. Psychiatric manifestations in dementia. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2007;13:165-79. <https://doi.org/10.1212/01.con.0000267240.99874.8d>.
33. Robinson RG. Mechanism of mania following stroke. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. 306-313. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511544231.02>.
34. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V, Sano M. Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;16(2):168-174. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e31816029ec>.
35. Wilson RS, Arnold SE, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA. Change in depressive symptoms during the prodromal phase of Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*. 2008;65(4):439. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.4.439>.
36. Plosker GL, Gauthier S. Cerebrolysin. *Drugs & Aging*. 2009;26(11):893-915. <https://doi.org/10.2165/11203320-000000000-00000>.
37. Panisset M, Gauthier S, Moessler H, Windisch M. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *Journal of Neural Transmission*. 2002;109(7-8):1089-1104. <https://doi.org/10.1007/s007020200092>.
38. Akai F, Hiruma S, Sato T, Iwamoto N, Fujimoto M, Ioku M, Hashimoto S. Neurotrophic factor-like effect of FPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. *Histol Histopathol*. 1992;7(2):213-221.
39. Satou T, Itoh T, Tamai Y, Ohde H, Anderson AJ, Hashimoto S. Neurotrophic effects of FPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks. *J Neural Transm (Vienna)*. 2000;107(11):1253-1262. doi: 10.1007/s007020070015.
40. Rockenstein E, Torrance M, Mante M, Adame A, Paulino A, Rose JB et al. Cerebrolysin decreases amyloid-beta production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2006;83(7):1252-1261. doi: 10.1002/jnr.20818.
41. Xing S, Zhang J, Dang C, Liu G, Zhang Y, Li J et al. Cerebrolysin reduces amyloid-beta deposits, apoptosis and autophagy in the thalamus and improves functional recovery after cortical infarction. *J Neurol Sci*. 2014;337(1-2):104-111. doi: 10.1016/j.jns.2013.11.028.
42. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press, 2013.
43. Xiao S, Yan H, Yao P. The efficacy of Cerebrolysin in patients with vascular dementia: Results of a Chinese multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Hong Kong Journal of Psychiatry*. 1999;9(2):13-19.
44. Gilliam FG, Kanner AM, Sheline YI, eds. *Depression and brain dysfunctions*. Taylor and Francis, 2006. 298. <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.3109/9780203485668/depression-brain-dysfunction-frank-gilliam-andres-kanner-yvette-sheline>.
45. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER et al. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiat*. 2000;157(1):115-8.
46. Canli T, Cooney RE, Goldin P et al. Amygdala reactivity to emotional faces predicts improvement in major depression. *Neuroreport*. 2005;16(12):1267-70.
47. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiat*. 2002;51(4):273-9.
48. Campbell S, Marriott M, Nahmias CI, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiat*. 2004;161:598-607.
49. Sheline YI, Mittler BL, Mintun MA. The hippocampus and depression. *Eur Psychiat*. 2002;(Suppl. 3):300-5.
50. Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE et al. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiat*. 2004;161(1):99-108.
51. Dreverts WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiat*. 2000;48:813-29.
52. Dreverts WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11:240-9.



53. Drevets WC. Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1121:499-527.
54. von Gunten A, Fox NC, Cipolotti L, Ron MA. A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *J Neuropsychiat Clin Neurosci.* 2000;12:493-8.
55. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport.* 1998;9:2023-8.
56. Steffens DC, Bosworth HB, Provenzale JM, MacFall JR. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. *Depress Anxiety.* 2002;15:23-8.
57. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME et al. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects. *Psychiat Res.* 2005;139:1-7.
58. Jacobsen JS, Reinhart P, Pangalos MN. Current concepts in therapeutic strategies targeting cognitive decline and disease modification in Alzheimer's disease. *J Am Society Experim Neuro Therapeut.* 2005;2:612-26.
59. Muresanu DF, Alvarez XA, Moessler H et al. Persistence of the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG slowing in vascular dementia patients: results of a 3-month extension study. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):179-183.
60. Muresanu DF. The influence of Cerebrolysin on cognitive performances in patients suffering from vascular dementia. Unterach, Austria: EBEWE Pharmaceuticals Ltd, 1999.
61. Ruther E, Ritter R. Efficacy of the peptidergicnootropic drug Cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer's type (SDAT). *Pharmacopsychiatrie.* 1994;27(1):32-40.
62. Ruether E, Husmann R, Kinzler E et al. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001;16:253-263.
62. Wang YC, Tai PA, Poly TN et al. Increased risk of dementia in patients with antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Behav Neurol.* 2018;2018:5315098. Pub. 2018 Jul 10. doi: 10.1155/2018/5315098.
63. Cassano T, Calcagnini S, Carbone A et al. Pharmacological treatment of depression in Alzheimer's disease: A challenging task. *Front Pharmacol.* 2019;10:1067. doi: 10.3389/fphar.2019.0106.
64. Марута Н.А., Явдак І.А., Череднякова Є.С. Оцінка ефективності нейтрофічної терапії депресії. *Український вісник психоневрології.* 2016. Т. 24. Вип. 2 (№ 87).

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

### Comorbidity of depression and cognitive impairment in elderly patients: optimization of therapy

**Abstract.** The review examines the comorbidity of depression with vascular and neurodegenerative diseases in elderly patients and its impact on cognitive impairment with the development of dementia. It was found that elderly patients with depression have changes in the gray and white matter of the brain, which is a significant risk factor for the development of dementia. The processes of neurogenesis are disturbed because of insufficient synthesis of the neurotrophic factor. Cerebrolysin® due to its neurotrophic effect prevents neurodegeneration (promotes neurogenesis and neuroplasticity) and activates the

synthesis of neurotransmitters, resulting in the natural recovery of nervous tissue. The effectiveness and safety of treatment with Cerebrolysin® in patients with depression and comorbidities has been proven in many studies. It has been shown that its use significantly improves cognitive, functional status, and everyday activity. When prescribing antidepressants with Cerebrolysin®, a faster onset and a greater therapeutic effect and a reduction in side effects are noted.

**Keywords:** depression; dementia; old age; neurotrophic therapy; Cerebrolysin®

УДК 616.832-002-031.13-036

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.5.2024.1092>Боженко Н.А., Негрич Т.І., Шоробура М.С., Малярська Н.В., Боженко М.І.  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Спектр оптикомієліт-асоційованих розладів. Клінічний випадок

**Резюме. Актуальність.** Хвороби спектра оптикомієліт-асоційованих розладів (NMOSD) упродовж багатьох років маскувалися під іншими діагнозами. Сучасні діагностичні критерії розширюють можливості встановлення діагнозу, проте потребують апробації в умовах реальної клінічної практики. **Мета:** через розбір клінічного випадку та літературний пошук проаналізувати алгоритм встановлення діагнозу оптикомієліту на основі нової клінічної настанови «Діагностика та лікування спектра оптикомієліт-асоційованих розладів», розробленої в 2023 році в Україні, виділити маркерні ознаки, що виключають альтернативні діагнози, провести аналіз ефективності лікування пацієнта у динаміці. **Матеріали та методи.** Використали бібліосемантичний метод, методи системного та порівняльного аналізу. Подали результати власного клінічного досвіду, провели динамічний аналіз клінічного випадку хворого з оптикомієлітом. **Результати.** За останні 6 років у КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» були проліковані у неврологічному відділенні 23 хворі з діагнозом оптикомієліту. У 2018 році лише 1 пацієнт, 2019 — 5 хворих, 2020 — 3 хворі, 2021 — 6 осіб, 2022 — 8 пацієнтів. Розглянули клінічний випадок пацієнта 52 років, який звернувся по медичну допомогу на кафедру неврології ЛНМУ ім. Данила Галицького у 2023 році. Проаналізували шлях пацієнта з 2019 року з динамікою на МРТ до встановлення діагнозу оптикомієліту з врахуванням актуальних діагностичних критеріїв, у яких оптикомієліт було включено у склад єдиного терміна «NMOSD». Наявність навіть 1 із 6 основних клінічних проявів у поєднанні з наявністю AQP4-IgG дає підстави для встановлення діагнозу NMOSD. Провели диференційну діагностику з іншими патологіями, на основі цього виділено маркерні ознаки, що виключають розсіяний склероз, гострий розсіяний енцефаломієліт, інфекційні мієліти. Розглянуто діагностичні аспекти NMOSD та можливості лікування. Проведено аналіз ефективності лікування пацієнта в динаміці. **Висновки.** Нова українська клінічна настанова щодо оптикомієліт-асоційованих розладів, яка базується на міжнародних консенсусних діагностичних критеріях, поліпшує стандартизацію підходу до пацієнтів з NMOSD і може ефективно використовуватися в умовах реальної клінічної практики. У розглянутому нами клінічному випадку пацієнта, в якого наявний мієліт без неврити зорового нерва, саме наявність AQP4-IgG та ретельна дифдіагностика з іншими патологіями відіграє ключову роль у встановленні діагнозу.

**Ключові слова:** оптикомієліт-асоційовані розлади; оптикомієліт; диференційна діагностика; клінічний випадок; акваорин-4; МРТ

### Вступ

У сучасному світі проблема своєчасної діагностики та адекватного лікування ідіопатичних демієлінізуючих хвороб є надзвичайно важливою та актуальною для запобігання інвалідизації працездатного населення [1].

Недостатня діагностика спектра оптикомієліт-асоційованих розладів, особливо в пацієнтів з атипичним

перебігом, все ще залишається проблемою в сучасній клінічній практиці. Це спричиняє затримку початку належного лікування [2].

Хвороби спектра оптикомієліт-асоційованих розладів (NMOSD) (оптикомієліт, оптиконевромієліт, оптичний невромієліт, синдром або хвороба Девіка) — запальне демієлінізуюче захворювання центральної

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

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

Для кореспонденції: Боженко Наталія Леонідівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com; тел.: +380 (67) 672-89-91; факс: +380 (32) 275-76-32

For correspondence: Nataliya Bozhenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com; phone: +380 (67) 672-89-91; fax: +380 (32) 275-76-32

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

нервової системи (ЦНС), яке характеризується селективним ураженням зорових нервів і спинного мозку. Перебіг таких захворювань поліфазний, з частими клінічними епізодами загострення, прогностично несприятливий, зі стійким залишковим неврологічним дефіцитом, що врешті-решт спричиняють стійку інвалідність та втрату працездатності [3]. Для пацієнтів з NMOSD характерне аномальне збільшення і порушення дифузії води вздовж периваскулярного простору, клінічні наслідки якого свідчать про прямий зв'язок із патогенезом і тяжкістю захворювання [4]. Хвороби спектра оптикомієліт-асоційованих розладів належать до рідкісних захворювань і становлять лише 1–2 % від усіх демієлінізуючих захворювань ЦНС. Вони впродовж багатьох років маскувалися під діагнозами «розсіяний склероз», «рецидивуючий поперечний мієліт», «рецидивуючий ретробульбарний неврит», але у зв'язку з виділенням специфічного маркера — антитіл сироватки крові до водного каналу аквапорину-4 (AQP4-IgG) оптиконевромієліт виділений в окрему нозологічну одиницю [1].

Відомо, що жінки хворіють на оптикомієліт частіше порівняно з чоловіками. При ремітуючому типі захворювання, яке спостерігається у 80 %, співвідношення жінки : чоловіки становить 4 : 1, при монофазному типі — 1 : 1. Хворіють на оптикомієліт люди переважно 30–40-річного віку, хоча описані випадки у дітей та осіб похилого віку. Захворюваність на розлади спектра оптиконевромієліту та їх поширеність залежать від географічного місцезнаходження пацієнта та його етнічної приналежності [5].

Протягом багатьох років для встановлення діагнозу оптикомієліту використовувалися міжнародні критерії 2006 року, проте вимога щодо обов'язкової наявності як мієліту, так і неврити зорового нерва та деякі інші аспекти зробили критерії 2006 року неактуальними для сучасної клінічної практики [6]. Тому в 2015 році оптикомієліт було включено у склад єдиного терміна «NMOSD» і були розроблені міжнародні консенсусні діагностичні критерії, які дозволяють діагностувати NMOSD при виявленні AQP4-IgG та принаймні 1 із 6 основних клінічних проявів. До 6 основних клінічних проявів NMOSD належать: оптичний неврит, гострий мієліт, синдром area postrema (епізод гикавки або нудоти/блювання, що не пояснюється іншими причинами), гострий стовбуровий синдром, симптоматична нарколепсія або гострий дienceфальний синдром із типовими для NMOSD вогнищами на МРТ, симптоматичний церебральний синдром із типовими для NMOSD ураженнями мозку. Кожен із них стосується 1 із 6 ділянок ЦНС, як-от зоровий нерв, спинний мозок, задня ділянка дорзальної поверхні довгастого мозку, стовбур мозку, проміжний або головний мозок [7]. При NMOSD ці клінічні прояви мають характерні особливості: неврит зорового нерва характеризується одно- або двобічною симптоматикою, симптомами ураження зорового перехресту, втрата зору вище або нижче від горизонтального меридіана, також зустрічаються випадки асимптом-

ного ураження зорових нервів. Поперечний мієліт характеризується гострим початком, розвитком симетричних рухових, чутливих порушень, ураження функції тазових органів. Клінічний синдром area postrema (частота 16–43 %) проявляється тяжкою гикавкою або нудотою та блюванням. Клінічна оцінка досі є важливою, адже жодна клінічна, серологічна чи радіологічна знахідка не є патогномонічною та водночас не виключає діагнозу. Захворювання може перебігати безсимптомно або мати клініку ураження циркумвентрикулярних органів: неприборкані нудота та блювання (area postrema і дно четвертого шлуночка), гикавка, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, нарколепсія або анорексія (гіпоталамус) чи ендокринопатії заднього відділу гіпофіза. Стовбур мозку уражається в 31 % випадків, що проявляється блюванням (33 %), гикавкою (22 %), окоруховими порушеннями (20 %), свербіжем (12 %), в 3,3 % може відбутися втрата слуху, параліч лицьового нерва, вестибулопатія, невралгія трійчастого нерва. Клінічна маніфестація і ураження головного мозку у дітей можуть нагадувати гострий розсіяний енцефаломієліт [7].

У 2023 р. в Україні була опублікована нова клінічна настанова, заснована на доказах: «Діагностика та лікування спектра оптикомієліт-асоційованих розладів», що повинно значно полегшити роботу неврологів щодо діагностики та лікування цього рідкісного захворювання [3]. Ця клінічна настанова є результатом синтезу та адаптації для системи охорони здоров'я України вищевказаних міжнародних консенсусних діагностичних критеріїв, які, відповідно до останнього перегляду 2023 року [2], залишаються актуальними, а також Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice (2020) [7, 8]. З огляду на те, що ця настанова нещодавно опублікована, доцільно проаналізувати алгоритм її використання та оцінити її ефективність у неврологічній практиці в Україні.

**Мета:** через розбір клінічного випадку та літературний пошук проаналізувати алгоритм встановлення діагнозу оптикомієліту на основі нової клінічної настанови «Діагностика та лікування спектра оптикомієліт-асоційованих розладів», розробленої в 2023 році в Україні, виділити маркерні ознаки, що виключають альтернативні діагнози, провести аналіз ефективності лікування пацієнта у динаміці.

## Матеріали та методи

Використали методи системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення результатів актуальних наукових досліджень щодо сучасного погляду на проблему оптиконевромієліту, методи його діагностики та лікування. Проаналізовано літературні джерела. Провели пошук літератури в наукометричних медичних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, EMBASE. Подали результати власного клінічного досвіду, провели динамічний аналіз клінічного випадку хворого з оптикомієлітом.



## Результати та обговорення

За останні 6 років у КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» були проліковані у неврологічному відділенні 23 хворі з діагнозом оптикомієліту. У 2018 році лише 1 пацієнт, 2019 — 5 хворих, 2020 — 3 хворі, 2021 — 6 осіб, 2022 — 8 пацієнтів. Доцільно проаналізувати шлях цих пацієнтів до встановлення діагнозу і вибору лікування, враховуючи нову клінічну настанову. Розглянули клінічний випадок пацієнта 52 років, який звернувся по медичну допомогу на кафедру неврології ЛНМУ ім. Данила Галицького у 2023 році.

### Клінічний випадок

**Скарги:** на виражену слабкість лівої руки, неможливість міцно стиснути кулак, підняти руку до рівня плеча, незначну слабкість у лівій нозі, нестійкість і невпевненість при ходьбі, дифузний пекучий біль плеча та кисті зліва з періодичним відчуттям затерпання, відсутність відчуття температури і болю у правій руці та нозі.

**Анамнез хвороби.** Перший епізод захворювання проявився розладом активних рухів та судомами у правій нозі у жовтні 2019 року, у зв'язку з чим звернувся по допомогу, було проведено МРТ 1,5 тесла (30.10.2019) шийного та грудного відділів спинного мозку (СМ).

**Висновок МРТ (30.10.2019):** потовщення спинного мозку на рівні D1–D2 з наявністю веретеноподібної структури, посиленого МР-сигналу в режимі T2, T2 dix, розміром 7 × 30 мм.

На основі знахідок МРТ (30.10.2019) шийного та грудного відділів СМ виникла потреба диференціювати утворення від сирингомієлітичної порожнини чи пухлинного процесу (астроцитомы, епендимомы), що потребувало проведення МРТ з внутрішньовенним контрастуванням.

**Висновок МРТ з в/в контрастуванням (31.10.2019):** інтрамедулярно без чітких контурів ділянка нерівномірного підвищення сигналу в T2 та STIR режимах із ексцентричним кистоподібним включенням в правих відділах поперечника спинного мозку та ознаками потовщення поперечника на цьому рівні довжиною 23 мм. Після в/в контрастування в проекції вищеописаної ділянки визначається мінімальне накопичення контрасту по верхньо-правому контуру.

На основі МРТ з в/в контрастуванням (31.10.2019) за сукупністю радіологічних ознак найбільш ймовірним діагнозом, на думку лікарів, які обстежували хворого, була на той момент епендимома.

Був скерований до нейрохірурга. Останнім було призначено консервативне лікування (антихолінестеразні препарати, стероїди, комплекс нуклеотидів) з подальшим неврологічним спостереженням за динамікою клініки та періодичними МРТ.

Через 3 місяці призначеного лікування неврологічна симптоматика була зменшена, що давало підстави виключити пухлинний процес і задуматись над запально-дем'єлінізуючим процесом, що пізніше, на початку 2020 року було підтверджено МРТ.

**МРТ (10.02.2020):** дегенеративно-дистрофічні зміни міжхребцевих дисків грудного відділу хребта, про-

трузії D5–D12, спондилоартроз, гемангіоми тіл хребців. Вогнищ патологічного накопичення контрасту не спостерігається. Після введення контрасту інтра- та екстрамедулярні утворення не виявляються.

Отже, на МРТ від 10.02.2020 в пацієнта вже не виявлено інтра- чи екстрамедулярних порушень або залишкових явищ у СМ. Наявність вікових дегенеративно-дистрофічних процесів міжхребцевих дисків можна вважати супровідною патологією, що візуалізувалася і при попередніх обстеженнях.

Тобто анатомічний еквівалент парезу в спинному мозку зник, лікування стероїдами та парасимпатоміметиками вплинуло на запальний процес та відновлення провідності по аксонах, що дає можливість міркувати про запально-дем'єлінізуючий процес зі збереженням цілісності аксонів пірамідних шляхів.

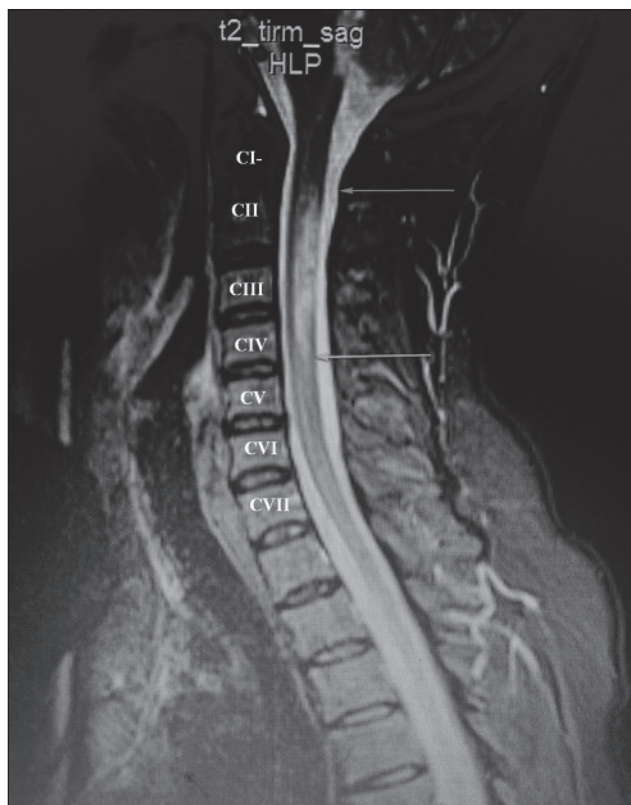
Новий епізод хвороби виник на початку червня 2022 року (тобто через 2,5 року після першого), який, на думку хворого, був спровокований тривалою поїздкою в кілька тисяч кілометрів та прийомом душу опісля.

Важливо описати динаміку розвитку симптомів цього епізоду, що почався з температурної та больової анестезії справа, згодом приєднався пекучий біль плеча зліва з поширенням на кисть лівої руки, що провокувався не больовими подразниками (алодинія); через 3 дні виник парез лівої руки, а згодом ноги (приклад закону субординації при низхідному типі геміпарезу через непропорційно більше центральне гальмування в дистальних відрізах СМ, тобто попри одночасне ураження пірамідного пучка на цій ділянці (C1–C4), що іннервує сегментарний апарат шийного та поперекового потовщення, парез виникає спочатку в руках, а згодом у ногах).

Звернувся до невролога за місцем проживання. Результатом лікування було клінічне зменшення алодинії без позитивної динаміки геміпарезу зліва. Був скерований у ЛОКЛ.

**Анамнез життя:** фізичний і психоемоційний розвиток без особливостей, з 18 років працює водієм, сидяча робота, перепад температур через протяги і кондиціонер.

**Загальний неврологічний огляд пацієнта.** При надходженні в клініку свідомість ясна, орієнтація збережена, психічного чи когнітивного дефіциту не виявлено, вербальні інструкції виконує задовільно, пацієнт був стривожений і емоційно лабільний. При неврологічному огляді клінічно цінних і виражених змін ЧМН не виявлено. Нечіткість виконання координаційних проб та похитування у позі Ромберга. При дослідженні м'язова сила кінцівок у лівій руці знижена до неможливості протистояти активному опору, проте збережений гравітаційний опір 3/5 за шкалою MRC, знижена сила м'язів лівої ноги при збереженому активному та гравітаційному опорі 4/5 за шкалою MRC. Хода утруднена. Амплітуда пропріоцептивних (сухожилкових) рефлексів збільшена у лівих кінцівках. Позитивний симптом Бабінського зліва. Порушена чутливість за провідниковим типом у правих кінцівках, а саме її температурний та больовий компоненти, при збереженні пропріоцепції (відчуття тиску та вібрації). Паравертебральні точки болючі, симптоми натягу від-



**Рисунок 1.** СМ на рівні С1–С4 потовщений до 10 мм у діаметрі, підвищення сигналу в Т2 та STIR режимах від центральної сірої речовини та від білої речовини центральних відділів зліва, неоднорідне хмаркоподібне накопичення контрасту, нижче від С5 спинний мозок нормальної товщини та без вогнищевих чи дифузних змін

сутні. Червоний дермографізм. Функція тазових органів без патології.

**Дослідження та їх результати.** Дані загальноклінічних лабораторних досліджень (ЗАК, ЗАС, біохімічний аналіз крові) у межах вікової норми.

Були проведені спеціальні дослідження з метою дифдіагностики з мієлітами внаслідок лайм-бореліозу (IgG та IgM), а також токсоплазмозу, хламідіозу, герпесвірусної інфекції, краснухи (ПЛР) з негативними результатами — відсутність антитіл, що в сукупності з відсутністю маркерних змін лейкограми та патогномонічних симптомів дозволило виключити інфекційну природу цієї патології.

**Результати МРТ голови, шийного та грудного відділу 1,5 тесла (08.06.2022)** не характерні для об'ємного процесу, а з більшою ймовірністю відповідали поперечному мієліту, що за структурою і характером вогнищевих уражень є новим епізодом процесу 2019 року (D1–D2), проте із іншою локалізацією (C1–C4). Це вогнище продемонстроване на рис. 1.

Рецидивуючий перебіг з інтервалами між епізодами у кілька років (у даному випадку 2,5 року), характерне ураження як білої речовини, так і центральної сірої речовини СМ дає підстави запідозрити хворобу спектра оптикомієліту.

NMOSD має рецидивуючий перебіг практично у всіх AQP4-IgG-позитивних пацієнтів, але може бути монофазним у AQP4-IgG-негативних пацієнтів [9]. Чоловіки з NMOSD мають значно меншу ймовірність бути AQP4-IgG-позитивними, ніж жінки [10]. Тож давайте розглянемо, чи буде відповідати наш пацієнт діагнозу NMOSD без проведення визначення антитіл класу IgG до аквапорину-4 на основі переглянутих консенсусних діагностичних критеріїв 2015 року, використаних в українській клінічній настанові, заснованій на доказах, 2023 року, які дозволяють діагностувати NMOSD у разі невідомого статусу AQP4-IgG.

### **Діагностичні критерії NMOSD без AQP4-IgG або за невідомого статусу AQP4-IgG (3)**

1. Принаймні 2 основні клінічні характеристики, що виникають у результаті одного або кількох клінічних рецидивів. До основних клінічних характеристик належать: 1) неврит зорового нерва; 2) гострий мієліт; 3) синдром area postrema: епізод нез'ясованої гикавки або нудоти та блювання; 4) гострий стовбуровий синдром; 5) симптоматична нарколепсія або гострий дієнцефальний клінічний синдром із типовими для NMOSD дієнцефальними ураженнями на МРТ; 6) симптоматичний церебральний синдром із типовими для NMOSD ураженнями головного мозку.

Відповідність усім наступним вимогам:

а) принаймні першою основною клінічною характеристикою має бути неврит зорового нерва, гострий мієліт з ознаками LETM або синдром area postrema;

б) дисемінація в просторі (2 або більше різних основні клінічні характеристики);

в) виконання додаткових вимог МРТ, якщо це можливо застосувати.

2. Негативні тести на AQP4-IgG з використанням найкращого доступного методу виявлення, або тестування недоступне.

3. Виключення альтернативних діагнозів.

У даного пацієнта є основна клінічна характеристика — гострий мієліт, який є першою основною клінічною характеристикою, яка виникала вже двічі. Окреслені робочою групою додаткові вимоги до гострого мієліту на МРТ за неможливості дослідження AQP4-IgG, а саме: виявлення на МРТ спинного мозку інтрамедулярного вогнища, що охоплює принаймні три суміжних сегменти (ПРПМ), або локальної атрофії  $\geq 3$  суміжних сегментів спинного мозку в пацієнтів із наявністю в анамнезі гострого мієліту — теж відповідають результату МРТ, отриманому в цього пацієнта. Проте відсутня дисемінація в просторі, відповідно до якої потрібна наявність 2 або більше різних основних клінічних характеристик, а в цього пацієнта є лише гострий мієліт.

Для виключення альтернативних діагнозів варто оцінити ймовірність перебігу у цього пацієнта інших, більш поширених демієлінізуючих хворіб — РС та гострого розсіяного енцефаломієліту (ГРЕМ), з якими обов'язково потрібно провести дифдіагностику. Допомогти запідозрити інший діагноз можуть «червоні прапорці», тобто знахідки, нетипові для NMOSD. Їх розділяють на клінічні та нейровізуалізаційні.

Основні клінічні «червоні прапорці»:

- прогресуючий клінічний перебіг;
- якщо тривалість симптомів захворювання менше ніж 4 години, тоді необхідно провести дифдіагностику з ішемією/інфарктом спинного мозку, і навпаки, поступове прогресування неврологічного дефіциту протягом місяця — виключити саркоїдоз або новоутворення;
- якщо у пацієнта клініка не повного, а часткового поперечного мієліту, особливо якщо він не пов'язаний з поздовжньо обширним поперечним мієлітом на МРТ, тоді необхідно виключити розсіяний склероз [11].

Картина МРТ є основним фактором диференціальної діагностики демієлінізуючого захворювання ЦНС. Ураження головного мозку, зорового нерва та спинного мозку є характерною ознакою NMOSD. Виявлення поздовжнього обширного вогнища, асоційованого з гострим мієлітом, є найбільш специфічною нейровізуалізаційною характеристикою NMOSD і дуже рідко зустрічається при РС. На протипагу цьому ураження спинного мозку при РС зазвичай мають довжину приблизно одного хребцевого сегмента або менше, займаючи периферичні відділи білої речовини, як-от задні стовпи.

Патерн поздовжньо обширного поперечного мієліту за даними МРТ-сканування також може виникати у пацієнтів з інфекційними, гранулематозними, неопластичними та паранеопластичними захворюваннями, ГРЕМ, інфарктом спинного мозку та артеріовенозною фістулою твердої оболонки.

У хворих на РС часто першою ознакою ураження пірамідних та ретикулоспінальних шляхів СМ є нижній парапарез та порушення функції тазових органів за центральним типом; ураження провідникової чутливості часто маніфестує стягуючими парестезіями грудей і живота; ураження трактів задніх канатиків (глибока чутливість Голля і Бурдаха) — батіанестезією (сенситивна атаксія) з виникненням спастичних болів (внаслідок порушення рефлекторної дуги м'язових веретен та пригнічення центральних гальмуючих впливів), симптомом Лерміта.

У нашого пацієнта помірний геміпарез зліва в комбінації з температурною та больовою анестезією справа, алодинією плеча та кисті лівої руки, при інтактній глибокій чутливості, що для РС є малоімовірним.

Топіку цих симптомів можна пояснити розгальмуванням моторного сегментарного апарату за правилом дистальної субординації за низхідним типом СМ зліва на рівні цервікального та люмбального потовщення, внаслідок ураження пірамідного шляху на рівні С1–С4, що підтверджено на МРТ; ураження лівих спіноталамічних шляхів після або у місці перехресту в ділянці передньої сірої спайки ЦСР та лівої половини поперечника на рівні С1–С4, ураження задніх канатиків не візуалізується (тому і відсутня батіанестезія).

Картина МРТ-дослідження при РС повинна відповідати критеріям Макдональда, тобто критеріям дисемінації у просторі мінімум у 2 ділянках юкстакортикальної, інфратенторіальної, перивентрикулярної та спинномозкової локалізації, натомість у даного пацієнта є лише одне симптоматичне вогнище на рівні шийного відділу, що за критеріями Макдональда під-

рахунку не підлягає. Крім того, вогнища в СМ при РС сигароподібні, рідко перевищують 1–2 сегменти, натомість у даного пацієнта вогнище на 4 сегменти, що є більш характерним для NMOSD.

Проте відповідає одному із 2 критеріїв дисемінації у часі, оскільки при МРТ (08.2022) з в/в контрастуванням спостерігається хмаркоподібне накопичення контрасту в новій локалізації С1–С4, порівняно з даними МРТ 2019 року контрастувалась локалізація D1–D2, без наявності неактивного вогнища в поєднанні з активним на одному знімку.

ГРЕМ — це підгостре імуніопосередковане інфекційне запалення білої та сірої речовини головного мозку (ГМ) та СМ на ґрунті бактеріальної та вірусної інфекції, переважно верхніх дихальних шляхів. Частіше виникає у дітей. Клінічно маніфестує лихоманкою, сплутаністю свідомості, млявістю, головними болями, моторними та сенсорними розладами через набряк-набухання ГМ, вогнищевими ураженнями білої речовини та кори ГМ. Зазвичай має монофазний перебіг, оскільки спричинений екзогенним агентом, що піддається ерадикації імунною системою. На МРТ ГМ при ГРЕМ найчастіше спостерігаються вогнищеві ураження білої та сірої речовини кори та стовбура, базальних гангліїв, рідше СМ — різного калібру та різної здатності накопичувати контраст.

У даного пацієнта клінічні та лабораторні ознаки системної запальної відповіді відсутні, біла та сіра речовина ГМ інтактна, перебіг хвороби поліфазний (уже 2 епізоди), що в сукупності робить ГРЕМ малоімовірним діагнозом.

Розглянувши діагностичні критерії NMOSD з AQP4-IgG, бачимо, що саме визначення антитіл класу IgG до аквапорину-4 стає ключовим дослідженням для встановлення діагнозу оптиконеуромієліту в цього пацієнта.

### Діагностичні критерії NMOSD з AQP4-IgG (3)

1. Принаймні один основний клінічний прояв.
2. Позитивний тест на AQP4-IgG з використанням найбільш інформативного доступного методу виявлення антитіл (настійно рекомендований метод клітинного аналізу).
3. Виключення альтернативних діагнозів.

Результати дослідження продемонстрували рівень антитіл класу IgG до аквапорину-4 за методом IFT з титром 1 : 2560 при референтних значеннях < 1 : 80.

Отже, в поєднанні з розглянутими вище наявними діагностичними критеріями можна встановити діагноз у даного пацієнта: рецидивуючий (поліфазний) серопозитивний (за AQP-4) оптиконеуромієліт (хвороба Девіка).

Правильне встановлення діагнозу є передумовою адекватного лікування, адже помилкове лікування NMOSD препаратами від РС (бета-інтерферон, фінголімод), згідно з даними кількох ретроспективних досліджень, продемонструвало зв'язок такого лікування із загостреннями NMOSD та погіршенням прогнозу.

### Лікування

Високий ступінь інвалідизації, що спостерігається серед пацієнтів із серопозитивним NMOSD, вимагає агресивного лікування з першого нападу [12].

Згідно з клінічною настановою, через ризик тяжких залишкових наслідків у вигляді інвалідизації після



загострення NMOSD терапія гострих рецидивів дуже важлива і її необхідно починати якомога раніше. Рекомендовано раннє лікування внутрішньовенним метилпреднізолоном (IVMP) 1 г щодня протягом 3–5 днів.

Після лікування IVMP рекомендовано курс пероральних стероїдів (преднізолон починаючи з 1 мг/кг/день) з повільним зменшенням дози протягом 2–8 тижнів, щоб забезпечити тривалу дію на запалення та уникнути раннього рецидиву.

У пацієнтів з тяжкими загостреннями NMOSD і тих, які не мають ефекту від IVMP, можуть бути ефективні 5–7 процедур плазмаферезу (приблизно 1,5 об'єму плазми через день) протягом двох тижнів.

Останнім часом низка рандомізованих контрольованих досліджень продемонструвала, що біологічна терапія, яка діє на ключові елементи патогенезу NMOSD, як-от В-клітини, шлях інтерлейкіну-6 (IL-6) і комплемент, має хорошу ефективність у запобіганні виникненню клінічних рецидивів. Ці відкриття ведуть нас до нової ери в лікуванні NMOSD [13].

Превентивна терапія рекомендується всім AQP4-IgG-позитивним та негативним пацієнтам з діагнозом рецидивуючого NMOSD. Азатиоприн (2–3 мг/кг/добу, розділені на 2–3 прийоми на день), мікофенолату мофетил (у цільовій дозі 2–3 г/день, розділений на два прийоми на день) і ритуксимаб (1 г з повторним введенням через 2 тижні та повторним введенням кожні 6 місяців) є найбільш широко використовуваними засобами для лікування NMOSD. При високій активності захворювання застосовують циклофосфамід або мітоксантрон як індукційну терапію з подальшим підтримуючим протоколом.

Даному пацієнту було призначено лікування стероїдами за схемою вище, з переходом на протирецидивне лікування моноклональним антитілом (ритуксимаб). Останнім часом з'являється все більше досліджень, які демонструють позитивний ефект лікування цим антитілом пацієнтів з NMOSD [14, 15].

Спостерігалася позитивна клінічна динаміка відновлення сенсорних та моторних функцій у зворотному до їх розвитку порядку. Тобто спочатку відмічалось зменшення алодинії, збільшення об'єму рухів та нарешті повне відновлення температурної і больової чутливості у кінці.

На жаль, спостерігаються залишкові неврологічні явища у вигляді асиметрії рефлексів зліва, незначний моторний дефіцит лівих кінцівок 4/5 за шкалою MRC, збереження помірної алодинії у лівій руці.

## Висновки

1. Клінічні настанови з діагностики та лікування оптикомієліту є надзвичайно важливими і корисними у практиці лікарів, але клінічне мислення залишається найбільш важливим, оскільки жодна окрема характеристика не є однозначною.

2. Нова українська клінічна настанова щодо оптикомієліт-асоційованих розладів, яка базується на міжнародних консенсусних діагностичних критеріях, поліпшує стандартизацію підходу до пацієнтів з NMOSD

і може ефективно використовуватися в умовах реальної клінічної практики.

3. У розглянутому нами клінічному випадку пацієнта, у якого наявний мієліт без неврити зорового нерва, саме наявність AQP4-IgG та ретельна дифдіагностика з іншими патологіями відіграють ключову роль у встановленні діагнозу.

4. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку, остаточне рішення стосовно вибору клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікуючий лікар з урахуванням клінічного стану кожного окремого пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному медичному закладі.

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

## Список літератури

1. Shumway CL, Patel BC, Tripathy K, De Jesus O. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)*. 2024 Jan 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 34283474.
2. Jarius S, Aktas O, Azyzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Giehlhuber K, et al.; *Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)*. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) — revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol*. 2023 Jul;270(7):3341-3368. doi: 10.1007/s00415-023-11634-0. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37022481; PMCID: PMC10267280.
3. Ministry of Health of Ukraine. *Standard of medical care “Diagnosis and treatment of spectrum opticomyelitis-associated disorders”*. Order No. 1506. August 22, 2023.
4. Cacciaguerra L, Carotenuto A, Pagani E, Mistri D, Radaelli M, Martinelli V, et al. *Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Perivascular Space Abnormalities in Neuromyelitis Optica*. *Ann Neurol*. 2022 Aug;92(2):173-183. doi: 10.1002/ana.26419. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35596582; PMCID: PMC9544484.
5. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. *Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide*. *Front Neurol*. 2020 Jun 26;11:501. doi: 10.3389/fneur.2020.00501. PMID: 32670177; PMCID: PMC7332882.
6. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. *Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica*. *Neurology*. 2006 May 23;66(10):1485-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74. PMID: 16717206.
7. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al.; *International Panel for NMO Diagnosis*. *International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders*. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26092914; PMCID: PMC4515040.
8. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Marques VD, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, et al. *Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice*. *Mult Scler Relat Disord*.

2020 Oct;45:102428. doi: 10.1016/j.msard.2020.102428. Epub 2020 Jul 29. Erratum in: *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jul;52:103026. doi: 10.1016/j.msard.2021.103026. PMID: 32763842.

9. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14.

10. Borisov N, Kleiter I, Gahlen A, Fischer K, Wernecke KD, Pache F, et al.; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2017 Jul;23(8):1092-1103. doi: 10.1177/1352458516671203. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27758954.

11. Barkhof F, Koeller KK. Demyelinating Diseases of the CNS (Brain and Spine) 2020 Feb 15. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging [Internet]*. Cham (CH): Springer; 2020. Chapter 13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554329/> doi: 10.1007/978-3-030-38490-6\_13.

12. Sivaraja Y, Sowmini PR, Muralidharan K, Reddy PGP, Mungundhan K. Clinical and radiological spectrum of acquired inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system in a tertiary

care center. *J Neurosci Rural Pract*. 2024 Apr-Jun;15(2):313-319. doi: 10.25259/JNRP\_603\_2023. Epub 2024 Mar 21. PMID: 38746498; PMCID: PMC11090556.

13. Preziosa P, Amato MP, Battistini L, Capobianco M, Centonze D, Cocco E, et al. Moving towards a new era for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol*. 2024 May 21. doi: 10.1007/s00415-024-12426-w. Epub ahead of print. PMID: 38771385.

14. Hayes MTG, Adam RJ, McCombe PA, Walsh M, Blum S. Long-term efficacy and safety of rituximab in the treatment of neuromyelitis Optica Spectrum disorder. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2024 May 27;10(2):20552173241257876. doi: 10.1177/20552173241257876. PMID: 38807849; PMCID: PMC11131406.

15. Xiao L, Huang Y, Sun H, Gao S, Huang D, Wu L. Rituximab maintenance treatment outcomes in patients with relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder: a monocentric retrospective analysis. *Acta Neurol Belg*. 2024 Jun 11. doi: 10.1007/s13760-024-02555-4. Epub ahead of print. PMID: 38858290.

Отримано/Received 05.07.2024

Рецензовано/Revised 16.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.07.2024 ■

#### Information about authors

Nataliya Bozhenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com; phone: +380 (67) 672-89-91; fax: +380 (32) 275-76-32; <https://orcid.org/0000-0003-1411-0780>

Tetyana Nehrych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: tnehrych@gmail.com; fax: +380 (32) 276-79-73; <https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>

Maria Shorobura, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf\_neurology@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6883-6766>

Nataliya Malyarska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf\_neurology@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4399-698X>

Myroslav Bozhenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf\_neurology@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2105-9808>

**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.

N.L. Bozhenko, T.I. Nehrych, M.S. Shorobura, N.V. Malyarska, M.I. Bozhenko  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Neuromyelitis optica spectrum disorder. Clinical case

**Abstract. Background.** Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) has been masked under other diagnoses for many years. Modern diagnostic criteria expand diagnosis possibilities, but they need approbation in real clinical practice. The purpose was through the analysis of a clinical case and literature search to analyze the algorithm for making a diagnosis of neuromyelitis optica based on the new clinical guideline “Diagnosis and treatment of the neuromyelitis optica spectrum disorders” developed in 2023 in Ukraine, to identify marker signs that exclude alternative diagnoses, to analyze the effectiveness of patient treatment in dynamics. **Materials and methods.** We used the bibliosemantic method, as well as methods of systematic and comparative analysis. We presented the results of our own clinical experience and conducted a dynamic analysis of a clinical case of neuromyelitis optica. **Results.** Over the past six years, 23 patients diagnosed with neuromyelitis optica were treated at the neurological department of the Lviv Regional Clinical Hospital: 1 patient in 2018, 5 in 2019, 3 in 2020, 6 in 2021, 8 in 2022. We examined the clinical case of a 52-year-old patient who sought medical help at the Department of Neurology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University in 2023. We analyzed the patient’s path to the diagnosis of neuromyelitis optica with the dynamics of changes

on magnetic resonance imaging from 2019, considering current diagnostic criteria in which neuromyelitis optica was included in the single term NMOSD. The presence of even one of the six main clinical manifestations, in combination with the presence of AQP4-IgG, gives grounds for making a diagnosis of NMOSD. We carried out a differential diagnosis with other pathologies. Based on this, we identified marker signs to exclude multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, infectious myelitis, and other diseases. Diagnostic aspects of NMOSD and treatment options were considered. An analysis of the effectiveness of the patient’s treatment in dynamics was carried out. **Conclusions.** The new Ukrainian clinical guideline for neuromyelitis optica spectrum disorder, which is based on international consensus diagnostic criteria, improves the standardization of the approach to patients with NMOSD and can be effectively used in real clinical practice. In our clinical case of a patient with myelitis without optic neuritis, the presence of AQP4-IgG and careful differential diagnosis with other pathologies play a key role in the diagnosing.

**Keywords:** neuromyelitis optica spectrum disorder; neuromyelitis optica; differential diagnosis; clinical case; aquaporin-4; magnetic resonance imaging

## 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](http://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 пацієнток 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 гіпофіза (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® Н. 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 ■**



УДК 616.833.–009.18-056.7.–036.22

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.5.2024.1093>Сіделковський О.Л., Гасюк Т.В., Чечотенко В.В., Рибалко О.Ю.  
Клініка сучасної неврології «Аксімед», м. Київ, Україна

## Клінічні маркери хвороби Шарко — Марі — Тута (власне спостереження)

**Резюме.** Хвороба Шарко — Марі — Тута, або невральна аміотрофія, ще відома як спадкова моторно-сенсорна невропатія. Це генетично детерміноване захворювання, яке має різні варіанти успадкування, основу якого становлять розлади нервової та опорно-рухової системи. Дебют захворювання можливий як в дитячому, так і в зрілому віці. Вченими було ідентифіковано та клінічно описано понад тридцять генетичних мутацій, які формують індивідуальний унікальний паспорт порушень послідовності групи органічних сполук або нуклеотидів у молекулах нуклеїнових кислот. Розрізняють автосомно-домінантний, автосомно-рецесивний та зчеплений зі статтю типи генетичного наслідування хвороби Шарко — Марі — Тута. Захворювання вперше описане 1886 р. та зустрічається з частотою від 10 до 40 на 100 тис. населення. В Україні зареєстровано більш ніж 15 тисяч випадків хвороби Шарко — Марі — Тута. Слід зазначити, що білок 22 (PMP22) став першим описаним геном, що спричинює хворобу Шарко — Марі — Тута. Автосомно-домінантний тип Шарко — Марі — Тута 1 є найпоширенішою формою захворювання. При огляді пацієнтів з цією формою невральної аміотрофії невролог звертає увагу на порушення ходьби різного ступеня тяжкості (степаж), деформацію стоп (pes cavus) з проявами дистальної гіпотрофії, зниження або відсутність сухожилкових і періостальних рефлексів, слабкість і втрату чутливості в дистальних відділах кінцівок. Гіпотрофічні зміни у кінцівках мають безперервно прогресивний характер. Внаслідок атрофії м'язів та деформації стоп формується високе склепіння та екстензія великого пальця (стопа Фрідрейха). На сьогодні не існує патогенетично обґрунтованого лікування хвороби Шарко — Марі — Тута, але багатовекторний підхід щодо комплексних реабілітаційних заходів створює необхідні умови для ефективного стримування проявів неминучого прогресування цієї патології.

**Ключові слова:** невральна аміотрофія; хвороба Шарко — Марі — Тута; стопа Фрідрейха; степаж; поліневропатія; дистальні м'язові гіпотрофії; генетичний скринінг; реабілітація; фізіотерапія

Хвороба Шарко — Марі — Тута, або невральна аміотрофія, відома як спадкова моторно-сенсорна невропатія, що охоплює клінічно та генетично гетерогенну групу розладів, основними проявами яких є м'язова слабкість, дистальні м'язові гіпотрофії, втрата чутливості за поліневритичним типом й деформація стоп у вигляді стопи Фрідрейха. Дебют захворювання можливий як у дитячому, так і в зрілому віці.

Захворювання вперше описане 1886 р. та зустрічається з частотою від 10 до 40 на 100 тис. населення. В

Україні зареєстровано більш ніж 15 тисяч випадків хвороби Шарко — Марі — Тута.

Процес дослідження патогенетичних механізмів невральної аміотрофії Шарко — Марі — Тута умовно можна розділити на два періоди. Перший — догенетичний. На цьому етапі була визначена та ретельно досліджена зростаюча кількість клінічних випадків, створена класифікація захворювання, виділено два основні її типи: Шарко — Марі — Тута 1 (дем'єлінізуючий) і Шарко — Марі — Тута 2 (аксональний).

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

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

Для кореспонденції: Сіделковський Олександр Леонідович, професор, доктор юридичних наук, кандидат медичних наук, невролог вищої кваліфікаційної категорії, директор Клініки сучасної неврології «Аксімед», вул. Ованеса Туманяна, 3, м. Київ, 02002, Україна; e-mail: boss@aksimed.ua

For correspondence: Oleksii Sidelkovskiy, Professor, Doctor of Law Sciences, PhD in Medicine, Neurologist of the Highest Qualification Category, Director of the Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Hovhannes Tumanyan st., 3, Kyiv, 02002, Ukraine; e-mail: boss@aksimed.ua

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

Другий період вивчення невральної аміотрофії розпочався близько тридцяти років тому й був пов'язаний з генетичною ідентифікацією подвоєної хромосоми 17, яка містить периферичний мієліновий білок 22 (PMP22). Зазначимо, що білок 22 (PMP22) став першим описаним геном, що спричинює хворобу Шарко — Марі — Тута.

На сьогодні виявлено понад 30 генів, порушення функціонування яких зумовлює розвиток захворювання, а генетичний скринінг створює необхідні умови для встановлення точного діагнозу.

Зауважимо, що автосомно-домінантний тип Шарко — Марі — Тута 1 є найпоширенішою формою захворювання.

Як правило, при огляді пацієнтів з невальною аміотрофією невролог звертає увагу на порушення ходьби різного ступеня тяжкості (степаж), деформацію стоп (pes cavus) з проявами дистальної гіпотрофії, зниження або відсутність сухожилкових і періостальних рефлексів, слабкість і втрату чутливості в дистальних відділах кінцівок. Слід зазначити, що гіпотрофічні зміни у кінцівках мають безперервно прогресивний характер. Атрофії спочатку зачіпають литкові м'язи, а з часом патологічний процес поширюється на проксимальні відділи нижніх і верхніх кінцівок. Особливості розвитку гіпотрофії м'язів нижніх кінцівок характеризуються деякою аналогією з «ногами лелеки» або «перевернутою пляшкою».

Унаслідок атрофії м'язів та деформації стоп формується високе склепіння та екстензія великого пальця (стопа Фрідрейха). Відмічається зниження чутливості за поліневритичним типом. Перебіг хвороби повільно прогресуючий. Пацієнти часто скаржаться на появу болю чи парестезій у кінцівках. У міру прогресування захворювання виявляється зниження слуху та зору, у тяжких випадках нерідко відмічаються ознаки дихального недостатності через порушення функції діафрагмального м'яза.

Підкреслимо, що, як правило, невральна аміотрофія Шарко — Марі — Тута не корелює з тривалістю життя хворого, але безумовно впливає на його якість, нерідко суттєво інвалідизуючи пацієнта на пізніх стадіях захворювання.

На сьогодні не існує патогенетично обґрунтованого лікування хвороби Шарко — Марі — Тута, але багатовекторний підхід щодо комплексних реабілітаційних заходів створює необхідні умови для ефективного стримування проявів неминучого прогресування цієї патології.

Нижче наведено власне клінічне спостереження пацієнта з клінічними ознаками невральної аміотрофії Шарко — Марі — Тута.

Хворий М., 53 роки, звернувся на консультацію до невролога клініки «Аксімед» зі скаргами на слабкість у ногах, більше в правій, труднощі з підйомом правої стопи, періодичний біль у поперековій ділянці хребта.

З анамнезу хвороби відомо, що з дитинства у пацієнта були стопи з високим склепінням. У віці 20 років



**Рисунок 1. Деформація стоп і гіпотрофія м'язів дистальних відділів нижніх кінцівок, характерні для невральної аміотрофії Шарко — Марі — Тута (власне спостереження)**

почав відмічати слабкість у ногах, що супроводжувалась певним розладом ходьби. Ці порушення збільшувались упродовж життя.

Сімейний анамнез обтяжений, відомо, що рідний брат та батько пацієнта теж мають деформацію стоп та їх високе склепіння.

У процесі дослідження неврологічного статусу було відмічено наступне: пацієнт астенизований, емоційно лабільний, черепні нерви без змін, очні щілини S = D, зіниці S = D, фотореакції зіниць збережені, конвергенція не порушена, рухи очних яблук у повному обсязі. Ністагму немає. Лице симетричне. Язик розташований по середній лінії. Мовлення та ковтання не порушені. Сухожилкові та періостальні рефлексії з верхніх кінцівок не змінені, з нижніх — не викликаються. Наявна виражена гіпотрофія м'язів гомілок та стоп. Деформація стоп за типом стопи Фрідрейха. Хода порушена, відмічається степаж. Стояння на пальцях значно утруднене, на п'ятках — неможливе. Зниження сили в розгиначах правої стопи за шкалою м'язової слабкості відповідає 2 балам, а в згиначах — 3 балам. Координаторні проби виконує впевнено. Глибока чутливість збережена. Поверхнева гіпестезія у нижніх кінцівках за типом «шкарпеток». Патологічні рефлексії не викликаються. Функції органів малого таза не порушені.

Виходячи з вимог діагностичного протоколу пацієнту було виконано: стимуляційну електронейроміографію (ознаки грубого аксонально-дем'єлінізуючого ураження сенсорних та моторних волокон

нервів нижніх кінцівок за поліневритичним типом зі зниженням амплітуди М-відповідей); МРТ попереково-крижового відділу хребта (ознаки дегенеративно-дистрофічних змін попереково-крижового відділу хребта, ускладнених протрузіями міжхребцевих дисків L2-S1). Також отримані результати загальноклінічного обстеження, включно з оглядом терапевта, офтальмолога, ортопеда, проаналізовані дані лабораторних досліджень. Пацієнту запропоновано генетичний скринінг.

З урахуванням вищенаведеного хворому встановлений клінічний діагноз: невральна аміотрофія Шарко — Марі — Тута з помірним дистальним парапарезом нижніх кінцівок і порушенням функції ходьби.

На фоні проведених комплексних реабілітаційних заходів, які включали кінезіотерапію, апаратні та фізіотерапевтичні методи відновлювальної терапії, рефлексотерапію, лікувальний масаж, пацієнт відмітив поліпшення ходи, координації рухів та загальної активності. Також був розроблений індивідуальний план локомоторної терапії в умовах амбулаторного диспансерного нагляду.

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

## Список літератури

1. Трищинська М.А., Дубинецька В.М. Невральна аміотрофія Шарко — Марі — Тута (клінічний випадок). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2023. Т. 19. № 6.
2. Сиделковський А.Л. *Нейрореабілітація. Основи теорії і практики*. Київ, 2022. 592 с.
3. Сиделковський О., Овсянніков О., Марусіченко В. *Діагностичні шкали і тести в неврології, нейрохірургії і нейрореабілітації*. Київ: Пабліш Про, 2022. 296 с.
4. Klein C.J. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Hereditary Neuropathies. *Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders*. October 2020. Vol. 26. P. 1224-1256. doi: 10.1212/CON.0000000000000927.
5. Reilly M., Murphy S. et al. Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2011. Vol. 16. P. 1-14.
6. Okamoto Y., Takashima H. The Current State of Charcot-Marie-Tooth Disease Treatment. *Genes*. 2023. Vol. 14(7). P. 1391. doi.org/10.3390/genes14071391.
7. Stavrou M., Sargiannidou I., Georgiou E. et al. Therapies for Charcot-Marie-Tooth Inherited Neuropathies. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. Vol. 22. P. 6048.
8. Pareyson D., Saveri P., Pisciotto C. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases. *Curr. Opin. Neurol*. 2017. Vol. 30. P. 471-480.

Отримано/Received 06.07.2024

Рецензовано/Revised 17.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.07.2024 ■

### Information about authors

Oleksii Sidelkovskiy, Professor, Doctor of Law Sciences, PhD in Medicine, Neurologist of the Highest Qualification Category, Director of the Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine; e-mail: boss@aksimed.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4139-4478>

Tetyana Hasiuk, Neurologist, Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine; e-mail: admin@aksimed.ua

Victoria Chechotenko, Neurologist, Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine; e-mail: admin@aksimed.ua

Olha Rybalko, Neurologist, Head of the Rehabilitation Department, Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine; e-mail: admin@aksimed.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.

O.L. Sidelkovskiy, T.V. Hasiuk, V.V. Chechotenko, O.Yu. Rybalko  
Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine

### Clinical markers of Charcot-Marie-Tooth disease (own experience)

**Abstract.** Charcot-Marie-Tooth disease is also called hereditary motor and sensory neuropathy. It is a genetically determined disease that has different variants of inheritance whose substratum is neuromuscular disorders. It may begin during childhood or later in life. Scientists have identified and described more than thirty genetic mutations that form an individual unique passport of violations of the sequence of a group of organic compounds or nucleotides in nucleic acid molecules. There are autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked types of genetic inheritance of Charcot-Marie-Tooth disease. This pathology was first described in 1886 and affects about 10 to 40 per 100,000 population. More than 15,000 cases of Charcot-Marie-Tooth disease have been registered in Ukraine. It should be noted that peripheral myelin protein 22 became the first described gene causing Charcot-Marie-Tooth disease. Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth type 1 is the most common form of

the disease. When observing patients, a neurologist pays attention to gait disturbances (steppage gait), foot distortion (pes cavus), distal hypotrophy, decrease or absence of tendon and periosteal reflexes, weakness and loss of sensitivity in the distal parts of the limbs. Hypotrophic changes in the limbs are continuously progressive. As a result of muscle atrophy and foot deformity, high-arched feet and extension of the big toe (Friedreich's foot) are formed. To date, no pathogenetically substantiated treatment exists for Charcot-Marie-Tooth disease, but a multi-vector approach to comprehensive rehabilitation measures creates the necessary conditions to effectively control the manifestations of the inevitable progression of this pathology.

**Keywords:** Charcot-Marie-Tooth disease; Friedreich's foot; steppage gait; polyneuropathy; distal muscle hypotrophies; genetic screening; rehabilitation; physiotherapy







ВІДЧУЙ СВОБОДУ  
вибору дій і думок



# ПАРОКСИН

пароксетин

- ◆ Доведена ефективність при депресіях і тривожних розладах<sup>1-4</sup>
- ◆ Зручність прийому — 1 раз на добу<sup>5</sup>
- ◆ Один з найдоступніших за ціною пароксетинів в Україні<sup>6</sup>

#### Скорочена Інструкція для медичного застосування препарату ПАРОКСИН

**Діюча речовина.** Пароксетину гідрохлориду напівгідрат. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. **Фармакологічні властивості.** Пароксетин є сильнішим селективним інгібітором поглинання нейронами головного мозку 5-гідрокситриптаміну (5-НТ, серотоніну), що зумовлює його антидепресивну дію та ефективність. **Показання.** Депресія. Лікування депресії будь-якого типу, включаючи реактивну та тяжку депресію, в т. ч. депресію, що супроводжується тривогою. У разі задовільної відповіді на лікування продовження терапії є ефективним для профілактики рецидивів депресії. Обсесивно-компульсивний розлад. Лікування та профілактика рецидивів обсесивно-компульсивного розладу. Панічний розлад. Лікування та профілактика рецидивів панічного розладу з супутньою агорафобією або без неї. Соціальні фобії/соціально-тривожні розлади. Лікування соціальних фобій/соціально-тривожних станів. Генералізований тривожний розлад. Лікування та профілактика рецидивів генералізованого тривожного розладу. Посттравматичний стресовий розлад. Лікування посттравматичного стресового розладу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до пароксетину або до інших компонентів препарату. Пароксин не слід застосовувати одночасно з інгібіторами моноаміноксидази (МАО), включаючи лінезолід — антибіотик, що є зворотним неселективним інгібітором МАО, та з метилтіонію хлоридом (метиленим синім) і раніше ніж через 2 тижні після припинення лікування інгібіторами МАО. Аналогічно не слід застосовувати інгібітори МАО раніше ніж через 2 тижні після припинення лікування Пароксином. Пароксин не можна застосовувати одночасно з тіоридазином та лімізидом. **Побічні реакції.** Збільшення рівня холестерину, зниження апетиту, нудота, блювання, запори, діарея, сухість у роті, запаморочення, тремор, головний біль, зниження гостроти зору, позікання, посилення потовиділення, сексуальна дисфункція, астенія, збільшення маси тіла, симптоми відміни препарату тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: № UA/3184/01/01. Наказ МОЗ України № 707 від 25.03.2020. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Stocchi F, Nordera G, Jakinen R.N. et al. J Clin Psychiatry, 2003, Mar; 64 (3), 250–256. 2. Katzman M.A., Tricca A.C., McIntosh D. et al. J Clin Psychiatry, 2007 Dec; 68 (12), 1845–59. 3. Liebowitz M.R., Stein M.B., Tancer M. et al. J Clin Psychiatry, 2002 Jan; 63 (1), 66–74. 4. Rickets K., Zaninelli R., McCafferty J. et al. Am J Psychiatry, 160.4, 2003. 5. Інструкція для медичного застосування препарату Пароксин. Р. П. МОЗ України: № UA/3184/01/01, Наказ МОЗ України № 707 від 25.03.2020. 6. Тижневик «Аптека», <http://www.apteka.ua>.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України  
19 липня 2024 року № 1265

## Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації»

### Вступ

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД) «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації» розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини з метою покращення результатів надання медичної допомоги пацієнтам з гострою реакцією на стрес та посттравматичним стресовим розладом.

Даний УКПМД розроблений мультидисциплінарною робочою групою на основі клінічної настанови «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації» з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, у ньому розглядаються питання медичної допомоги пацієнтам з гострою реакцією на стрес (ГРС) та посттравматичним стресовим розладом (ПТСР).

Ознайомитися з текстом клінічної настанови «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації» можна за посиланням [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/).

Даний УКПМД розроблено мультидисциплінарною робочою групою, до якої увійшли представники різних медичних спеціальностей — лікарі-психіатри, лікарі-психіатри дитячі, лікарі-психотерапевти, лікарі-психологи, психологи та клінічні психологи.

В УКПМД зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам з ГРС та ПТСР. Основним завданням при розробці протоколу було забезпечення якості, ефективності та рівних можливостей доступу до медичної допомоги пацієнтам з ГРС та ПТСР, створення єдиних принципів щодо профілактики, діагностики, лікування та спостереження пацієнтів, а також обґрунтування кадрового забезпечення та ресурсного оснащення закладів охорони здоров'я (далі — ЗОЗ).

### Перелік скорочень, що використовуються у протоколі

АД Антидепресанти  
ВООЗ Всесвітня організація охорони здоров'я  
ГРС Гостра реакція на стрес  
ДПРО Десенсибілізація та переробка рухом очей  
ЗОЗ Заклад охорони здоров'я  
КМП Клінічний маршрут пацієнтів  
КПТ Когнітивно-поведінкова терапія  
КТ Комп'ютерна томографія  
МКХ-10 Міжнародна статистична класифікація захворювань та пов'язаних порушень стану здоров'я (10-те видання)  
МКХ-11 Міжнародна статистична класифікація захворювань та пов'язаних порушень стану здоров'я (11-те видання)  
МОЗ Міністерство охорони здоров'я  
МРТ Магнітно-резонансна томографія  
НЕТ Наративно-експозиційна терапія  
Не-ТФ-КПТ Нетравмофокусована когнітивно-поведінкова терапія  
ПА Порушення адаптації  
ПТСР Посттравматичний стресовий розлад  
СІЗЗС Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну  
ТФ-КПТ Травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія  
УКПМД Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги  
ЧМТ Черепно-мозкова травма  
CAPS-5 Шкала клінічної діагностики ПТСР на основі DSM-5  
DSM-5 Керівництво з діагностики і статистики психічних розладів (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), 5-те видання  
KidNET Наративно-експозиційна терапія для дітей  
PHQ-9 Опитувальник здоров'я пацієнта (Patient Health Questionnaire)



PSQI Пітсбурзький опитувальник якості сну  
 CFTSI Втручання з приводу травматичного стресу дитини та сім'ї  
 mhGAP Програма дій з подолання прогалін у сфері психічного здоров'я  
 ICPC-2 Міжнародна класифікація первинної медичної допомоги 2-го видання

## I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

### 1. Діагноз:

Гостра реакція на стрес  
 Посттравматичний стресовий розлад  
 Порушення адаптації

### 2. Коди стану або захворювання

Коди стану або захворювання відповідно до НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

Гостра реакція на стрес (F43.0)  
 Посттравматичний стресовий розлад (F43.1)  
 Порушення адаптації (F43.2)  
 Інші реакції на тяжкий стрес (F43.8)  
 Реакція на тяжкий стрес, неуточнена (F43.9)  
 Коди стану або захворювання відповідно до МКХ-10:  
 Гостра реакція на стрес (F43.0)  
 Посттравматичний стресовий розлад (F43.1)  
 Порушення адаптації (F43.2)  
 Короткочасна депресивна реакція (F43.20)  
 Пролонгована депресивна реакція (F43.21)  
 Змішана тривожна і депресивна реакція (F43.22)  
 З переважанням емоційних порушень (F43.23)  
 З переважанням порушень поведінки (F43.24)  
 Змішаний розлад емоцій і поведінки (F43.25)  
 Інші реакції на тяжкий стрес (F43.8)  
 Реакція на тяжкий стрес, неуточнена (F43.9)

**3. Протокол призначень:** для лікарів загальної практики — сімейних лікарів, лікарів-терапевтів, лікарів-педіатрів, лікарів-психіатрів, лікарів-психіатрів дитячих, лікарів судово-психіатричних експертів, лікарів-психотерапевтів, лікарів-психологів, клінічних психологів.

**4. Мета:** визначення та розробка комплексу заходів з профілактики, раннього та своєчасного виявлення, діагностики, лікування та реабілітації гострої реакції на стрес, розладів адаптації, посттравматичного стресового розладу, впровадження медико-організаційних та лікувально-діагностичних підходів на основі сучасних принципів доказової медицини.

**5. Дата складання протоколу: 2024 рік.**

**6. Дата перегляду протоколу: 2029 рік.**

**7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу:**

*Дубров Сергій* — перший заступник міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;

*Гармата Олена* — головний спеціаліст сектора з охорони психічного здоров'я Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи;

*Мишиєв В'ячеслав* — директор комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня «ПСИ-

ХІАТРІЯ» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), завідувач кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);

*Аврамчук Олександр* — доцент кафедри клінічної психології Українського католицького університету (за згодою);

*Ассонов Дмитро* — PhD, асистент кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

*Возніцiana Ксенія* — директор державного закладу «Центр психічного здоров'я та реабілітації ветеранів «Лісова поляна» Міністерства охорони здоров'я України;

*Гуль Андрій* — медичний директор державної установи «Інститут судової психіатрії Міністерства охорони здоров'я України»;

*Климчук Віталій* — віце-президент Національної психологічної асоціації, експерт проекту «Психічне здоров'я для України» (за згодою);

*Марута Наталія* — заступник директора з наукової роботи «Інститут неврології, психіатрії і наркології Національної академії медичних наук України» (за згодою);

*Марценковський Дмитро* — асистент кафедри психіатрії та наркології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

*Омелянович Віталій* — доктор медичних наук, професор, професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

*Підлісецька Леся* — керівник клініки психічного здоров'я дітей, підлітків та молоді, Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр (за згодою);

*Сумарюк Богдан* — асистент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології Буковинського державного медичного університету, експерт проекту «Психічне здоров'я для України» (за згодою);

*Франкова Ірина* — асистент кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (за згодою);

*Хаустова Олена* — завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

*Чабан Олег* — доктор медичних наук, професор, академік АНВО України, директор Інституту психічного здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

## Методичний супровід та інформаційне забезпечення

*Гуленко Оксана* — начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я

Україні», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного веб-сайту Міністерства охорони здоров'я (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

#### Рецензенти:

*Венгер Олена Петрівна* — завідувач кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктор медичних наук, професор;

*Маркова Маріанна Владиславівна* — завідувач кафедри сексології, психотерапії та медичної психології Харківського національного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор;

*Пилягіна Галина Яківна* — завідувач кафедри психіатрії, психотерапії та медичної психології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика МОЗ України, доктор медичних наук, професор.

#### 8. Коротка епідеміологічна інформація

Інформація щодо поширеності та захворюваності на ПТСР в Україні за офіційними даними МОЗ України на момент розробки даного УКПМД відсутня. Відповідно до останніх опублікованих досліджень в Україні поширеність ПТСР коливалася від 11,1 до 50,8 %, КПТСР — від 9,2 до 14,6 % залежно від методології та часу проведення дослідження.

Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) свідчать, що психічна травматизація є поширеною в усьому світі, що вона нерівномірно розподілена серед населення, зокрема майже три чверті всіх випадків ПТСР припадають на країни з низьким та середнім рівнем доходу. Ризик ПТСР суттєво відрізняється залежно від типу травми, оскільки травми, пов'язані з міжособистісним насильством (особливо сексуальним насильством у стосунках), несуть найвищий ризик подальшого розвитку ПТСР. Також існує високий тягар ПТСР на рівні популяції, пов'язаний з несподіваною смертю близької людини — дуже поширеним типом травми, який асоціюється з низьким ризиком ПТСР на індивідуальному рівні.

## II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Згідно з «Дослідницькими діагностичними критеріями» МКХ-10-СМ (ВООЗ, 1992) гостра реакція на стрес (F43.0) — тимчасовий розлад, що розвивається в людини без будь-яких інших проявів психічних розладів у відповідь на незвичайний фізичний або психічний стрес і зазвичай зникає через кілька годин, днів або тижнів; за МКХ-11 (ВООЗ, 2018) гостра реакція на стрес вважається нормальною реакцією на аномальні життєві обставини. ПТСР (F43.1) визначається як відстрочена або затяжна реакція на стресогенну подію чи ситуацію винятково загрозливого або катастрофічного характеру, які можуть зумовити дистрес майже у будь-кого.

ГРС та ПТСР — стани психіки, які мають наступні базові симптоми: повторне переживання травматичної

події в теперішньому часі, коли подія не просто згадується, а переживається як така, що відбувається знову тут і зараз; свідоме уникнення нагадувань, які можуть призвести до повторного переживання травматичної події (подій);

стійке відчуття підвищеної поточної загрози, наприклад, про що свідчить підвищена пильність або посилена реакція здригання на такі подразники, як несподівані звуки.

Основна відмінність між ГРС і ПТСР в МКХ-10-СМ, DSM-V та МКХ-11 — це тривалість часового проміжку, що минув з моменту травматичної події. Окрім того, DSM-V пропонує більш специфічний підхід до визначення травматичного досвіду та мінімальної кількості симптомів кожного кластера для постановки діагнозу, ніж МКХ-10 та МКХ-11.

Відповідно до DSM-V ГРС діагностується в період від двох днів до одного місяця після травматичного інциденту, а ПТСР діагностується не раніше ніж через місяць. ПТСР виникає після ГРС або латентного періоду, який може тривати від кількох тижнів до 6 місяців або зрідка — до декількох років. Перебіг ПТСР визначається як гострий, коли симптоми зберігаються впродовж менше трьох місяців, і хронічний, коли симптоми зберігаються три і більше місяці. У випадках, коли початок симптомів спостерігається через 6 місяців після травматичної події, розлад визначається як ПТСР з пізнім проявом. ПТСР має хвилеподібний перебіг. У більшості випадків пацієнти одужують, але інколи хвороба триває протягом багатьох років після травматичного досвіду і трансформується в стійку зміну особистості (F62.0).

Важливе значення має інтегрована медична допомога з комплексною соціальною реабілітацією пацієнтів з ПТСР із залученням членів сім'ї.

## III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

### 1. Основні заходи з попередження розвитку ГРС, ПТСР та порушень адаптації

#### Положення протоколу

Профілактика включає ряд заходів, спрямованих на попередження розвитку ГРС, ПТСР та порушень адаптації внаслідок потенційно травматичних подій, які реалізуються шляхом проведення підготовки та попередньої психоосвітньої роботи щодо реагування психіки на важкі психотравмуючі події. Основні заходи профілактики ГРС, ПТСР та порушень адаптації включають надання особам, що зазнали травматичних подій, емоційної підтримки та інформації про механізми впливу стресу на організм, а також про заходи щодо подолання цього впливу.

Профілактика розвитку ГРС, ПТСР та порушень адаптації спрямована на зменшення ризику виникнення цих станів в осіб, які зазнали впливу потенційно травматичних подій. Важливо створити безпечне середовище та сприяти психологічній стійкості, надаючи інформацію та підтримку. Психоосвіта щодо стресових реакцій, розвиток навичок копію та регуляції емоцій,

а також соціальна підтримка можуть сприяти зниженню ризику психологічних проблем після травматичного досвіду.

### Обґрунтування

Доведена ефективність та доцільність щодо застосування підходу «першої психологічної допомоги» під час подій надзвичайно загрозливого або катастрофічного характеру.

Існує доказова база доцільності щодо застосування підготовки з першої психологічної допомоги для своєчасного реагування під час катастрофи чи терористичних актів для попередження розвитку ПТСР. Наявні докази того, що перша психологічна допомога сприяє збільшенню усвідомленості про можливість адаптації до досвіду травматичних ситуацій, зменшенню стигматизації, посиленню мотивації до звернення за спеціалізованою допомогою та соціальною підтримкою.

### Необхідні дії

#### Обов'язкові:

Проведення психоосвітніх заходів, направлених на поліпшення розуміння можливих реакцій організму у відповідь на перенесену травматичну подію.

Навчання базовим навичкам регуляції емоційного стану.

Рекомендації пацієнту щодо можливості звернення до інших немедичних структур, доступних в громаді, з метою отримання відповідного рівня емоційної підтримки.

#### Бажані:

Проводити професійно-психологічну підготовку (зокрема, до перебування в полоні), психологічну про- світу окремих категорій осіб:

які за своєю професійною діяльністю можуть перебувати в екстремальних ситуаціях, у тому числі командування та працівників правоохоронних органів та військовослужбовців, військових формувань, рятувальників, медичних працівників невідкладної допомоги тощо;

перед виконанням службово-бойових завдань в екстремальних (бойових) умовах за спеціально розробленими програмами у системі бойової та спеціальної, професійної, службової підготовки окремо за категоріями персоналу.

У зоні катастроф і терористичних актів працівники сфери екстреної медичної допомоги та психічного здоров'я, які першими прибувають на місце катастрофи, підготовлені військовослужбовці та працівники служб швидкого реагування на надзвичайні ситуації визначають необхідність надання першої психологічної допомоги пацієнтам. Першим етапом надання допомоги в таких ситуаціях є сортування потерпілих з метою виявлення осіб, які потребують негайної професійної допомоги, від тих, хто потребує психосоціальної підтримки, підходу з урахуванням травми та/або першої психологічної допомоги.

Основними ознаками, за якими можна виявити осіб, що потребують професійної психологічної допомоги, є:

стійка нездатність рухатися;

втрата спогадів, таких як факти, інформація та досвід; дисоціація, деперсоналізація, дереалізація;

надзвичайне збудження (панічні атаки, посилене або/та нерегулярне серцебиття);

дисфункціональні реакції провини (провина постраждалого, провини відповідальності);

безпорадність, безнадійність;

саморуїнні думки (самогубство або думки про вбивство когось іншого); неорганізована, жорстка, агресивна (аутоагресивна і/або гетероагресивна) поведінка, що впливає з психічних розладів;

функціональні порушення (наприклад, соціальні, професійні, в обов'язках по догляду).

Перша психологічна допомога тим, хто цього може потребувати, спрямовується на емоційну підтримку та практичну допомогу, що включає огляд місця події; ініціацію контакту в ненав'язливий, емпатійний та підтримувальний спосіб; забезпечення безпеки та фізичного комфорту, емоційну стабілізацію пацієнтів; визначення нагальних потреб та проблем пацієнтів; пропонувати практичну допомогу, допомогу у встановленні зв'язку та отриманні соціальної підтримки; надання інформації щодо стратегії подолання стресу, наприклад якнайшвидше повернутися до звичного розпорядку дня або рутинної діяльності; сконтактувати пацієнтів із суміжними службами.

Заходи формальної травмофокусованої психотерапії особам проводяться тільки після виставлення діагнозу.

## 2. Первинна медична допомога

### 1) Діагностика

#### Положення протоколу

Обов'язкові заходи включають проведення опитування при обстеженні пацієнтів з фізичними проблемами, пов'язаними із стресом, визначення дати та опису травматичних подій, а також застосування стандартизованого опитувальника для верифікації ПТСР за підозри на його наявність. У разі верифікованого результату пацієнтів слід інформувати щодо можливих змін у їх психічному стані та направити до фахівця з психічного здоров'я, зокрема лікаря-психіатра, для встановлення діагнозу.

#### Обґрунтування

Рекомендовано проведення скринінгу щодо наявності ГРС, ПТСР та порушень адаптації в осіб групи ризику, що сприяє ранньому виявленню цих станів.

### Необхідні дії

#### Обов'язкові:

При обстеженні пацієнтів, які звертаються до лікаря з повторюваними неспецифічними проблемами з фізичним здоров'ям, рекомендується проводити опитування щодо того, чи зазнала людина будь-яких травматичних подій нещодавно або в минулому, визначити дату та описати приклади таких подій (була учасником або свідком катастрофи, військових подій, насилля тощо).

При проведенні клінічного огляду на амбулаторному прийомі звертати увагу на психічний стан пацієнта, зокрема, у пацієнтів групи ризику розвитку ПТСР. Якщо встановлено факт наявності травматичної ситуа-



ції в минулому, з часу події пройшло більше 30 діб та наявні окремі симптоми, для верифікації ПТСР провести анкетне опитування з використанням стандартизованого Опитувальника для скринінгу ПТСР, наведеного у додатку 1 до цього УКПМД. Під час інформування пацієнта щодо психічного здоров'я надавати інформацію, що виявлені зміни можуть бути проявом реакції на стрес, та запропонувати психосоціальні втручання. Якщо з часу травматичної події пройшло більше 30 діб, повідомити пацієнта, що він потребує спеціалізованої допомоги фахівців з психічного здоров'я, а також про те, де саме така допомога може бути надана пацієнту.

Пацієнтам, які дають ствердну відповідь на запитання № 2 Опитувальника для скринінгу ПТСР, провести подальший скринінг згідно з чинними галузевими стандартами медичної допомоги при депресії з використанням опитувальника PHQ-9 — для діагностики можливого депресивного розладу та, за необхідності, направити пацієнта до фахівця з психічного здоров'я (лікаря-психіатра) для встановлення діагнозу.

У випадку, якщо пацієнт становить небезпеку для себе або оточуючих — термінове направлення у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

## 2) Лікування

### Положення протоколу

Ефективне лікування ГРС/ПТСР, розладів адаптації на етапі первинної медичної допомоги включає немедикаментозні методи (консультування пацієнта, надання інформації про ГРС, ПТСР та порушення адаптації, їх лікування, позитивні перспективи відновлення здоров'я, рекомендації щодо здорового способу життя), фармакотерапію та проведення психосоціальних втручань, ефективне ведення супутніх гострих та хронічних станів та захворювань, а також регулярний подальший супровід, в тому числі моніторинг змін стану пацієнта, дотримання ним отриманих рекомендацій та/або регулярність і правильність прийому медикаментів та наявність/відсутність побічних дій медикаментів, якщо такі були призначені лікарем-психіатром.

Рекомендується залучати пацієнта до програм реабілітації та надати інформаційні матеріали на основі Інформаційного листа «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад», наведеного у додатку 2 до цього УКПМД.

### Обґрунтування

Доведено, що своєчасна адекватна медична допомога при ГРС, ПТСР та ПА в більшості випадків дозволяє досягти значного терапевтичного ефекту, поліпшити якість життя, соціальні функції пацієнта, в тому числі трудову діяльність, зменшити економічні витрати сім'ї та суспільства в цілому.

Існують чисельні докази щодо ефективності травмофокусованої когнітивно-поведінкової терапії (ТФ-КПТ) і десенсибілізації та переробки рухом очей (ДПРО) у пацієнтів з ПТСР, відтак рекомендація пацієнту щодо отримання спеціалізованої медичної допомоги є доцільною.

Доведена доцільність призначення фармакотерапії стрес-асоційованих розладів за показаннями. У випад-

ках, коли дорослий пацієнт з ПТСР піддається фармакотерапії антидепресантами (АД), таке лікування необхідно продовжувати протягом як мінімум 6 місяців з урахуванням терапевтичної відповіді.

### Необхідні дії

#### Обов'язкові:

Провести консультування пацієнта із роз'ясненням у доступній формі особливостей розвитку, клінічних симптомів, лікування та психосоціальних втручань при ПТСР та ПА, а також необхідності професійної, сімейної та соціальної реабілітації.

Надати інформацію щодо:

потенційно несприятливого впливу алкоголю та інших психоактивних речовин на перебіг ПТСР;

перспектив відновлення здоров'я, необхідних термінів;

необхідності виконання рекомендацій лікаря;

необхідності дотримання здорового способу життя, проведення заходів психологічної та соціальної реабілітації, необхідності початку/продовження лікування супутніх та хронічних станів та захворювань;

можливостей отримання спеціалізованої медичної допомоги, а також інших послуг у сфері психічного здоров'я, що доступні у даній громаді.

Запропонувати пацієнту використання психологічних технік управління стресом (релаксація, дихальні вправи тощо).

Надати рекомендації щодо немедикаментозного та медикаментозного лікування пацієнтам з ПТСР та ПА, які відчувають клінічно значущі симптоми: хронічний біль, безсоння, тривогу. Лікування супутніх захворювань здійснюється згідно з відповідними галузевими стандартами медичної допомоги.

Надати інформацію щодо потенційних переваг психосоціальної реабілітації та практичних порад щодо доступу до відповідної інформації та послуг; сприяти емоційній та соціальній підтримці.

Фармакотерапія ПТСР та ПА не повинна використовуватися в якості обов'язкового першочергового лікування для дорослих.

Препаратами першого ряду для лікування пацієнтів з ПТСР є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).

Вибір АД має бути індивідуальним, базуватися на аналізі клінічного стану пацієнта. Препаратами вибору є: пароксетин, сертралін.

При призначенні лікарського засобу пацієнту надається інформація щодо відстроченого ефекту початку дії препарату, тривалості курсу лікування, необхідності дотримання режиму лікування, симптомів відміни, потенційної побічної дії препаратів. Надається роз'яснення щодо відсутності звикання та виникнення залежності при лікуванні АД.

Пацієнтам з ознаками вираженої тривоги АД з групи СІЗЗС призначаються довготривало.

#### Бажані:

Забезпечити моніторинг ефективності лікування, призначеного спеціалістом ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

Залучати пацієнта до участі в програмах психологічної, соціальної та фізичної реабілітації.

За можливості залучати членів сім'ї пацієнта до обговорення та планування лікування.

Надати роздрукований Інформаційний лист «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад», наведений у додатку 2 до цього УКПМД.

### 3) Подальше спостереження

#### Положення протоколу

Подальше спостереження передбачає моніторинг ефективності лікування пацієнтів з ГРС/ПТСР та ПА з контрольними оглядами через 2 тижні після призначення терапії АД, подальшим проведенням оглядів кожні 2–4 тижні протягом перших 3 місяців лікування. Для пацієнтів з ризиком суїциду дата контрольного огляду встановлюється не пізніше ніж через 1 тиждень після першого звернення.

Слід зауважити, що регулярний зв'язок з пацієнтами, телефонний контакт із застосуванням контролю прихильності до лікування є важливими складовими процесу моніторингу та підтримки пацієнтів.

#### Обґрунтування

Доведено, що моніторинг пацієнтів із ПТСР є цільним для підвищення ефективності лікування.

#### Необхідні дії

##### Обов'язкові:

Всім пацієнтам встановлюється дата контрольного огляду через 2 тижні після призначення терапії АД, після цього — кожні 2–4 тижні у перші 3 місяці лікування.

При позитивному ефекті лікування подальші контрольні огляди можливо проводити через більш тривалі проміжки часу.

Пацієнтам з високим суїцидальним ризиком не слід одноразово виписувати рецепт на лікарські засоби на тривалий період з метою запобігання медикаментозному отруєнню.

Пацієнтам, молодшим за 30 років, призначається дата контрольного огляду не пізніше ніж через 1 тиждень після призначення терапії АД (у зв'язку з високим ризиком суїциду у цій віковій групі).

Відміна АД по закінченню курсу лікування проводиться поступово — зменшення дози впродовж 4 тижнів, при виникненні симптомів відміни — впродовж більш тривалого терміну.

#### Бажані:

Рекомендується встановити регулярний телефонний контакт з пацієнтом (лікарський або сестринський — за наявності відповідної підготовки, рекомендоване проходження навчання за програмою mhGAP).

З пацієнтами, які не з'явилися на повторний огляд, встановлюється подальший зв'язок.

Під час огляду та при телефонному контакті проводиться контроль прихильності до лікування, підтримка мотивації та надання рекомендацій.

### 3. Спеціалізована медична допомога

#### 1) Діагностика

##### Положення протоколу

Для комплексної оцінки пацієнтів із ГРС, ПТСР або ПА важливо проводити ретельний аналіз історії жит-

тя, сімейного стану та психічного стану з урахуванням симптомів ПТСР, використовуючи структуровані клінічні інтерв'ю та шкали клінічної діагностики. Одночасно слід звертати увагу на суїцидальний ризик, коморбідність та ефективність лікування, устанавлюючи регулярні контрольні огляди, що дозволяють вчасно коригувати підходи до терапії.

Після визначення клінічних ознак імовірного ПТСР пацієнта слід направити на психодіагностику та верифікацію психічного стану (психоемоційний стан, когнітивний стан, особистісні зміни, типові копінг-стратегії та наявні ресурси).

#### Обґрунтування

Основою комплексної оцінки стану пацієнта є ретельний аналіз, що охоплює відповідну історію життя, у тому числі історію психічної травми, сімейний стан, рівень соціального функціонування, професійної працездатності і психічний стан з урахуванням симптомів, коморбідної психічної патології, суїцидального ризику та якості життя.

#### Необхідні дії

##### Обов'язкові:

Принципи клініко-діагностичного інтерв'ю та клініко-біографічного анамнезу включають:

збір та оцінку даних (демографічні дані пацієнта та його родини, оцінку скарг на здоров'я) з урахуванням травматичного впливу та діагностичних критеріїв МКХ-10 та DSM-V;

збір анамнезу розладу з оцінкою його динамічних особливостей, особливостей життя пацієнта, світогляду, формування його як особистості — необхідно врахувати психотравмуючі моменти протягом життя пацієнта, особливості його фізичного та психічного розвитку, соматичні захворювання впродовж життя. Слід звернути увагу на шкідливі звички; зібрати фармакоанамнез (у тому числі зловживання непсихотропними препаратами).

Оцінка з позиції безпеки і небезпеки, в тому числі поточного ризику для себе або інших: суїцидальні думки (план), засоби (наприклад, зброя, надлишок ліків тощо), анамнез (наприклад, насильство або спроби самогубства), поведінки (наприклад, агресія, імпульсивність), поточні стресори життя, попереднє лікування психічних розладів та адиктивної поведінки.

Для підтвердження діагнозу та оцінки змін симптомів протягом часу рекомендується використання структурованого клінічного інтерв'ю (наприклад, DSM-5, PCL-5) та шкали клінічної діагностики, а саме CAPS-5 — для дорослих, що наведено у додатку 3 до цього УКПМД, або CATS — для дітей та підлітків, що наведені у додатку 4 до цього УКПМД.

Здійснення диференціальної діагностики (депресивні розлади, тривожні розлади, порушення адаптації, залежність від алкоголю та психоактивних речовин, хронічний біль, розлади особистості, затяжна реакція суму та інші).

Визначення коморбідності (з депресіями, біполярним афективним розладом, розладами особистості, адиктивними порушеннями, генералізованими три-

вожними та панічними розладами, а також соціальними фобіями).

Психодіагностичний метод передбачає такі інструменти:

для підтвердження діагнозу ПТСР та оцінки змін симптомів протягом часу необхідно використовувати шкалу клінічної діагностики CAPS-5, що наведена у додатку 3 до цього УКПМД;

для проведення скринінгу на наявність травми у дітей та підлітків необхідно використовувати CATS в одному з двох варіантів відповідно до віку пацієнтів: для 3–6 років чи для 7–17 років, що наведені у додатку 4 до цього УКПМД;

для самооцінки та динаміки змін симптомів ПТСР протягом часу необхідно використовувати контрольний список ПТСР для DSM-V, PCL-5;

для діагностики ПА використовується шкала депресії, тривоги і стресу DASS-21, що наведена у додатку 5 до цього УКПМД.

#### **Бажані:**

За наявності відповідних симптомів коморбідних психічних розладів лікарями-психіатрами, лікарями-психіатрами дитячими, лікарями-психотерапевтами, лікарями-психологами, психотерапевтами/клінічними психологами можуть також використовуватись:

для скринінгу на наявність в минулому потенційно травматичних подій необхідно використовувати контрольний список життєвих подій для DSM-V;

для скринінгу симптомів тривожних та депресивних розладів — госпітальна шкала тривоги і депресії HADS;

для детальної оцінки симптомів депресивних розладів рекомендовано використовувати шкалу депресії Гамільтона HAM-D;

для детальної оцінки симптомів тривожних розладів рекомендовано використовувати шкалу тривоги Гамільтона HAM-A;

для визначення якості сну рекомендовано використовувати Пітсбурзький опитувальник якості сну PSQI;

для оцінки коморбідних когнітивних порушень рекомендовано використовувати Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій MoCA.

Використання методів нейрофізіологічного обстеження та нейровізуалізації, таких як електроенцефалографія, комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія, рекомендується лише для проведення диференціальної діагностики та визначення органічних уражень головного мозку, зокрема під час верифікації органічних пошкоджень, таких як черепно-мозкові травми, нейроінфекції чи судинні порушення головного мозку.

## **2) Лікування**

### **Положення протоколу**

Психотерапія є важливим елементом лікування ПТСР та ПА, оскільки спрямована на покращення психічного стану пацієнта та полегшення його адаптації до травматичного досвіду.

Психотерапевтичні підходи спрямовані на зменшення симптомів ПТСР, таких як повторювані відтворення травматичних подій, нічні жахіття, агресія та ізоляваність.

Підставою для початку лікування є порушення соціального функціонування, відсутність ефективності надання первинної медичної допомоги, побажання пацієнта щодо лікування у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Фармакотерапію ПТСР слід розглядати як альтернативу психотерапії лише у випадках, коли пацієнт не може проходити або не отримує задовільних результатів від неї. Застосування АД, зокрема СИЗЗС, рекомендується як терапія першого ряду з урахуванням індивідуальних особливостей та супутніх депресивних розладів. У випадках відсутності відповіді на фармакотерапію слід розглядати альтернативні препарати, комбіновану терапію та можливість додаткової психотерапії для оптимізації результатів.

### **Обґрунтування**

Психотерапевтичні техніки дозволяють пацієнтам усвідомлювати та коригувати хибні переконання, які можуть виникати внаслідок травматичного досвіду або коморбідних порушень. Серед рекомендованих напрямків психологічного супроводу варто обирати насамперед травмофокусовані підходи (ТФ-КПТ, ДПРО, когнітивно-процесуальну терапію, пролонговану експозиційну терапію).

Психотерапевтичні методи сприяють активній адаптації пацієнта до зміненого стану та навчають ефективним стратегіям копію для подолання труднощів, пов'язаних із стресом.

Фармакотерапія ПТСР не повинна розглядатися як рутинна терапія першої лінії замість психотерапії, сфокусованої на травмі.

Медикаментозне лікування не повинно застосовуватися для лікування ГРС та ПА (наприклад, якщо симптоми зберігаються менше за 4 тижні) у дорослих, крім випадків, коли тяжкість розладу людини не може бути врегульована за допомогою тільки психотерапевтичних методів.

### **Необхідні дії**

#### **Обов'язкові:**

#### **Психотерапевтична допомога**

Обговорити з пацієнтом доцільність та можливість отримання психотерапевтичної допомоги. У разі згоди пацієнта на отримання такої допомоги надати інформацію про доказові методи психотерапевтичної допомоги, доступні в межах ЗОЗ.

В якості першої лінії психотерапевтичної допомоги слід запропонувати наступні методи:

травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія (ТФ-КПТ) — для дітей, підлітків та дорослих із ПТСР; десенсибілізація та переробка рухом очей (ДПРО) — для дорослих; когнітивно-процесуальна терапія;

продовжена експозиційна терапія.

У разі відмови або неможливості отримання пацієнтом допомоги з використанням методів першої лінії слід розглянути можливість використання альтернативних методів психотерапевтичної допомоги.

#### **Медикаментозна терапія**

Лікування АД має розглядатися як терапія ПТСР, ГРС та ПА у дорослих у тому випадку, коли:



пацієнт відмовляється або не здатний проходити лікування за допомогою психотерапії;

пацієнт недостатньо стабільний для залучення до психотерапії (ауто/гетероагресивна поведінка);

пацієнт не отримав задовільних результатів від лікування психотерапією;

пацієнт має велику кількість дисоціативних симптомів, які можуть значно посилитися при застосуванні психотерапії;

пацієнт має коморбідні депресивні розлади.

У випадках, коли приймається рішення приступити до медикаментозної терапії, необхідно регулярно перевіряти психічний стан пацієнта з тим, щоб при необхідності почати допоміжну психотерапію.

У випадках, коли симптоми не зменшуються у відповідь на медикаментозну терапію, необхідно розглянути наступне:

збільшити дозування в межах дозволеної норми;

перейти на альтернативні АД;

розглянути потенціал для проведення психотерапії.

У разі позитивної відповіді на медикаментозне лікування воно повинно тривати не менше 12 місяців.

У випадках, коли розглядається медикаментозне лікування в якості лікування для дорослих з ПТСР, ГРС та ПА, повинні обиратися СІЗЗС як терапія першої лінії (пароксетин, сертралін та флуоксетин), або інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (венлафаксин).

#### **Бажані:**

Втручання з приводу травматичного стресу дитини та сім'ї бажано проводити замість підтримуючого консультування для дітей та підлітків, у яких спостерігаються симптоми ПТСР, протягом перших трьох місяців після травми.

У разі неможливості очних зустрічей із пацієнтом рекомендовано проводити ТФ-КПТ із застосуванням засобів телемедицини.

Наративно-експозиційна терапія (НЕТ) для дорослих — бажано проводити, коли травма пов'язана із геноцидом, громадянськими конфліктами, тортурами, політичним переслідуванням, переміщенням.

Терапія сконцентрована на теперішньому часі — бажано проводити з особами у разі неможливості проведення або неефективності ТФ-КПТ.

Тренінг щеплення від стресу — бажано проводити з особами у разі неможливості проведення або неефективності ТФ-КПТ.

Групова ТФ-КПТ (для дорослих) — бажано проводити з особами у разі неможливості проведення або неефективності ТФ-КПТ.

Рекомендувати фізичні вправи для покращення загального самопочуття.

#### **Особливості лікування ГРС/ПТСР/ПА із коморбідною патологією**

Коморбідні патології потребують інтегрованого підходу, зокрема застосування ТФ-КПТ та Не-ТФ-КПТ, мінімізації суїцидального ризику при супутній депресії та врахування специфічних особливостей лікування при супутніх патологіях:

ТФ-КПТ — бажано проводити для осіб із ПТСР та розладом зловживання психоактивними речовинами замість стандартного лікування розладів зловживання психоактивними речовинами.

Не-ТФ-КПТ — бажано проводити нетравмофокусовану когнітивно-поведінкову терапію для осіб із ПТСР і розладом зловживання психоактивними речовинами замість стандартного лікування розладів зловживання психоактивними речовинами у разі, коли ТФ-КПТ недоступна або неприйнятна для пацієнта.

У випадках, коли тяжкість супутньої депресії виключає ефективну участь у терапії та/або пов'язана з високим ризиком суїциду, рекомендується мінімізувати суїцидальний ризик та депресивну симптоматику до лікування ПТСР.

При сполученні ПТСР із залежністю від психоактивних речовин необхідно розглянути можливість лікування двох патологічних станів одночасно.

Якщо ПТСР поєднується з будь-якою церебральною (ЧМТ) або соматичною патологією, лікування таких станів здійснюється одночасно згідно із відповідними галузевими стандартами медичної допомоги.

#### **4. Подальше спостереження**

##### **Положення протоколу**

Моніторинг пацієнтів із ПТСР базується на доказах та впроваджує модель покрокового догляду, яка передбачає систематичний нагляд за найбільш важкими пацієнтами, забезпечуючи регулярне спостереження на різних етапах медикаментозної терапії та консультації відповідно до тяжкості та складності стану. Обов'язкові заходи включають щоденне спостереження протягом перших двох тижнів зі зміною частоти спостереження залежно від потреб та один раз на тиждень після першого місяця терапії, забезпечуючи надійний медичний контроль та взаємодію з пацієнтами.

##### **Обґрунтування**

Існує доказова база доцільності моніторингу пацієнтів із ПТСР для підвищення ефективності лікування.

Модель покрокового догляду спрямована на забезпечення моніторингу осіб, що отримують допомогу, відповідно до тяжкості та складності стану. Даний підхід передбачає постійний моніторинг пацієнтів, які є найбільш проблемними, отримують більш інтенсивні втручання, мають підвищений ризик поганої психологічної адаптації.

##### **Необхідні дії**

##### **Обов'язкові:**

Спостереження за станом пацієнта на етапі медикаментозної терапії проводиться щоденно впродовж перших двох тижнів, через день впродовж наступних двох тижнів (якщо немає іншої потреби більш інтенсивного спостереження, наприклад при відсутності терапевтичного ефекту, ускладненнях від терапії, коморбідних розладах та інших) та один раз на тиждень після першого місяця терапії, якщо немає потреби в більш інтенсивному спостереженні.

Консультації проводяться з частотою, яку встановлює лікар-психіатр, але не рідше, ніж описане вище.

Пацієнтам із ПТСР і ПА рекомендовано подальший медико-психологічний супровід та спостереження.

При передачі відповідальності за продовження призначень лікар загальної практики — сімейний лікар має отримати чітку рекомендацію щодо плану лікування, дозування ліків та очікуваної тривалості лікування.

#### IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

##### 1. Перша психологічна допомога

У зоні катастроф і терористичних актів лікарі екстреної медичної допомоги, працівники сфери психічного здоров'я, які першими прибувають на місце катастрофи, підготовлені військовослужбовці та працівники служб швидкого реагування на надзвичайні ситуації та інші фахівці першої лінії реагування повинні зорієнтуватися в ситуації та надати пацієнтам першу психологічну допомогу.

Перша психологічна допомога включає наступні етапи:

1) Встановлення контакту із пацієнтом у ненав'язливій і співчутливій манері, для цього необхідно:

- назвати себе й описати свою роль;
- попросити дозволу поговорити;
- пояснити цілі розмови;
- запитати про нагальні потреби.

2) Забезпечення безпеки й фізичного комфорту:

впевніться, що пацієнт перебуває у фізичній безпеці, допоможіть зробити оточення безпечнішим, розпитайте про потребу в медикаментах чи інших необхідних засобах (окуляри, милиці та інше);

поінформуйте щодо ситуації, пошуково-рятувальних робіт та/або служби; запропонуйте пацієнту забезпечити собі певний фізичний комфорт (щоб зменшити почуття безпорадності, бажано заохотити його подбати про такі чинники, як їжа, захист від вітру або освітлення);

запропонуйте різні форми соціального комфорту та допоможіть зв'язатися з іншими пацієнтами;

захистіть пацієнта від додаткових травм і потенційних нагадувань про них.

3) Емоційна стабілізація пацієнтів:

поважайте бажання пацієнта побути на самоті, дайте йому кілька хвилин, не робіть активних спроб втрутитися, спокійно помовчіть і залишайтеся поряд: скажіть йому, що ви тут, поблизу, якщо будете потрібні, або повернетесь до нього за кілька хвилин;

запропонуйте свою підтримку і допоможіть йому зосередити увагу на конкретних почуттях, думках і досяжних цілях;

заручіться підтримкою родичів/друзів;

відверто поговоріть про його нагальні проблеми або труднощі;

надайте інформацію, яка допоможе йому зорієнтуватися в оточенні;

попросіть вислухати вас, дивлячись вам в очі;

поясніть, де він знаходиться;

поговоріть про той аспект ситуації, який знаходиться під контролем, вселяє надію або має позитивний характер;

запропонуйте робити повільні і глибокі вдихи та видихи;

попросіть назвати п'ять нейтральних речей, які він може бачити, чути та відчувати.

4) Збирання інформації:

з'ясуйте нагальні потреби та проблеми пацієнтів, які потребують вирішення або негайного направлення до спеціалістів:

характер і тяжкість пережитого досвіду;

загибель близької людини;

тривоги щодо життєвських обставин і загроз після катастрофи;

розлука з близькими або тривога про їхню безпеку; фізична хвороба, психічні розлади, потреба в медикаментозному лікуванні;

втрати, зазнані в результаті катастрофи;

потреби в додаткових допоміжних послугах.

5) Практична допомога пацієнтам, щоб задовольнити їх нагальні потреби:

уточніть нагальні потреби;

обговоріть план дій;

дієво посприйте пацієнтам.

6) Встановлення зв'язку із джерелами соціальної підтримки:

забезпечте зв'язок з основними особами, здатними надати підтримку (родичами тощо);

рекомендуйте пацієнтам звертатися за підтримкою до тих, хто зараз є на місці;

обговоріть способи пошуку та надання підтримки;

знайдіть можливих помічників;

поясніть пацієнту, як він може допомогти іншим.

7) Надання інформації щодо стратегії подолання стресу: розкажіть пацієнту про стресові реакції та їх подолання; побудуйте розмову навколо індивідуальних реакцій пацієнта;

обговоріть можливі негативні та позитивні реакції;

унікайте патологізації реакцій;

обговоріть негативні та позитивні способи подолання стресових реакцій (зокрема гніву, пригніченості, порушень сну).

8) З'єднання пацієнтів із суміжними службами та з установами, які надавали їм послуги до катастрофи або які необхідні в даний момент:

психіатрична допомога;

медична допомога;

духовна підтримка;

дитячі соціальні служби, школи.

Перша психологічна допомога має на меті забезпечити безпеку пацієнта, встановити зв'язок із реабілітаційними ресурсами, послабити стресові реакції, допомогти пацієнту розвинути навички коротко- і довготривалого подолання стресу та зміцнити природну психологічну стійкість пацієнта.

Не рекомендується використовувати психологічний дебрифінг після виникнення потенційно травматичної події. Не рекомендується проводити рутинні психологічні консультації після потенційно травматичної події. Найкращим підходом до надання допомоги людям після отримання ними потенційно травматичного до-

свіду є практична та емоційна підтримка, заохочення використання адаптивних копінг-стратегій та соціальної підтримки.

## 2. Діагностика

1) Виявлення посттравматичного стресового розладу у ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу.

Лікарям загальної практики — сімейним лікарям важливо враховувати, що люди з ГРС, ПТСР та ПА не завжди звертаються вчасно до лікаря з вираженим занепокоєнням про пережитий травматичний досвід.

Серед скарг, із якими пацієнти звертаються до лікаря, можуть бути перепади настрою, злість, проблеми у відносинах, проблеми зі сном, сексуальні дисфункції чи скарги на загальний фізичний стан, наприклад головний біль, гастроентерологічні проблеми, ревматичні болі і проблеми зі шкірним покривом. В деяких випадках пацієнт може не озвучувати факт наявності досвіду пережитої травматичної події. Така проблема виникає, зокрема, при небажанні обговорювати її або звертатися за допомогою.

Необхідно також визнати, що існує соціальна стигматизація щодо проблем психічного здоров'я. Страх бути дискримінованим стає перешкодою для деяких людей, і вони замовчують свої симптоми. Крім того, існує стигма щодо деяких форм травматичних подій, наприклад, таких як сексуальне насильство, яка може стати перешкодою для розповіді про свої проблеми. Лікаря, який проводить скринінг ГРС/ПТСР/ПА, необхідно бути емпатійним та використовувати навички ефективної комунікації для спілкування з такими пацієнтами і враховувати це в процесі діагностики ГРС/ПТСР/ПА.

### Рекомендація 1.

При обстеженні пацієнтів, які звертаються до лікаря повторно з неконкретними скаргами на фізичне здоров'я, рекомендується проводити опитування щодо того, чи зазнала людина яких-небудь психотравмуючих подій нещодавно або в минулому. Для того, щоб пацієнт краще зрозумів питання, лікар може надати приклади таких подій (наприклад, особа була учасником або свідком катастрофи, військових подій, насилля тощо).

### Рекомендація 2.

Якщо людина вказує на будь-яку травматичну подію в анамнезі, то рекомендується застосувати інструменти скринінгу ГРС/ПТСР/ПА. Лікарям, що надають пер-

винну медичну допомогу, рекомендовано використовувати опитувальник для скринінгу ПТСР, що наведений у додатку 1 до цього УКПМД. Якщо людина відповідає ствердно на 4 або більше запитань анкети, то найбільш вірогідно буде діагностовано ПТСР.

### Рекомендація 3.

Важливо також зазначити, що існують категорії населення, які можуть бути визначені як схильні до ризику, такі як біженці, внутрішньо переміщені особи, або в яких ризик пов'язаний з їх професійною діяльністю, наприклад співробітники служби порятунку, військові, для яких скринінг може проводитися на більш регулярній основі.

Важливо враховувати, що стресогенна ситуація не обов'язково повинна призводити до ПТСР, а може викликати інші психічні розлади, зокрема фобії і депресії, що потребують уваги, відповідної діагностики і лікування.

2) Критерії віднесення пацієнта до групи ризику розвитку ГРС/ПТСР/ПА.

Вплив події або ситуації (короткочасної або довготривалої), що має надзвичайно загрозливий або жахливий характер, наприклад:

безпосереднє переживання природних або антропогенних катастроф;

безпосереднє переживання бойових дій;

безпосереднє переживання серйозних аварій;

безпосереднє переживання катувань;

безпосереднє переживання сексуального насильства; безпосереднє переживання тероризму;

безпосереднє переживання нападу;

безпосереднє переживання гострого захворювання, що загрожує життю (наприклад, серцевого нападу);

безпосереднє спостереження загрози або фактичного поранення чи смерті інших людей у раптовий, несподіваний або насильницький спосіб;

отримання звістки про раптову, несподівану або насильницьку смерть близької людини.

3) Показання до направлення до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Пацієнти з ПТСР та депресією, що супроводжується ризиком суїциду або загрозою насильства по відношенню до оточуючих, терміново направляються на госпіталізацію у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

Клінічна ситуація	Консультація/ Госпіталізація
Високий ризик суїциду, самозневага	Консультація/Госпіталізація
Наявність психотичних симптомів та гострого збудження	Консультація/Госпіталізація
Проведення диференціальної діагностики (біполярний афективний розлад, зловживання психоактивними речовинами)	Консультація
Тяжка депресія (виражена дезадаптація у зв'язку з ДР)	Консультація
Відсутність ефекту лікування пацієнтів з ПТСР впродовж 4–6 тижнів	Консультація
Погіршення соматичного стану внаслідок терапії, що проводиться	Консультація
Побажання пацієнта	Консультація



4) Діагностика ГРС, ПТСР та ПА на етапі спеціалізованої медичної допомоги.

Надання спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з ГРС та ПТСР передбачає використання методів клініко-психопатологічного та клініко-анамнестичного дослідження (клінічні консилиуми, розбори, технології телемедицини), психодіагностичного, психометричного та психофізіологічного дослідження, нейровізуалізації для виявлення супутньої патології (МРТ, КТ).

У процесі діагностики береться до уваги все, що стосується історії про травму, історії попередньої травми, самої травматичної події, психічного стану в минулому, до травми і поточного (психічний стан в минулому є особливо важливим у випадках, коли травматичні події включають сексуальне або фізичне насильство у минулому), наявності та періодичності симптомів ПТСР, а також будь-яких супутніх захворювань (включаючи вживання алкоголю, наркотиків та інших психоактивних речовин). Особлива увага приділяється питанням фізичного здоров'я. Це може включати питання, пов'язані з ушкодженнями, що виникають внаслідок травматичного інциденту і ведуть до зміни ставлення до здоров'я після інциденту, з супутніми патологіями або проблемами, що розвиваються, зі здоров'ям і можливими препаратами, які були прописані для вирішення проблем зі здоров'ям. Також оцінюються інші характеристики якості життя, такі як фізичне здоров'я, сімейне та професійне становище, правовий та фінансовий стан.

ГРС, ПТСР та ПА характеризуються чотирма типами симптомів:

симптоми повторного переживання травматичної події, такі як нав'язливі спогади чи сни;

симптоми уникнення, такі як уникання думок, почуттів і місць, пов'язаних з травматичною подією;

симптоми заціпеніння, такі як почуття відстороненості від інших;

симптоми підвищеної збудливості, такі як поганий сон, дратівливість і надмірна настороженість.

Є дві ключові відмінності між ГРС, ПТСР та ПА:

по-перше, на відміну від ПТСР, при ГРС особливий акцент ставиться на наявності симптомів дисоціації, а саме відчуття відстороненості та приголомшеності, деперсоналізації і дереалізації;

по-друге, відмінність полягає у тривалості симптомів: ГРС діагностується у період від двох днів до одного місяця після впливу травматичної події, в той час як ПТСР діагностується як мінімум через один місяць після травматичної події.

Діагностика ГРС, ПТСР та ПА здійснюється відповідно до критеріїв МКХ-10 (рубрика F43).

Діагностичний алгоритм включає також виділення контингенту осіб, які зазнали впливу травмуючих подій, мають симптоми дистресу та симптоми яких не відповідають іншим рубрикам МКХ-10:

проблеми, пов'язані з фізичними факторами зовнішнього середовища (Z58);

проблеми, пов'язані з труднощами підтримки нормального способу життя (Z73);

особисті потрясіння, перенесені у дитинстві (Z61.7); стресовий стан, що не класифікується в інших рубриках (Z73.3);

зникнення або смерть члена сім'ї (Z63.4);

жертва злочину або тероризму (Z65.4);

жертва стихійного лиха, військових та інших ворожих подій (Z65.5).

### 3. Лікування

1) Лікування ГРС, ПТСР та ПА на етапі первинної медичної допомоги.

Проведення консультування щодо використання психологічних технік управління стресом на етапі первинної медичної допомоги.

Застосування заходів з управління стресом у пацієнтів з ПТСР спрямоване на зменшення симптомів збудження і усунення наслідків тривожних симптомів, що впливають на спосіб життя індивіда. Основні методи управління стресом, які використовуються у пацієнтів з ГРС/ПТСР, включають навчання релаксації, управління диханням (антистресове дихання), методи відволікання, які зупиняють негативні думки.

Антидепресанти повинні розглядатися в якості лікування ПТСР у дорослих у випадках, коли:

пацієнт відмовляється від участі у психотерапії, сфокусованій на травмі;

пацієнт недостатньо стабільний для того, щоб починати психотерапію, сфокусовану на травмі (в результаті, наприклад, схильності до суїцидальної поведінки);

психотерапія, сфокусована на травмі, була неефективною;

пацієнт відчуває велику кількість психологічних симптомів коморбідних розладів, які можуть значно посилитися протягом психотерапії, сфокусованій на травмі.

2) Лікування ГРС, ПТСР та ПА на етапі спеціалізованої медичної допомоги.

Комплекс терапевтичних заходів включає травмофокусовані впливи, які є пріоритетними, фармакотерапію, психосоціальну реабілітацію та інші фізичні методи.

Дорослі з ГРС, ПТСР і ПА мають бути забезпечені психотерапевтичним травмофокусованим втручанням з використанням ТФ-КПТ та ДПРО, що включають експозицію та когнітивне реструктурування. ТФ-КПТ проводиться індивідуально, для пацієнтів з ГРС — 5–10 сеансів, для пацієнтів з ПТСР — 8–12 сеансів залежно від часу початку психотерапії та терапевтичної відповіді (для пацієнтів з коморбідною патологією, тривалою та повторною травмою з нестійким терапевтичним альянсом можуть знадобитися додаткові сеанси).

Коли симптоми не піддаються травмофокусованим втручанням, необхідно розглянути можливість обґрунтованого застосування втручань, що не сфокусовані на травмі, на фармакотерапії.

Допомога здійснюється мультидисциплінарною командою за участю лікаря-психіатра, лікаря-пси-

хотерапевта, лікаря-психолога, клінічного психолога та інших відповідних фахівців. До надання соціальної підтримки можуть залучатись капелани, ветерани (учасники бойових дій), соціальні працівники, члени родин пацієнтів та представники громадських організацій.

Не повинна надаватися перевага фармакологічним засобам перед травмофокусованою терапією, але їх використання може розглядатись в тому випадку, коли людина не готова чи не бажає залучатись або не має доступу до отримання лікування за допомогою травмофокусованої терапії, якщо дані особи мають додаткові проблеми з психічним здоров'ям, такі як депресія, або вони не отримали покращення від застосування травмофокусованої терапії. У випадку застосування фармакологічних засобів перевага повинна віддаватись СІЗЗС.

Лікування АД повинно розглядатись як доповнення до психотерапії у дорослих, в яких основні симптоми ПТСР є важкими і перешкоджають пацієнтові отримати користь від психотерапевтичного втручання.

Лікарям-психіатрам у своїх оцінках слід звернути увагу на наявність та вираженість супутніх захворювань з метою врахування їх можливого впливу на процес і результати лікування.

Заходи з реабілітації, що сприяють оптимальному професійному, сімейному і соціальному функціонуванню, повинні регулярно призначатись на перших етапах лікування, а не відкладатись до моменту, коли захворювання перейде в хронічний стан.

Така реабілітація має передбачати психоосвіту не тільки самої особи із ПТСР, але й членів її родини, а також максимальну можливу соціальну та професійну підтримку для збереження оптимальної трудової та/або освітньої продуктивності.

3) Медикаментозна терапія ПТСР з коморбідною патологією.

У випадках, коли тяжкість супутньої депресії виключає ефективну участь у терапії та/або пов'язана з високим ризиком суїциду, рекомендується мінімізувати суїцидальний ризик та депресивну симптоматику до лікування ПТСР.

При сполученні ПТСР із залежністю від психоактивних речовин рекомендується надавати перевагу травмофокусованій когнітивно-поведінковій терапії на протиположний стандартному лікуванню залежності.

Якщо ПТСР поєднується з будь-якою церебральною (ЧМТ) або соматичною патологією, лікування таких станів здійснюється одночасно (згідно з відповідними медико-технологічними документами).

#### **4. Організація медичної допомоги військовослужбовцям і працівникам військових формувань та правоохоронних органів, які мають гострий стресовий розлад або посттравматичний стресовий розлад**

Зазначена допомога надається відповідно до загальної схеми, форм і методів лікування, визначених відповідними медико-технологічними документами (у тому числі щодо здійснення необхідного скринінгу) для дорослих осіб з урахуванням специфіки, притаманної

популяції діючих та колишніх військовослужбовців і працівників військових формувань та правоохоронних органів, у тому числі Міністерства оборони України, Міністерства внутрішніх справ України, Державної служби України з надзвичайних ситуацій, Служби безпеки України, Національної гвардії України, Державної прикордонної служби, Державної фіскальної служби, Служби зовнішньої розвідки, Управління державної охорони.

Допомога безпосередньо здійснюється лікарями загальної практики — сімейними лікарями, лікарями-терапевтами, лікарями-психіатрами, лікарями-психотерапевтами, лікарями-психологами та клінічними психологами, психотерапевтами, іншими спеціалістами відомчих служб медичного та психологічного забезпечення інших ЗОЗ з використанням необхідного обладнання та можливостей відомчих медико-лікувальних, санаторно-курортних закладів, медико-реабілітаційних центрів, а також фахівцями закладів, визначених Міністерством у справах ветеранів для проведення медико-психологічної реабілітації.

За умов участі пацієнта у воєнних/бойових діях діагностика здійснюється з використанням військового варіанта PCL-5, травмофокусовані впливи базуються на когнітивному реструктуруванні (в ініціальному періоді психотерапії), до формування терапевтичного альянсу та комплаєнтності залучаються побратими-комбатанти (організація груп самопомоги «рівний рівному») та волонтери.

#### **5. Особливості надання медичної допомоги дітям** **Діагностика**

Діти дошкільного віку можуть піддаватись дії таких потенційно травматичних факторів, як фізичне та сексуальне насильство, емоційна депривація і неналежний догляд з боку групи первинної підтримки (занедбаність), укуси тварин, інвазивні медичні процедури.

Показники ПТСР у дітей дошкільного віку з діагнозом, встановленим за критеріями DSM-IV, були нижчими, ніж в інших вікових групах. Це частково пов'язано з вимогою DSM-IV, що людина повинна мати інтенсивну реакцію на подію — сильний страх, безпорадність або жах, що у дітей може виражатись в дезорганізованій або збудженій поведінці. Вважають, що у 44–69 % дітей у тих же дослідженнях буде діагностовано ПТСР, якщо оцінювати за сучасними критеріями (Scheeringa, 2011). В австралійській вибірці з 130 дітей дошкільного віку частота ПТСР через шість місяців після серйозної травми становила 1 % за критеріями DSM-IV і 10 % за алгоритмом DSM-5 (De Young et al., 2011).

Результати дослідження продемонстрували, що при використанні більш чутливих критеріїв дітей з ПТСР виявлялося в три-вісім разів більше, ніж при використанні критеріїв МКХ-10 та DSM-IV. Спираючись на ці результати, прийнято рішення не лише змінити критерії ПТСР в DSM-V, але і виділити окремий підтип ПТСР для дітей дошкільного віку. Діагностичні критерії ПТСР для дітей більш старшого віку, підлітків і дорос-

лих, порівняно з DSM-IV, майже не змінилися. Різниця між гострим і хронічним ПТСР була усунена, тому що існуючих доказів для обґрунтування корисності такої диференціації виявилось недостатньо.

«Розлад реактивної прихильності» і «розгальмований розлад соціальної активності» виділені як розлади формування прихильності між дитиною та сім'єю при травматизації, зумовленій занедбаністю (відсутністю адекватного догляду в дитячому віці).

Для діагностики та типологізації розладів психіки та поведінки, пов'язаних зі стресом у дітей у віці до 18 років, одночасно з критеріями МКХ-10 мають використовуватися діагностичні критерії DSM-V. Мають виділятися наступні діагностичні категорії:

- 1) реактивний розлад прихильності;
- 2) розгальмований розлад соціальної активності;
- 3) ПТСР;
- 4) ПТСР дітей у віці 6 років і молодше;
- 5) гострий стресовий розлад;
- 6) порушення адаптації;
- 7) пов'язані зі стресом тривожні розлади;
- 8) пов'язані зі стресом розлади настрою.

Первинний скринінг проводиться лікарем загальної практики — сімейним лікарем, лікарем-педіатром, лікарем-психіатром дитячим на підставі безпосереднього медичного огляду, клінічних інтерв'ю з дитиною та її батьками, в разі потреби — з іншими особами з групи первинної підтримки з використанням науково обґрунтованих методів оцінювання.

#### **Обов'язкові дії:**

Загальний медичний огляд для виявлення поранень, фізичних ушкоджень, ознак фізичного та сексуального насильства.

Напівструктуроване інтерв'ю з батьками, вихователями та вчителями дітей у віці 5–17 років, дітей у віці 11–17 років для виявлення симптомів розладів психіки та поведінки та оцінки вірогідності встановлення діагностичних категорій за МКХ-10 та DSM-V (DAWBA) (<http://www.dawba.com/>).

Бажаним є ретельне оцінювання особливостей дитячої реакції на стрес з використанням формалізованого батьківського звіту про дитячу реакцію на стрес.

Остаточна діагностика проводиться виключно лікарем-психіатром дитячим на підставі клініко-анамнестичного дослідження, інтерв'ю з дитиною, батьками дитини, іншими людьми з групи первинної підтримки дитини з використанням науково обґрунтованих методів оцінювання.

Діагностика здійснюється шляхом оцінювання за діагностичними критеріями МКХ-10, у віці 6 років і молодше за діагностичними критеріями DSM-V.

#### **Профілактичні заходи**

Розвиток дитини після її травматизації обумовлює порушення інтеграції сенсорної, емоційної і когнітивної інформації, може призводити до формування реактивної лабільності, що, в свою чергу, стає причиною дисфункціональних відповідей на стресову ситуацію. Заходи профілактики здійснюються на долікарняно-

му рівні безпосередньо в громаді як заходи первинної психологічної допомоги.

Діти після травматизації можуть мати широкий спектр аномалій розвитку: від затримок розумового розвитку та специфічних розладів розвитку, що створюють проблеми при навчанні, до антисоціальної поведінки з агресією, спрямованою на себе та інших, і потребують психолого-педагогічної підтримки.

Заходи профілактики спрямовані на: підвищення стійкості до стресу, забезпечення безперервності звичного способу життя для дитини, активацію підтримки з боку групи первинної підтримки, забезпечення корекційно-педагогічного супроводу (в разі потреби),

психоосвітню роботу з батьками, спрямовану на підвищення ефективності управління поведінкою дитини, моніторинг наявності належної підтримки дитини з боку групи її первинної підтримки, виявлення та запобігання випадкам насильства, сексуального насильства в родині.

Залучення батьків, інших законних представників дитини, а також вихователів/вчителів дуже важливе при роботі з дітьми і підлітками, так як саме вони зазвичай приводять/направляють їх для обстеження та лікування. У разі, якщо люди з групи первинної підтримки дитини не забезпечують належний рівень її життєво необхідних потреб, є джерелом насильства чи сексуального насильства, дитині має бути створене безпечне середовище з використанням процедур ювенальної юстиції.

#### **Лікування**

Застосовуються переважно методи психологічного лікування, які спираються на принципи наукової доказовості. Спеціалізовані психотерапевтичні втручання проводять лікарі-психологи, лікарі-психотерапевти, клінічні психологи, лікарі-психіатри дитячі, які мають спеціальну підготовку та сертифікацію.

Важливим є залучення до терапії батьків, інших законних представників дитини, а також вихователів/вчителів. У соціально дезадаптованих родинах, родинах, в яких дитина отримує вторинну травматизацію внаслідок насильства чи сексуального насильства з боку групи первинної підтримки терапії, має передувати створення безпечних умов для дитини, психологічні втручання мають проводитися окремо від батьків.

Медикаментозне лікування в педіатричній практиці має переважно застосовуватися при наявності депресивних та тривожних розладів, а також при наявності тяжких порушень активності та уваги.

**Методи психологічного лікування:** ТФ-КПТ; ТФ-КПТ для осіб, які здійснюють догляд за дитиною, та дитини; управління стресом.

**Методи психологічного лікування з обмеженими доказами терапевтичної ефективності:** групова КПТ; нарративна експозиційна терапія для дітей (KidNET);



ігротерапія для покращення стосунків між батьками та дітьми; психоосвітня робота з групою первинної підтримки дитини (недирективне консультування).

#### Лікарські засоби

СІЗЗС (пароксетин, сертралін, флуоксетин) рекомендовані при тривожно-фобічних розладах, obsесивно-компульсивній симптоматиці;

СІЗЗСН (венлафаксин) рекомендовані при формуванні межового розладу особистості;

антипсихотики рекомендовано при агресії і значному збудженні.

### V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього УКПМД засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні внутрішніх документів ЗОЗ необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, що включаються до внутрішніх документів ЗОЗ, та відповідність призначення лікарських засобів інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою: <http://www.drlz.com.ua/>.

#### Первинна медична допомога

**Кадрові ресурси:** лікарі: загальної практики — сімейні лікарі, медичні сестри загальної практики.

#### Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до таблиця оснащення.

**Лікарські засоби:** засоби, що застосовуються для надання медичної допомоги пацієнтам з ГРС та ПТСР: пароксетин, сертралін.

#### Спеціалізована медична допомога

**Кадрові ресурси:** лікарі: психіатри, психіатри дитячі, психотерапевти, клінічні психологи.

#### Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до таблиця оснащення.

**Лікарські засоби (порядок переліку лікарських засобів не означає пріоритетності їх застосування):**

СІЗЗС: пароксетин, сертралін, флуоксетин;

СІЗЗСН: венлафаксин.

### VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

#### 1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1) Наявність у лікаря ЗОЗ, який надає первинну медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта з ПТСР.

2) Наявність у лікаря-психіатра (лікаря-психіатра дитячого) клінічного маршруту пацієнта з ПТСР.

#### 2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

**1) Наявність у лікаря ЗОЗ, який надає первинну медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта з ПТСР**

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалі-

зованої медичної допомоги «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Бажаний рівень значення індикатора:

2024 рік — 90 %;

2025 рік та подальший період — 100 %.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями, які надають первинну медичну допомогу, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з ПТСР. Джерелом інформації є КМП, наданий лікарями ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

#### 2) Наявність у лікаря-психіатра (лікаря-психіатра дитячого) клінічного маршруту пацієнта з ПТСР

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, спеціалізованої медичної допомоги «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Бажаний рівень значення індикатора:

2024 рік — 90 %;

2025 рік та подальший період — 100 %.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями-психіатрами, лікарями-психіатрами дитячими ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від лікарів-психіатрів, лікарів-психіатрів дитячих ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів-психіатрів, лікарів-психіатрів дитячих ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів-психіатрів, лікарів-психіатрів дитячих ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів-психіатрів, лікарів-психіатрів дитячих ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності внутрішніх документів ЗОЗ/КМП з ПТСР. Джерелом інформації є КМП, наданий лікарем-психіатром, лікарем-психіатром дитячим ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

## **VII. ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ, ВИКОРИСТАНИХ ПРИ РОЗРОБЦІ УНІФІКОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ПРОТОКОЛУ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад», 2024 року. [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/).

2. Закон України «Про психіатричну допомогу».

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12 березня 2024 року № 418 «Про затвердження шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 грудня 2023 року № 2118 «Про організацію надання психосоціальної допомоги населенню», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 25 січня 2024 року за № 126/41471.

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25 грудня 2014 року № 1003 «Про затвердження та впро-

вадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при депресії».

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2013 року № 1150 «Про затвердження Примірного таблиця матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31 жовтня 2011 року № 739 «Про затвердження таблиць оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».

10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31 жовтня 2011 року № 734 «Про затвердження таблиць оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування».

11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2 березня 2011 року № 127 «Про затвердження примірних таблиць оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».

12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 листопада 2010 року № 999 «Про затвердження форм звітності та медичної облікової документації служб швидкої та невідкладної медичної допомоги України», зареєстрований Міністерством юстиції України 3 лютого 2011 року за № 147/18885.

13. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 квітня 2008 року № 199 «Про затвердження Порядку застосування методів психологічного і психотерапевтичного впливу», зареєстрований Міністерством юстиції 3 липня 2008 року за № 577/15268.

14. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 8 жовтня 2007 року № 623 «Про затвердження форм індивідуальної програми реабілітації інваліда, дитини-інваліда та Порядку їх складання», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 19 жовтня 2007 року за № 1197/14464.

*Директор  
Департаменту медичних послуг  
Тетяна ОРАБІНА* ■

Додаток 1  
до Уніфікованого клінічного  
протоколу медичної допомоги  
«Гостра реакція на стрес.  
Посттравматичний стресовий розлад.  
Порушення адаптації»  
(підпункт 1 пункту 2 Розділу III)

### Опитувальник для скринінгу посттравматичного стресового розладу

Запитання	Варіанти відповіді
Чи уникаєте Ви нагадувань про травматичну подію шляхом уникнення певних місць, людей або діяльності?	так
	ні
Чи втратили Ви інтерес до діяльності, яка колись була важливою або приємною?	так
	ні
Чи стали Ви почувати себе більш далеким або ізольованим від інших людей?	так
	ні
Чи втратили Ви здатність переживати почуття любові або прихильності до інших людей?	так
	ні
Чи стали Ви думати, що немає ніякого сенсу будувати плани на майбутнє?	так
	ні
Чи виникли у Вас проблеми із засинанням або сном?	так
	ні
Чи стали Ви більш нервовим або дратівливим через звичайний шум чи рух?	так
	ні

Дата \_\_\_\_\_

**Примітка:** 4 і більше позитивних відповідей вказують на високу ймовірність ПТСР. На підставі проведеного клінічного обстеження пацієнта й отримання в результаті ствердної відповіді на 4 і більше питань можна кодувати візит пацієнта відповідно до міжнародної класифікації ІСРС-2-Е, а саме: коди з рубрики Р «Психологічні» та рубрики Z «Соціальні проблеми».

Додаток 2  
до Уніфікованого клінічного  
протоколу медичної допомоги  
«Гостра реакція на стрес.  
Посттравматичний стресовий розлад.  
Порушення адаптації»  
(підпункт 2 пункту 2 Розділу III)

### Інформаційний лист «Гостра реакція на стрес та посттравматичний стресовий розлад»

Статистичні дані свідчать, що 50–65 % людей упродовж життя зазнають впливу як мінімум однієї травматичної події, а багато зазнають впливу двох і більше подій, таких як значна катастрофа, війни, сексуальне або фізичне насилля, дорожньо-транспортна пригода, тортури тощо, які пов'язані з загрозою для власного життя (або життя іншої людини) і обумови-

ли сильний страх, безпорадність або жах. Психологічні реакції на стресогенну подію виникають у всіх людей, але можуть відрізнятися за силою вираженості і наслідками для загального стану. В медичній практиці виділяють гостру реакцію на стрес (ГРС) та посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Основна відмінність між ГРС і ПТСР — це час, що минув з



моменту травматичної події. ГПС діагностується в період від двох днів до одного місяця після травматичного інциденту, а ПТСР діагностується не раніше ніж через місяць. Перебіг ПТСР визначається як гострий, коли симптоми зберігаються впродовж менше трьох місяців, і хронічний, коли симптоми зберігаються три і більше місяці. У випадках, коли початок симптомів спостерігається через 6 місяців та більше після травматичної події, розлад визначається як ПТСР з пізнім проявом. За даними літератури, частота розвитку ПТСР становить 10–15 % серед осіб, які зазнали впливу травматичних подій. Діти, підлітки, люди похилого віку більш вразливі до появи психопатологічних реакцій на стрес. У жінок частота ПТСР в середньому в 2 рази вища, ніж у чоловіків.

Важливо враховувати, що клінічні прояви ПТСР вкрай різноманітні і з часом можуть змінюватися. Перебіг ПТСР хвилеподібний.

Характерним є:

— повторне переживання — нав'язливі тривожні спогади про травмуючу подію; кошмарні сновидіння; інтенсивні психологічні страждання або такі реакції організму, як пітливість, прискорене серцебиття й паніка при зіткненні з нагадуванням про травмуючу подію;

— уникнення й емоційне заціпеніння — уникнення занять, місць, думок, почуттів або розмов, пов'язаних з подією; втрата інтересу до діяльності, яка у минулому приносила радість, відсторонення або відчуження від інших, обмеження емоційної реакції (наприклад: нездатність відчувати радість або щастя);

— перезбудження — безсоння, дратівливість, труднощі з концентрацією уваги, надмірна настороженість.

Може виникати невмотивована агресія, спрямована на випадкових людей, а часто на рідних і близьких. Незрозуміле почуття провини (не виконав місію; не врятував; мав би зараз бути там), почуття недовіри та зради, а також «несправедливості долі»; відчуття відсутності майбутнього тощо. Іноді люди на не помічає своїх змін, проте це помічають інші. Оточуючі можуть сприймати людину з ПТСР як таку, яку «підмінили».

Часто люди, в яких є ПТСР, побоюються говорити про свої проблеми — бояться стигматизації по причині звернення за психіатричною допомогою, відчувають сором, намагаються подолати прояви розладу самотійно. На жаль, часто це відбувається за допомогою алкогольних напоїв та наркотичних препаратів, що ще більше посилює прогресування ПТСР.

**Необхідно знати, що ПТСР — це медична проблема, що охоплює людину в цілому — фізично, психічно, емоційно та духовно.**

Якщо Ви або Ваші близькі зазнали впливу психотравмуючої події та відчуваєте описані вище прояви, дуже важливо вчасно звернутись по допомогу до лікаря. Говорити про свою проблему — значить зробити перший крок на шляху до одужання. Вчас-

но призначене лікування, яке включає психологічну допомогу і, у разі необхідності, призначення медикаментозних препаратів, зменшить страждання і покращить самопочуття, створить умови для повернення до повноцінного життя. Лікування можливе на всіх етапах, але ефективність його більша, якщо призначити його відразу після появи перших симптомів.

Для одужання важливе значення має розуміння того, що процес лікування потребує певного часу і зусиль як від особи з ПТСР, так і від її оточення. Підтримка з боку близьких дуже важлива. Важливе значення має особиста участь пацієнта з ПТСР та членів сім'ї в плануванні лікування — активне обговорення лікувальних втручань та усвідомлене прийняття рішень. Індивідуально підібране лікування прискорює одужання.

Важливо враховувати досвід інших країн щодо ефективності використання психологічного лікування ПТСР, зокрема проведення травмофокусованої когнітивно-поведінкової психотерапії. Розмови про травму — це шлях до одужання. Кількість сеансів визначається лікарем індивідуально. Важливо не уникати цього виду лікування.

Медикаментозна терапія також призначається індивідуально, у разі потреби. Особливої уваги потребує лікування супутньої депресії. Лікування депресії, що виникла вперше, може призначити дільничний терапевт або сімейний лікар. Використовують переважно антидепресанти з групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Ці препарати здебільшого добре переносяться, не викликають залежності та звикання. Потрібно знати, що терапевтичний ефект від препаратів цієї групи настає поступово, переважно проходить 2–3 тижні до виникнення позитивних змін, тому дуже важливо дотримуватись рекомендацій лікаря щодо режиму прийому препарату, його дози та тривалості курсу лікування і не відмінити препарати самотійно.

Медикаментозного лікування потребують розлади сну і кошмарні сновидіння. Проте призначення має зробити лікар. Не можна приймати препарати за порадою знайомих і родичів, оскільки це може призвести до залежності від них і погіршити перебіг ПТСР.

З самого початку лікування необхідно зосередити увагу на необхідності професійної, сімейної та соціальної реабілітації. Наявність симптомів ПТСР не повинна бути перешкодою для професійної та соціальної активності. Досвід військових психологів свідчить, що ПТСР рідко розвивається у людей, які досить швидко включилися в життя соціуму (робота, сім'я, друзі, хобі тощо).

Важливо не уникати участі в програмах психологічної, соціальної та фізичної реабілітації, музикотерапії тощо (при їх наявності). Корисним є опанування психологічними техніками управління стресом (релаксація, дихальні вправи тощо), навчитись відволікатись на позитивні спогади.

Позитивний вплив музики на психологічний стан людини відомий давно і широко використовується в медицині. Щоденне прослуховування класичної, народної музики — тієї, яка викликає позитивні емоції — теж шлях до одужання. Хороший ефект мають медитаційні техніки у поєднанні з музикою.

Важливо дотримуватись режиму дня, гігієни сну, засад здорового харчування, режиму регулярної фізичної активності, уникання вживання алкоголю.

### **Поради, які можуть допомогти вийти зі стану стресу**

**1. Антистресове дихання.** Повільно виконуйте глибокий вдих через ніс; на висоті вдиху на мить затримайте дихання, після чого зробіть видих як можна повільніше. Це заспокоїливе дихання. Воно полягає у відносному вкороченні вдиху, подовженні видиху і паузи після нього. Постарайтеся уявити собі, що з кожним глибоким вдихом і тривалим видихом Ви частково позбавляєтеся від стресового напруження.

**2. Хвилинна релаксація.** Розслабте куточки рота, зволожите губи. Розслабте плечі.

3. Випийте води невеликими ковтками.

4. Якщо є можливість, вийдіть з приміщення, пройдіться, ритмічно дихайте й обов'язково подовжуйте видих: два кроки — вдих, три кроки — видих, пауза.

5. Увімкніть заспокійливу музику, ту, яку Ви любите, якщо є можливість.

6. Поговоріть на яку-небудь абстрактну тему з будь-якою людиною, яка знаходиться поруч. Якщо ж поруч нікого немає, зателефонуйте друзям чи рідним. Це відволікаюча дія, яка здійснюється «тут і зараз» і покликана витіснити з вашої свідомості внутрішній діалог, наповнений стресом.

7. Важливо враховувати, що співпраця з лікарем та активна участь у лікуванні значно підвищує вірогідність одужання.

**Посттравматичний стресовий розлад можна лікувати!**

### Додаток 3

до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги  
«Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації»  
(підпункт 1 пункту 3 Розділу III)

## CAPS-5 (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-V — Клінічна шкала ПТСР за DSM-V)

**Критерій А: Експозиція до загрози життю, тяжкої травми або сексуального насилля в один (або більше) із перелічених способів:**

1. Пряме переживання травматичної події (подій).
2. Свідок такої події (подій), що трапилась з іншими.
3. Знання того, що травматична подія (події) трапились з близьким членом сім'ї або близьким другом. У випадку загрози життю члену сім'ї або другу подія (події) має бути жорстокою або випадковою.
4. Переживання повторної або екстремальної експозиції до авersive (неприємних) деталей травматичної події (подій) (наприклад, перші із прибулих на місце аварії літака, які допомагали збирати людські рештки; або допит поліцейськими дитини про деталі насильства над нею). Критерій А4 не відноситься до експозиції через електронні медіа, телебачення, кіно або фотографії, хіба що ця експозиція є частиною роботи.

#### **Примітки:**

**Це версія для стану протягом минулого тижня, яка повинна використовуватися для оцінки тяжкості симптомів ПТСР за «минулий тиждень». Діагностичний статус ПТСР має бути оцінений за допомогою версії шкали за «минулий місяць».**

**Критерій А повинен бути попередньо оцінений за допомогою версії CAPS-5 «минулого місяця». Таким чином, для більшості використань версії «минулого тижня» критерій А не треба оцінювати знову. (Використайте Перелік травматичних життєвих подій або інші структуровані скринінгові шкали по травмі.)**

Зараз я задам Вам запитання про той стресовий досвід, який Ви пережили. Перш за все я Вас попрошу розповісти мені трохи про подію, яка, на Вашу думку, була найгіршою. Потім я запитаю про те, як ця подія впливала на Вас протягом останнього тижня. Загалом я не потребуватиму багато інформації — рівно стільки, скільки потрібно для того, щоб зрозуміти, які проблеми Ви маєте. Будь-ласка, дайте мені знати, якщо Ви почуватиметесь засмученим, коли будете відповідати на питання, щоб ми мали з Вами можливість призупинитись та обговорити це. Також дайте мені знати, якщо Ви матимете питання або щось не зрозумієте. Чи є у Вас які-небудь питання перед тим, як ми почнемо?

Ви сказали, що ця подія була найгіршою. Зараз я хочу, щоб Ви коротко описали те, що сталося.

**Індекс події (уточнення):**

<p><b>Що трапилось?</b> (Як давно це сталося? Як Ви були до цього залучені? Хто ще був до цього залучений? Чи був хтось тяжко поранений або вбитий? Чи було чиясь життя у небезпеці?)</p>	<p>Тип експозиції: Власний досвід _____ Свідок _____ Дізнався про _____ Побачив аверсивні (неприємні) деталі Загроза життю? НІ ТАК (своєму—інших —) Серйозна травма? НІ ТАК (себе — інших —) Сексуальне насильство? НІ ТАК (по відношенню до себе — по відношенню до інших —) Критерій А зустрівся? НІ МОЖЛИВО ТАК</p>
---	--

Для іншої частини інтерв'ю я хочу, щоб Ви зосередились на (ПОДІЇ), коли я запитаю Вас про різні проблеми, які вона можливо спричинила. Можливо, Ви мали деякі з цих проблем раніше, однак для цього інтерв'ю ми збираємося зосередитися лише на минулому тижні. Щодо кожної проблеми я запитаю, чи Ви мали її минулого тижня, і якщо так, як часто і наскільки це Вас турбує.

**Критерій В: Наявність одного (або більше) з наступних симптомів вторгнення, пов'язаних з травмуючою подією (подіями), які почалися або погіршилися після травматичної події (подій):**

1. (В1) Періодичні, мимовільні та нав'язливі тривожні спогади про травматичну подію (події). Примітка: У дітей старше 6 років можуть спостерігатися повторювані ігри, в яких виражаються ті чи інші аспекти травматичної події (подій).

<p>Минулого тижня чи були у Вас якісь <b>небажані спогади</b> про (ПОДІЮ), коли Ви не спали, тобто не враховуючи сновидіння? [Оцінити 0 = відсутні, лише під час сну] Як це сталося, що Ви почали згадувати (ПОДІЮ)? [Якщо не ясно:] (Чи це є небажаними спогадами або Ви думаєте про [ПОДІЇ] навмисно) [Оцінити 0 = Відсутні, враховуються лише мимовільні та нав'язливі спогади] Наскільки ці спогади Вас турбують? Чи можете Ви викинути їх з голови та думати про що-небудь інше? [Якщо не ясно:] (Наскільки значною проблемою це для Вас є? Чому саме?) Чи можете Ви навести декілька прикладів? Як багато Ви ризикуєте? (Наскільки небезпечна ця поведінка? Чи завдало це Вам шкоди або травмувало якимось чином?)</p> <p><b>Обведіть:</b> Дистрес = Мінімальний Явно присутній Виражений Екстремально виражений</p> <p>Як часто у Вас виникали ці спогади протягом минулого тижня? # Разів _____</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота/інтенсивність дистресу Помірний = щонайменше 1 раз на тиждень/дистрес явно присутній, деякі складнощі звільнення від спогадів Важкий = щонайменше 2 рази на тиждень/виражений дистрес, значні труднощі звільнення від спогадів</p>	<p>0 Відсутні 1 Помірні/підпорогові 2 Середні/порогові 3 Важкі/помітно підвищені 4 Екстремально виражені/втрата працездатності</p>
--	--

2. (В2) Періодичні тривожні сни, в яких зміст та/або емоційне забарвлення сну пов'язані з подією (подіями).

**Примітка: У дітей можуть бути страшні сни без впізнаваного змісту.**

<p>Минулого тижня чи були у Вас якісь <b>неприємні сни</b> про (ПОДІЮ)? Опишіть типовий сон? (Що там відбувається?) [Якщо не ясно:] (Вони змушують Вас прокинутися?) [Якщо так:] (Що Ви відчуваєте, коли Ви прокинулись? Скільки часу необхідно, щоб Ви змогли заснути знову?) [Якщо повідомляє, що не засинає:] (Скільки годин сну Ви втрачаєте?) Наскільки ці сни Вас турбують?</p> <p><b>Обведіть:</b> Дистрес = Мінімальний Явно присутній Виражений Екстремально виражений</p> <p>Як часто у Вас бували ці сни протягом минулого тижня? # Разів _____</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота/інтенсивність дистресу Помірний = щонайменше 1 раз на тиждень/дистрес явно присутній, менше 1 години втрати сну Важкий = щонайменше 2 рази на тиждень/виражений дистрес, більше 1 години втрати сну</p>	<p>0 Відсутні 1 Помірні/підпорогові 2 Середні/порогові 3 Важкі/помітно підвищені 4 Екстремально виражені/втрата працездатності</p>
--	--



3. (B3) Дисоціативні реакції (наприклад, флешбеки), в яких людина відчуває або діє таким чином, ніби повторюється травматична подія (події).

**Примітка:** У дітей реконструкція травматичної події може відбуватися в грі.

<p>Минулого тижня чи були випадки, коли Ви <b>раптом діяли</b> або <b>відчували</b> себе так, ніби (ПОДІЯ) відбувається знову?                  [Якщо не ясно:] (Це відрізняється від думок про це — тепер я запитую про флешбеки, коли Ви відчуваєте, ніби Ви насправді повернулися в час [ПОДІЯ], насправді переживаєте її знову) Наскільки це схоже на те, що (ПОДІЯ) відбувається знову? (Ви збентежені з приводу того, де Ви насправді?)                  Що Ви робите тоді, коли це відбувається? (Інші люди помічають Вашу поведінку? Що вони кажуть?) Як довго це триває?</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Дисоціація = Мінімальна Явно присутня Виражена Екстремально виражена</p> <p>Як часто це відбувалося протягом минулого тижня? #Разів _____                  Це відчуття почало виникати або погіршилося після (ПОДІЯ)? (Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЯ]? Яким чином?</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота/інтенсивність дисоціації                  Помірна = щонайменше 1 раз на тиждень/дисоціація явно присутня, може зберігатися орієнтування в оточенні, однак переживання явно відрізняються від думок і спогадів                  Важка = щонайменше 2 рази на тиждень/виражена дисоціація, повідомляє про яскраві переживання, наприклад, із зоровими образами, звуками, запахами</p>	<p>0 Відсутні                  1 Помірні/підпорогові                  2 Середні/порогові                  3 Важкі/помітно підвищені                  4 Екстремально виражені/втрата працездатності</p>
--	--

4. (B4) Інтенсивний або тривалий психологічний дистрес у відповідь на впливи внутрішніх або зовнішніх сигналів, що символізують або нагадують аспекти травматичної події (подій).

<p>Минулого тижня чи відчували Ви себе <b>засмученим</b>, коли щось <b>нагадувало</b> Вам про (ПОДІЮ)?                  Які саме нагадування засмучують Вас?                  Наскільки ці нагадування Вас турбують?                  Чи можете Ви заспокоїтися, коли це стається? (Скільки часу це займає?)                  [Якщо не ясно:] (Наскільки значною проблемою це для Вас є? Чому саме?)                  Чи можете Ви навести декілька прикладів?</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Дистрес = Мінімальний Явно присутній Виражений Екстремально виражений</p> <p>Як часто це траплялося з Вами протягом минулого тижня? # Разів _____</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність дистресу                  Помірний = щонайменше 1 раз на тиждень / дистрес явно присутній, деякі труднощі відновлення                  Важкий = щонайменше 2 рази на тиждень / виражений дистрес, значні труднощі відновлення</p>	<p>0 Відсутній                  1 Помірний/підпороговий                  2 Середній/пороговий                  3 Важкий/помітно підвищений                  4 Екстремально виражений/втрата працездатності</p>
---	--

5. (B5) Значні фізіологічні реакції у відповідь на внутрішні або зовнішні сигнали, що символізують або нагадують аспекти травматичної події (подій).

<p>Минулого тижня чи виникали у Вас якісь <b>фізичні реакції</b>, коли щось <b>нагадувало</b> Вам про (ПОДІЮ)?                  Чи можете Ви навести мені декілька прикладів? (Чи змінилися Ваші частота серцевих скорочень або частота дихання? Як щодо появи пітливості або почуття напруження або хиткості?)                  Які саме нагадування викликали ці реакції? Наскільки довго триває Ваше відновлення?</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Фізіологічна реактивація = Мінімальна Явно присутня Виражена Екстремально виражена</p> <p>Як часто це траплялося з Вами протягом минулого тижня? # Разів _____</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність фізіологічного збудження                  Помірний = щонайменше 1 раз на тиждень / реактивація явно присутня, деякі труднощі відновлення                  Важка = щонайменше 2 рази на тиждень / виражена реактивація, стійке збудження, значні труднощі відновлення</p>	<p>0 Відсутні                  1 Помірні/підпорогові                  2 Середні/порогові                  3 Важкі/помітно підвищені                  4 Екстремально виражені/втрата працездатності</p>
---	--

**Критерій С: Стійкі уникнення стимулів, пов'язаних з травмою (травмами), які почалися або погіршилися після травматичної події (подій), про що свідчать два (або більше) з наступних симптомів:**

6. (C1) Уникнення або спроби уникнути болісних спогадів, думок і почуттів з приводу або тісно пов'язаних з травмуючою подією (подіями).

<p>Минулого тижня чи намагалися Ви <b>уникнути думок</b> або <b>почуттів</b> про (ПОДІЮ)?          Яких саме думок і почуттів Ви уникаєте?          Наскільки важко для Вас уникнути цих думок і почуттів? (Що саме Ви робите для цього?)          [Якщо не ясно:] (Наскільки значною проблемою це для Вас є? Що б змінилося, якби Вам не потрібно було уникати цих думок або почуттів?)</p> <p><b>Обведіть:</b>          Уникнення = Мінімальне Явно присутнє Виражене Екстремально виражене</p> <p>Як часто це траплялося з Вами протягом минулого тижня? # Разів _____</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота/інтенсивність уникнення          Помірне = щонайменше 1 раз на тиждень/уникнення явно присутнє          Важке = щонайменше 2 рази на тиждень/виражене уникнення</p>	<p>0 Відсутнє          1 Помірне/підпорогове          2 Середнє/порогове          3 Важке/помітно підвищене          4 Екстремально виражене/втрата працездатності</p>
---	--

7. (C2) Уникнення або спроби уникнути зовнішніх нагадувань (людей, місць, бесід, заходів, об'єктів, ситуацій), які викликають тривожні спогади, думки, почуття або тісно пов'язані з травмуючою подією (подіями).

<p>Минулого тижня чи намагалися Ви <b>уникнути речей</b>, які <b>нагадують</b> Вам про (ПОДІЮ), наприклад певних людей, місць або ситуацій?          Яких саме речей Ви уникаєте?          Скільки зусиль Ви робите, щоб уникнути цих нагадувань? (Чи необхідно Вам зробити план або змінити Ваші дії для того, щоб уникнути їх?)          [Якщо не ясно:] (Наскільки значною проблемою це для Вас є? Що б змінилося, якби Вам не потрібно було уникати цих нагадувань?)</p> <p><b>Обведіть:</b>          Уникнення = Мінімальне Явно присутнє Виражене Екстремально виражене</p> <p>Як часто це траплялося з Вами протягом минулого тижня? # Разів _____</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність уникнення          Помірне = щонайменше 1 раз на тиждень / уникнення явно присутнє          Важке = щонайменше 2 рази на тиждень / виражене уникнення</p>	<p>0 Відсутнє          1 Помірне/підпорогове          2 Середнє/порогове          3 Важке/помітно підвищене          4 Екстремально виражене/втрата працездатності</p>
---	--

**Критерій D: Негативні зміни в пізнавальних процесах і настрої, пов'язані з травмуючою подією (подіями), які почалися або погіршилися після травматичної події (подій), про що свідчать два (або більше) з наступних симптомів:**

8. (D1) Нездатність згадати важливий аспект травматичної події (подій) (зазвичай через дисоціативну амнезію, не пов'язана з іншими факторами, такими як травми голови, вплив алкоголю або наркотиків).

<p>Минулого тижня чи виникали у Вас <b>труднощі у згадуванні</b> деяких важливих аспектів (ПОДІІ)? (Чи відчуваєте Ви, що у Вашій пам'яті є прогалини щодо [ПОДІІ]?)          Які саме аспекти Вам було важко згадати?          Чи вважаєте Ви, що повинні бути в змозі згадати ці речі?          [Якщо не ясно:] (Чому Ви вважаєте, що не в змозі згадати? Чи були у Вас травми голови під час [ПОДІІ]? Чи втрачали Ви свідомість? Чи були Ви в стані сп'яніння від алкоголю чи наркотиків)          [Оцінити 0 = Відсутня, якщо через травму голови, втрату свідомості або наркотичну інтоксикацію]          [Якщо досі не ясно:] (Можливо, це просто нормальне забування? Чи не вважаєте Ви, що ці спогади можуть бути заблокованими через те, що згадувати було б занадто болісно?)          [Оцінити 0 = Відсутня, якщо обумовлена нормальним забуванням]</p> <p><b>Обведіть:</b>          Важкість згадати = Мінімальна Явно присутня Виражена Екстремально виражена</p> <p>Минулого тижня як багато важливих аспектів (ПОДІІ) Вам було важко згадати? (Які аспекти Ви все ще пам'ятаєте?) # Важливих аспектів _____          Чи зможете Ви згадати ці аспекти, якщо спробуєте?</p> <p>Ключові оціночні сфери = сума аспектів події, які неможливо згадати / інтенсивність нездатності згадати          Помірна = щонайменше один важливий аспект / труднощі із запам'ятовуванням явно присутні, деякі аспекти можливо згадати із зусиллям          Важка = декілька важливих аспектів / виявляються труднощі згадати, навіть із зусиллям</p>	<p>0 Відсутня          1 Помірна/підпорогова          2 Середня/порогова          3 Важка/помітно підвищена          4 Екстремально виражена/втрата працездатності</p>
--	--

9. (D2) Стійкі та перебільшені негативні переконання або очікування щодо себе, інших чи світу взагалі (наприклад, «Я поганий», «Нікому не можна довіряти», «Світ небезпечний», «Моя нервова система повністю зруйнована»).

<p>Минулого тижня чи відмічали Ви у себе <b>стійкі негативні переконання</b> про себе, інших людей чи світ?                  Чи можете Ви навести декілька прикладів? (Як щодо таких переконань, як «Я поганий», «Зі мною щось не так», «Нікому не можна довіряти», «Світ небезпечний»?)                  Наскільки сильними є ці переконання? (Наскільки Ви впевнені в тому, що ці переконання є правдивими? Чи можете Ви побачити інші способи думати про це?)</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Переконання = Мінімальні Явно присутні Виражені Екстремально виражені</p> <p>Скільки часу минулого тижня Ви відчували себе подібним чином у відсотковому співвідношенні? % часу _____                  Ці переконання з'явилися або погіршилися після (ПОДІЇ)? Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЄЮ]? Яким чином?</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність переконань                  Помірні = займають частину часу (20–30 %) / перебільшені негативні переконання явно присутні, деякі труднощі в орієнтації на більш реалістичні переконання                  Важкі = займають багато часу (50–60 %) / виражені перебільшені негативні переконання, значні труднощі в орієнтації на більш реалістичні переконання</p>	<p>0 Відсутні                  1 Помірні/підпорогові                  2 Середні/порогові                  3 Важкі/помітно підвищені                  4 Екстремально виражені/втрата працездатності</p>
--	--

10. (D3) Постійні, спотворені когніції про причини або наслідки травматичної події (подій), що змушують індивіда звинувачувати себе чи інших осіб.

<p>Минулого тижня чи <b>звинувачували Ви себе</b> у (ПОДІЇ) або тому, що сталося в результаті неї? Розкажіть про це докладніше. (Яким чином Ви бачите себе, як винуватця (ПОДІЇ)? Через те, що Ви щось зробили? Або через те, що Ви думали, що потрібно було щось зробити, та не зробили?)                  Як щодо <b>звинувачення інших</b> у (ПОДІЇ) або тому, що сталося в результаті неї? Розкажіть про це докладніше. (Яким чином Ви бачите (ІНШИХ), як винуватців (ПОДІЇ)? Через те, що вони щось зробили? Або через те, що Ви думали, що їм потрібно було щось зробити, але вони не зробили?)                  Наскільки сильно Ви звинувачуєте (СЕБЕ АБО ІНШИХ)?                  Наскільки Ви впевнені в тому, що (ВИ АБО ІНШІ) винні у тому, що трапилося? (Чи інші люди з Вами згодні? Чи бачите Ви для себе інші шляхи, як можна це розглядати?)                  [Оцінити 0 = відсутні, якщо звинувачує злочинця, тобто когось, хто дійсно спричинив виникнення події або шкоду]</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Переконання = Мінімальні Явно присутні Виражені Екстремально виражені</p> <p>Скільки часу минулого тижня Ви відчували себе подібним чином? % часу _____</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність почуття провини                  Помірне = займає частину часу (20–30 %) / викривлене почуття провини явно присутнє, деякі труднощі в орієнтації на більш реалістичні переконання                  Важке = займає багато часу (50–60 %) / виражене викривлене почуття провини, значні труднощі в орієнтації на більш реалістичні переконання</p>	<p>0 Відсутні                  1 Помірні/підпорогові                  2 Середні/порогові                  3 Важкі/помітно підвищені                  4 Екстремально виражені/втрата працездатності</p>
--	--

11. (D4) Стійкий негативний емоційний стан (страх, жах, гнів, провина або сором).

<p>Минулого тижня чи були у Вас якісь <b>стійкі негативні почуття</b>, такі як страх, жах, гнів, почуття провини або сорому?                  Чи можете Ви навести декілька прикладів? (Які негативні почуття Ви відчуваєте?)                  Наскільки сильними є ці негативні почуття? Як добре Ви в змозі керувати ними?                  [Якщо не ясно:] (Наскільки значною проблемою це для Вас є? Яким чином?)</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Негативні емоції = Мінімальні Явно присутні Виражені Екстремально виражені</p> <p>Скільки часу минулого тижня Ви відчували себе подібним чином у відсотковому співвідношенні? % часу _____                  Ці негативні почуття з'явилися або погіршилися після (ПОДІЇ)? Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЄЮ]? Яким чином?</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність негативних емоцій                  Помірні = займають частину часу (20–30 %) / негативні емоції явно присутні, деякі труднощі в управлінні ними                  Важкі = займають багато часу (50–60 %) / виражені негативні емоції, значні труднощі в управлінні ними</p>	<p>0 Відсутні                  1 Помірні/підпорогові                  2 Середні/порогові                  3 Важкі/помітно підвищені                  4 Екстремально виражені/втрата працездатності</p>
---	--



## 12. (D5) Помітне зниження інтересу або участі в значимій активності.

<p>Минулого тижня чи були Ви <b>менш зацікавлені в діяльності</b>, від якої раніше отримували задоволення?          Стосовно яких саме речей Ви втратили інтерес або не робили їх настільки, наскільки Ви звикли? (Ще щось?)          Чому так? [Оцінити 0 = відсутня, якщо зменшилася участь через відсутність можливостей, інвалідність або зміну в бажаній діяльності]          Наскільки сильною є втрата Вашого інтересу? (Ви б все ще отримували задоволення від [ДІЯЛЬНОСТІ], якби її почали?)</p> <p><b>Обведіть:</b>          Втрата інтересу = Мінімальна Явно присутня Виражена Екстремально виражена</p> <p>В цілому минулого тижня у якій кількості Ваших звичайних занять Ви були менше зацікавлені у відсотковому співвідношенні? % занять _____          Які речі Ви все ще любите робити?          Ця втрата інтересу з'явилася або погіршилася після (ПОДІЇ)? Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЄЮ]? Яким чином?</p> <p><b>Обведіть:</b>          Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність втрати інтересу          Помірна = деякі види діяльності (20–30 %) / втрата інтересу явно присутня, але все ще можливе деяке здійснення діяльності          Важка = багато заходів (50–60 %) / виражена втрата інтересу, мало інтересу або участі в діяльності</p>	<p>0 Відсутнє          1 Помірне/підпорогове          2 Середнє/порогове          3 Важке/помітно підвищене          4 Екстремально виражене/втрата працездатності</p>
--	--

## 13. (D6) Почуття відірваності або відчуженості від інших.

<p>Минулого тижня чи відчували Ви себе <b>віддаленим</b> або <b>відірваним</b> від інших людей?          Розкажіть докладніше про це.          Наскільки сильними є Ваші почуття віддаленості або відірваності від інших? (Хто Вам ближче за всіх? З якою кількістю людей Ви відчуваєте себе комфортно, коли розмовляєте про особисті речі?)</p> <p><b>Обведіть:</b>          Відірваність або відчуження = Мінімальне Явно присутнє Виражене Екстремально виражене</p> <p>Скільки часу минулого тижня Ви відчували себе подібним чином у відсотковому співвідношенні? % часу _____          Це почуття віддаленості або відірваності почалося або погіршилося після (ПОДІЇ)? Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЄЮ]? Яким чином?</p> <p><b>Обведіть:</b>          Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність відірваності або відчуження          Помірне = займає частину часу (20–30 %) / почуття відірваності явно присутнє, але все ще відчуває міжособистісний зв'язок          Важке = займає багато часу (50–60 %) / виражене почуття відірваності, може відчувати себе близьким із однією-двома особами, деякі труднощі в орієнтації на більш реалістичні переконання</p>	<p>0 Відсутнє          1 Помірне/підпорогове          2 Середнє/порогове          3 Важке/помітно підвищене          4 Екстремально виражене/втрата працездатності</p>
--	--

## 14. (D7) Стіяка нездатність відчувати позитивні емоції (наприклад, нездатність відчувати щастя, задоволення або любовні почуття).

<p>Минулого тижня чи були випадки, коли у Вас виникали <b>труднощі у тому, щоб відчувати позитивні почуття</b>, такі як любов чи щастя?          Розкажіть докладніше про це. (Які саме почуття важко відчувати?)          Наскільки важко Вам відчувати позитивні почуття?          (Чи Ви в змозі відчувати позитивні почуття?)</p> <p><b>Обведіть:</b>          Зменшення позитивних емоцій = Мінімальне Явно присутнє Виражене Екстремально виражене</p> <p>Скільки часу минулого тижня Ви відчували себе подібним чином у відсотковому співвідношенні? % часу _____          Ця проблема щодо відчуття позитивних емоцій почалася або погіршилася після (ПОДІЇ)? Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЄЮ]? Яким чином?</p> <p><b>Обведіть:</b>          Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність зменшення позитивних емоцій          Помірне = займає частину часу (20–30 %) / зниження позитивного емоційного досвіду явно присутнє, але як і раніше в змозі відчувати позитивні емоції          Важке = займає багато часу (50–60 %) / виражене зниження позитивного емоційного досвіду</p>	<p>0 Відсутнє          1 Помірне/підпорогове          2 Середнє/порогове          3 Важке/помітно підвищене          4 Екстремально виражене/втрата працездатності</p>
---	--

**Критерій Е: Зазначені зміни в збудженні та реактивності, пов'язані з травмуючою подією (подіями), які почалися або погіршилися після травматичної події (подій), про що свідчать два (або більше) з наступних симптомів:**

15. (Е1) Дратівливість і спалахи гніву (з невеликою або без провокації), які зазвичай виражаються у вербальній або фізичній агресії по відношенню до людей або об'єктів.

<p>Минулого тижня чи були випадки, коли Ви відчували себе особливо <b>дратівливим</b> або <b>гнівливим</b> та демонстрували це у своїй поведінці?                  Чи можете Ви навести декілька прикладів? (Як Ви демонстрували гнів? Чи піднімали Ви голос або кричали? Кидали або вдарили речі? Штовхали або вдарили інших людей?)</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Агресія = Мінімальна Явно присутня Виражена Екстремально виражена</p> <p>Як часто на минулому тижні? # Разів _____                  Ця поведінка почалася або погіршилася після (ПОДІІ)? Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЄЮ]? Яким чином?</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота/інтенсивність агресивної поведінки                  Помірна = щонайменше 1 раз на тиждень/агресія явно присутня, насамперед вербальна                  Важка = щонайменше 2 рази на тиждень/виражена агресія, принаймні деяка фізична агресія</p>	<p>0 Відсутня                  1 Помірна/підпорогова                  2 Середня/порогова                  3 Важка/помітно підвищена                  4 Екстремально виражена/втрата працездатності</p>
---	--

16. (Е2) Відчайдушна або аутодеструктивна поведінка.

<p>Минулого тижня чи були випадки, коли Ви більше <b>ризикували</b> або робили <b>речі</b>, які можуть Вам <b>зашкодити</b>?                  Чи можете Ви навести декілька прикладів?                  Як багато Ви ризикуєте? (Наскільки небезпечна ця поведінка? Чи завдало це Вам шкоди або травмувало якимось чином?)</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Ризик = Мінімальний Явно присутній Виражений Екстремально виражений</p> <p>Як часто Ви ризикували протягом минулого тижня? # Разів _____                  Ця поведінка почалася або погіршилася після (ПОДІІ)? Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЄЮ]? Яким чином?</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота/рівень ризику                  Помірний = щонайменше 1 раз на тиждень/ризик явно присутній, можливо, було заподіяно шкоду                  Важкий = щонайменше 2 рази на тиждень/виражений ризик, була заподіяна шкода або була висока ймовірність шкоди</p>	<p>0 Відсутня                  1 Помірна/підпорогова                  2 Середня/порогова                  3 Важка/помітно підвищена                  4 Екстремально виражена/втрата працездатності</p>
---	--

17. (Е3) Наднастороженість.

<p>Минулого тижня чи не були Ви особливо <b>пильні</b> або <b>насторожені</b>, навіть коли не було конкретної загрози чи небезпеки? (Чи відчували Ви, що повинні бути наготові?)                  Чи можете Ви навести декілька прикладів? (Що саме Ви робите, коли Ви пильні або насторожені?)                  [Якщо не ясно:] (Що змушує Вас реагувати подібним чином? Чи вважаєте Ви, що перебуваєте в небезпеці або під загрозою? Більше, ніж більшість людей в тій самій ситуації?)</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Наднастороженість = Мінімальна Явно присутня Виражена Екстремально виражена</p> <p>Скільки часу минулого тижня Ви відчували себе подібним чином, у відсотковому співвідношенні? % часу _____                  Ці проблеми почалися або погіршилися після (ПОДІІ)? Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЄЮ]? Яким чином?</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність наднастороженості                  Помірна = займає частину часу (20–30 %) / наднастороженість явно присутня, наприклад, в громадських місцях, відмічаються пильність, підвищене усвідомлення загрози                  Важка = займає багато часу (50–60 %) / виражена наднастороженість, наприклад сканування оточуючого середовища на предмет небезпеки, ритуали безпеки, перебільшене побоювання за безпеку себе/сім'ї/дому</p>	<p>0 Відсутня                  1 Помірна/підпорогова                  2 Середня/порогова                  3 Важка/помітно підвищена                  4 Екстремально виражена/втрата працездатності</p>
---	--

## 18. (E4) Гіпертрофована реакція переляку.

<p>Минулого тижня чи мали Ви будь-які <b>сильні реакції переляку</b>? Які саме речі Вас лякали? Наскільки сильними були ці реакції переляку? (Наскільки сильними вони були порівняно з тим, як звичайно реагує більшість людей? Чи зробили Ви що-небудь таке, що б помітили інші люди?) Наскільки довго триває Ваше відновлення?</p> <p><b>Обведіть:</b> Реакція переляку = Мінімальна Явно присутня Виражена Екстремально виражена</p> <p>Як часто це траплялось з Вами протягом минулого тижня? # Разів _____ Ці реакції переляку почалися або погіршилися після (ПОДІІ)? Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЄЮ]? Яким чином?</p> <p><b>Обведіть:</b> Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність реакції переляку Помірна = щонайменше 1 раз на тиждень / реакція переляку явно присутня, деякі труднощі відновлення Важка = щонайменше 2 рази на тиждень/ виражена реакція переляку, стійке збудження, значні труднощі відновлення</p>	<p>0 Відсутня 1 Помірна/підпорогова 2 Середня/порогова 3 Важка/помітно підвищена 4 Екстремально виражена/втрата працездатності</p>
---	--

## 19. (E5) Проблеми з концентрацією.

<p>Минулого тижня чи мали Ви будь-які <b>проблеми з концентрацією</b>? Чи можете Ви навести декілька прикладів? Чи в змозі Ви сконцентруватися, якщо будете намагатися? [Якщо не ясно:] (В цілому наскільки це значна проблема для Вас? Що б змінилось, якби у Вас не було проблем з концентрацією?)</p> <p><b>Обведіть:</b> Проблеми з концентрацією = Мінімальні Явно присутні Виражені Екстремально виражені</p> <p>Скільки часу минулого тижня у Вас були проблеми з концентрацією у відсотковому співвідношенні? % часу _____ Ці проблеми з концентрацією почалися або погіршилися після (ПОДІІ)? Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЄЮ]? Яким чином?</p> <p><b>Обведіть:</b> Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність проблем з концентрацією Помірна = займає частину часу (20–30 %) / проблеми з концентрацією явно присутні, відзначаються деякі труднощі, але зберігається можливість зосередитися при зусиллі Важка = займає багато часу (50–60 %) / виражена проблема концентрації, значні труднощі зосередитися навіть при зусиллі</p>	<p>0 Відсутні 1 Помірні/підпорогові 2 Середні/порогові 3 Важкі/помітно підвищені 4 Екстремально виражені/втрата працездатності</p>
---	--

## 20. (E6) Порушення сну (наприклад, труднощі засинання або сну чи неспокійний сон).

<p>Минулого тижня чи мали Ви будь-які проблеми із <b>засинанням</b> чи <b>перебуванням у сні</b>? Які саме проблеми? (Скільки часу у Вас уходить на те, щоб заснути? Як часто Ви прокидаєтесь вночі? Ви прокидаєтесь раніше, ніж Ви хотіли б?) Скільки всього годин Ви спите щоночі? Скільки годин Ви думаєте, що повинні спати?</p> <p><b>Обведіть:</b> Проблеми зі сном = Мінімальні Явно присутні Виражені Екстремально виражені</p> <p>Як часто за останній тиждень у Вас були ці проблеми зі сном? # Разів _____ Ці проблеми зі сном почалися або погіршилися після (ПОДІІ)? (Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЄЮ]? Яким чином?)</p> <p><b>Обведіть:</b> Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність проблем зі сном Помірні = щонайменше 1 раз на тиждень / порушення сну явно присутні, явно утруднене засинання, 30–90 хвилин втрата сну Важкі = щонайменше 2 рази на тиждень / виявляються порушення сну, значно більше утруднене засинання та труднощі перебування у сні, від 90 хв до 3 год втрата сну</p>	<p>0 Відсутні 1 Помірні/підпорогові 2 Середні/порогові 3 Важкі/помітно підвищені 4 Екстремально виражені/втрата працездатності</p>
--	--



**Критерій F: Тривалість порушення (критерії B, C, D та E) більше ніж 1 місяць.**

**ПРИМІТКА: Деталі 21 і 22 не застосовуються для даної версії (Минулий тиждень). Вони перераховані тут без підказок для того, щоб зберегти нумерацію для версії Минулий місяць. Початок і тривалість симптомів повинні бути оцінені.**

- 21. Виникнення симптомів.
- 22. Тривалість симптомів.

**Критерій G: Порушення спричиняє клінічно значущий дистрес або погіршення в соціальній, професійній або іншій важливій сфері функціонування.**

- 23. Суб'єктивний дистрес.

<p>В цілому минулого тижня наскільки Вас турбували ці (симптоми ПТСР), про які Ви розказали? [Розгляньте дистрес, висвітлений у попередніх пунктах]</p>	<p>0 Немає                      1 Помірний, мінімальний дистрес                      2 Середній, дистрес явно присутній, але все ще керований                      3 Серйозний, значний дистрес                      4 Екстремально виражений дистрес, що призводить до непрацездатності</p>
---	--

24. Порушення в соціальному функціонуванні.

<p>Минулого тижня це (симптоми ПТСР) вплинуло на Ваші стосунки з іншими людьми? Яким чином? [Розгляньте порушення в соціальному функціонуванні, висвітлені у попередніх пунктах]</p>	<p>0 Немає несприятливого впливу                      1 Помірний вплив, мінімальне порушення у соціальному функціонуванні                      2 Середній вплив, певне погіршення, але багато аспектів соціального функціонування залишаються недоторканими                      3 Сильний вплив, відмічені порушення, деякі аспекти соціального функціонування ще не порушені                      4 Екстремальний вплив, незначне або немає соціального функціонування</p>
--	--

25. Порушення у професійній або іншій важливій сфері функціонування.

<p>[Якщо не ясно:] Ви зараз працюєте?                      [Якщо так:] Минулого тижня це (симптоми ПТСР) вплинуло на Вашу роботу чи Вашу працездатність? Яким чином?                      [Якщо ні:] Чому? (Чи відчуваєте Ви, що ці Ваші [симптоми ПТСР] причетні до того, що Ви зараз не працюєте? Яким чином?)                      [Якщо не в змозі працювати через симптоми ПТСР, оцініть у 3 бали = серйозне порушення. Якщо безробіття не пов'язане з симптомами ПТСР, базуйтеся в оцінюванні на інших важливих сферах функціонування]                      Чи вплинули ці (симптоми ПТСР) на будь-яку іншу важливу частину Вашого життя? [Запропонуйте приклади, такі як виховання дітей, робота по дому, шкільна, волонтерська робота тощо] Яким чином?</p>	<p>0 Немає несприятливого впливу                      1 Помірний вплив, мінімальне порушення у професійній діяльності/інших важливих сферах функціонування                      2 Середній вплив, певне погіршення, але багато аспектів професійної діяльності/інших важливих сфер функціонування ще не порушені                      3 Сильний вплив, відмічені порушення, деякі аспекти професійної діяльності/інших важливих сфер функціонування ще не порушені                      4 Екстремальний вплив, незначна або немає професійної діяльності/інших важливих сфер функціонування</p>
---	---

**Загальні рейтинги**

26. Загальна валідність

<p>Оцініть загальну валідність відповідей. Розгляньте фактори, такі як комплаєнс до інтерв'ю, психічний статус (наприклад, проблеми з концентрацією, розумінням, наявність дисоціації) та докази наявності зусиль з мінімізації або перебільшення симптомів</p>	<p>0 Відмінно, немає підстав підозрювати невалідні відповіді                      1 Добре, присутні фактори, що можуть негативно вплинути на валідність                      2 Досить добре, присутні фактори, що безумовно зменшують валідність                      3 Погано, істотно знижується валідність                      4 Невалідні відповіді, важкі порушення психічного стану або можливо обстежуваний навмисно «прикидається поганим» або «прикидається хорошим»</p>
---	--

## 27. Загальна тяжкість

Оцініть загальну тяжкість симптомів ПТСР. Розгляньте ступінь суб'єктивного дистресу, ступінь функціональних порушень, поведінку, яка спостерігалась під час інтерв'ю	0 Немає клінічно значущих симптомів дистресу та функціональних порушень 1 Помірна, мінімальний дистрес або функціональні порушення 2 Середня, наявний дистрес або функціональні порушення, але функції виконуються із зусиллям 3 Серйозна, значний дистрес або функціональні порушення, обмежене функціонування, навіть із зусиллям 4 Екстремально виражена, виражений дистрес або порушення відзначені у двох або більше значущих областях функціонування
--	--

## 28. Загальне покращення

Оцінити загальне поліпшення з моменту попереднього оцінювання. Визначте ступінь зміни та як, на Вашу думку, це пов'язано з лікуванням	0 Безсимптомне 1 Значне покращення 2 Помірне покращення 3 Незначне покращення 4 Немає покращення 5 Недостатньо інформації
---	--

29. (1) Деперсоналізація: постійне або періодичне переживання почуття відчуження від власних психічних процесів або тіла, ніби спостереження їх зі сторони (наприклад, відчуття, ніби знаходишся у сні; відчуття нереальності себе або свого тіла, сповільненості часу).

<p>Минулого тижня чи були випадки, коли Ви відчували себе, ніби Ви були <b>відокремлені від самого себе</b>, ніби Ви дивилися на себе, свої думки і почуття, начебто Ви були іншою людиною?  [Якщо ні:] (Чи виникало у Вас відчуття, ніби Ви були уві сні, навіть тоді, коли не спали? Відчуття, ніби щось щодо Вас не було реальним? Відчуття, ніби час сповільнився?)  Розкажіть докладніше про це.  Наскільки сильне це відчуття? (Чи втрачаєте Ви відчуття того, де Ви насправді знаходитесь, та того, що насправді відбувається?)  Що Ви робите, коли це відбувається? (Інші люди помічають Вашу поведінку? Що вони говорять?)  Як довго це триває?</p> <p><b>Обведіть:</b>  Дисоціація = Мінімальна Явно присутня Виражена Екстремально виражена</p> <p>[Якщо не ясно:] (Чи було це через вплив алкоголю або наркотиків?  Як щодо стану здоров'я, наприклад наявності судом?)  [Оцінити 0 = відсутня, якщо обумовлена впливом речовини або станом здоров'я]</p> <p>Як часто це відбувалося минулого тижня? # Разів _____  Це відчуття почало виникати або погіршилося після (ПОДІЯ)? (Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЯ]? Яким чином?)</p> <p><b>Обведіть:</b>  Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність дисоціації  Помірна = щонайменше 1 раз на тиждень / дисоціація явно присутня, але минула, зберігається деяка реалістичність навколишнього середовища  Важка = щонайменше 2 рази на тиждень / виражена дисоціація, значне відчуття нереальності</p>	0 Відсутня 1 Помірна/підпорогова 2 Середня/порогова 3 Важка/помітно підвищена 4 Екстремально виражена/втрата працездатності
--	---

30. (2) Дерезалізація: постійні або періодичні переживання нереальності оточення (наприклад, світ навколо особистості переживається як нереальний, казковий, віддалений чи викривлений).

<p>Минулого тижня чи були випадки, коли <b>те, що відбувається</b> навколо Вас, здавалося <b>нереальним</b> або дуже дивним і незнайомим?                  [Якщо ні:] (Чи не здаються речі, які відбуваються навколо Вас, схожими на сон або сцену з фільму? Чи не здаються вони віддаленими чи викривленими?)                  Розкажіть докладніше про це.                  Наскільки сильне це відчуття? (Чи втрачаєте Ви відчуття того, де Ви насправді знаходитесь та що насправді відбувається?)                  Що Ви робите, коли це відбувається? (Інші люди помічають Вашу поведінку? Що вони говорять?)                  Як довго це триває?</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Дисоціація = Мінімальна Явно присутня Виражена Екстремально виражена</p> <p>[Якщо не ясно:] (Чи було це через вплив алкоголю або наркотиків? Як щодо стану здоров'я, наприклад, наявності судом?) [Оцінити 0 = відсутня, якщо обумовлена впливом речовини або станом здоров'я]                  Як часто це відбувалося минулого тижня? # Разів _____                  Це почуття почало виникати або погіршилося після (ПОДІЯ)? (Як Ви вважаєте, це пов'язано з [ПОДІЯ]? Яким чином?)</p> <p><b>Обведіть:</b>                  Пов'язаність з травмою = Точно Можливо Навряд</p> <p>Ключові оціночні сфери = частота / інтенсивність дисоціації                  Помірна = щонайменше 1 раз на тиждень / дисоціація явно присутня, але минула, зберігається деяка реалістичність навколишнього середовища                  Важка = щонайменше 2 рази на тиждень / виражена дисоціація, значне відчуття нереальності</p>	<p>0 Відсутня                  1 Помірна/підпорогова                  2 Середня/порогова                  3 Важка/помітно підвищена                  4 Екстремально виражена/втрата працездатності</p>
--	--

### ЛИСТ РЕЗЮМЕ CAPS-5

Отримані під час обстеження пацієнта дані заносяться у Лист резюме, який також дозволяє провести стандартизоване оцінювання отриманих результатів.

Ім'я: \_\_\_\_\_ ID #: \_\_\_\_\_ Інтерв'юер: \_\_\_\_\_  
 Дослідження: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_

A. Безпосередній вплив або загроза смерті, травмування або сексуального насильства		
Чи зустрічався критерій A?	0 = HI 1 = TAK	
B. Симптоми «вторгнення» (необхідний 1 для постановки діагнозу)	Минулий тиждень	
	Sev	Sx (Sev > 2)?
(1) B1 — Інтрузивні спогади		0 = HI 1 = TAK
(2) B2 — Кошмарні сновидіння		0 = HI 1 = TAK
(3) B3 — Дисоціативні реакції		0 = HI 1 = TAK
(4) B4 — Психологічний дистрес		0 = HI 1 = TAK
(5) B5 — Фізіологічні реакції		0 = HI 1 = TAK
B Проміжні підсумки	B Sev =	#B Sx =



C. Симптоми уникнення (необхідний 1 для постановки діагнозу)	Минулий тиждень	
	Sev	Sx (Sev > 2)?
(6) C1 — Уникнення спогадів, думок, почуттів		0 = HI 1 = TAK
(7) C2 — Уникнення зовнішніх нагадувань		0 = HI 1 = TAK
C Проміжні підсумки	C Sev =	# C Sx =
D. Когнітивні та емоційні симптоми (необхідно 2 для постановки діагнозу)	Минулий тиждень	
(8) D1 — Нездатність згадати важливий аспект події		0 = HI 1 = TAK
(9) D2 — Перебільшені негативні переконання або очікування		0 = HI 1 = TAK
(10) D3 — Когнітивне викривлення щодо провини		0 = HI 1 = TAK
(11) D4 — Стійкий негативний емоційний стан		0 = HI 1 = TAK
(12) D5 — Зниження інтересу або участі в діяльності		0 = HI 1 = TAK
(13) D6 — Відокремлення або відчуження від інших		0 = HI 1 = TAK
(14) D7 — Стійка нездатність відчувати позитивні емоції		0 = HI 1 = TAK
D Проміжні підсумки	D Sev =	# D Sx =
E. Симптоми порушення і гіперактивації (необхідно 2 для постановки діагнозу)	Минулий тиждень	
	Sev	Sx (Sev > 2)?
(15) E1 — Дратівливість і спалахи гніву		0 = HI 1 = TAK
(16) E2 — Відчайдушна або саморуйнівна поведінка		0 = HI 1 = TAK
(17) E3 — Наднастороженість		0 = HI 1 = TAK
(18) E4 — Гіпертрофована реакція переляку		0 = HI 1 = TAK
(19) E5 — Проблеми з концентрацією		0 = HI 1 = TAK
(20) E6 — Порушення сну		0 = HI 1 = TAK
E Проміжні підсумки	E Sev =	# E Sx =
ПТСР Підсумок	Минулий тиждень	
	Сума Sev	Сума # Sx
Сума проміжних висновків (B + C + D + E)		
F. Тривалість порушення	Нинішнього	
(22)	НЕ ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ	
G. Дистрес або погіршення (необхідний 1 для постановки діагнозу)	Минулий тиждень	
	Sev	Sx (Sev > 2)?
(23) Суб'єктивний дистрес		0 = HI 1 = TAK
(24) Порушення в соціальному функціонуванні		0 = HI 1 = TAK

(25) Порушення у професійній діяльності		0 = HI 1 = TAK
G Проміжні підсумки	G Sev =	# G Sx =
Загальний рейтинг минулого тижня	Минулий тиждень	
(26) Загальна валідність		
(27) Загальна тяжкість		
(28) Загальне поліпшення		
Дисоціативні симптоми (необхідний 1 для підтипу)	Минулий тиждень	
	Sev	Sx (Sev > 2)?
(29) 1 — Деперсоналізація		0 = HI 1 = TAK
(30) 2 — Дерееалізація		0 = HI 1 = TAK
Дисоціативні симптоми Проміжні підсумки	Diss Sev =	# Diss Sx =

**Додаток 4**  
до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги  
«Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад.  
Порушення адаптації» (підпункт 1 пункту 3 Розділу III)

**Скринінг на наявність травми у дітей та підлітків (CATS)  
Форма для опікунів (вік 3–6 років)**

Стресові або страшні події трапляються з багатьма дітьми. Нижче наведено список стресових і страшних подій, які іноді трапляються. Позначте ТАК, якщо це сталося з дитиною, наскільки Вам відомо. Позначте НІ, якщо це не сталося з дитиною.

1. Серйозне стихійне лихо, як повінь, торнадо, ураган, землетрус або пожежа.	Так	Ні
2. Серйозна аварія або травма, як аварія на автомобілі/велосипеді, укус собаки або спортивна травма.	Так	Ні
3. Дитину залякували, били або сильно поранили в сім'ї.	Так	Ні
4. Дитину залякували, били або сильно поранили в школі або громаді.	Так	Ні
5. Дитина зазнала нападу, була поранена ножом або в неї стріляли, була пограбована із загрозою використання зброї.	Так	Ні
6. Бачив/ла, як члену сім'ї погрожували, били або сильно поранили.	Так	Ні
7. Бачив/ла, як комусь в школі або громаді погрожували, били або сильно поранили.	Так	Ні
8. Хтось вчинив над дитиною сексуальні дії або змушував її робити сексуальні дії, коли він/вона не могли сказати «ні» або коли дитину примушували чи на неї тиснули.	Так	Ні
9. В інтернеті або в соціальних мережах хтось просив або тиснув на дитину, щоб вона зробила якісь сексуальні дії. Наприклад, зробила та надіслала відверті фотографії.	Так	Ні
10. Хтось особисто вчиняв булінг над дитиною. Говорив жорстокі речі, які налякали її.	Так	Ні
11. Хтось вчиняв булінг на дитиною онлайн. Говорив жорстокі речі, які налякали її.	Так	Ні
12. Хтось з близьких дитини загинув раптово або насильницькою смертю.	Так	Ні
13. Стресові або страшні медичні процедури.	Так	Ні
14. Були поблизу військових дій.	Так	Ні
15. Інша стресова чи страшна подія.	Так	Ні

Опишіть \_\_\_\_\_

Дайте відповідь на наступні запитання про всі страшні чи стресові події, які сталися з дитиною  
Позначте 0, 1, 2 або 3, що описує, як часто наступні прояви турбували Вашу дитину протягом останніх двох тижнів:

0 Ніколи / 1 Час від часу / 2 Половину часу / 3 Майже завжди

1. Думки або образи про стресову подію, які засмучували. Або відтворення стресової події під час гри.	0	1	2	3
2. Погані сни, пов'язані зі стресовою подією.	0	1	2	3
3. Діяв, грав або відчував, ніби зараз відбувається стресова подія.	0	1	2	3
4. Відчував сильне емоційне засмучення, коли нагадували про стресову подію.	0	1	2	3
5. Сильні фізичні реакції при нагадуванні про стресову подію (пітливість, прискорене серцебиття).	0	1	2	3
6. Намагається не згадувати, не говорити або не мати почуттів про стресову подію.	0	1	2	3
7. Уникає діяльності, людей, місць або речей, які нагадують про стресову подію.	0	1	2	3
8. Посилення негативних емоційних станів (страх, гнів, провина, сором, розгубленість).	0	1	2	3
9. Втратив/ла інтерес до занять, які цікавили до стресової події. У тому числі не так багато грається.	0	1	2	3
10. Виглядає соціально відгородженим/ою.	0	1	2	3
11. Зменшення прояву позитивних почуттів (щастя, любові).	0	1	2	3
12. Дратівливий/а. Або демонструє спалахи гніву без поважної причини, направлені на інших людей або речі.	0	1	2	3
13. Виглядає надмірно пильним/ою або настороженим/ою.	0	1	2	3
14. Виглядає знервованим/ою або легко лякається.	0	1	2	3
15. Має проблеми з концентрацією.	0	1	2	3
16. Має проблеми із засинанням або сном.	0	1	2	3

CATS 3–6 років оцінка < 11	CATS 3–6 років оцінка 12–15	CATS 3–6 років оцінка 15+
Норма. Клінічно не значуща	Помірний дистрес, пов'язаний з травмою	Можливий ПТСР

Будь ласка, позначте «ТАК» або «НІ», якщо проблеми, які ви позначили, впливали:

17. Взаємовідносини з іншими	Так	Ні
18. Стосунки в сім'ї	Так	Ні
19. Хобі/розваги	Так	Ні
20. Загальне відчуття щастя	Так	Ні
21. Школа/робота	Так	Ні

## Скринінг на наявність травми у дітей та підлітків (CATS) Форма для опікунів (вік 7–17 років)

Стресові або страшні події трапляються з багатьма дітьми. Нижче наведено список стресових і страшних подій, які іноді трапляються. Позначте ТАК, якщо це сталося з дитиною, наскільки Вам відомо. Позначте НІ, якщо це не сталося з дитиною

1. Серйозне стихійне лихо, як повінь, торнадо, ураган, землетрус або пожежа.	Так	Ні
2. Серйозна аварія або травма, як аварія на автомобілі/велосипеді, укуси собаки або спортивна травма.	Так	Ні
3. Дитину залякували, били або сильно поранили в сім'ї.	Так	Ні
4. Дитину залякували, били або сильно поранили в школі або громаді.	Так	Ні



5. Дитина зазнала нападу, була поранена ножом або в неї стріляли, була пограбована із загрозою використання зброї.	Так	Ні
6. Бачив/ла, як члену сім'ї погрожували, били або сильно поранили.	Так	Ні
7. Бачив/ла, як комусь в школі або громаді погрожували, били або сильно поранили.	Так	Ні
8. Хтось вчинив над дитиною сексуальні дії або змушував її робити сексуальні дії, коли він/вона не могли сказати «ні» або коли дитину примушували чи на неї тиснули.	Так	Ні
9. В інтернеті або в соціальних мережах хтось просив або тиснув на дитину зробити якісь сексуальні дії. Наприклад, зробити та надіслати відверті фотографії.	Так	Ні
10. Хтось особисто вчиняв булінг на дитиною. Говорив жорстокі речі, які налякали її.	Так	Ні
11. Хтось вчиняв булінг над дитиною онлайн. Говорив жорстокі речі, які налякали її.	Так	Ні
12. Хтось з близьких дитини загинув раптово або насильно.	Так	Ні
13. Стресові або страшні медичні процедури.	Так	Ні
14. Були поблизу військових дій.	Так	Ні
15. Інша стресова чи страшна подія.	Так	Ні

Опишіть \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Перегорніть сторінку та дайте відповідь на наступні запитання про всі страшні чи стресові події, які сталися з дитиною**

**Позначте 0, 1, 2 або 3, що описує, як часто наступні прояви турбували Вашу дитину протягом останніх двох тижнів:**

0 Ніколи / 1 Час від часу / 2 Половину часу / 3 Майже завжди

1. Думки або образи про стресову подію, які засмучували. Або відтворення стресової події під час гри.	0	1	2	3
2. Погані сни, пов'язані зі стресовою подією.	0	1	2	3
3. Діяв, грав або відчував, ніби зараз відбувається стресова подія.	0	1	2	3
4. Відчував сильне емоційне засмучення, коли нагадували про стресову подію.	0	1	2	3
5. Сильні фізичні реакції при нагадуванні про стресову подію (пітливість, прискорене серцебиття).	0	1	2	3
6. Намагається не згадувати, не говорити або не мати почуттів про стресову подію.	0	1	2	3
7. Уникає діяльності, людей, місць або речей, які нагадують про стресову подію.	0	1	2	3
8. Не могла пригадати важливу частину стресової події.	0	1	2	3
9. Негативні зміни у тому, як вона думає про себе, інших або світ після перенесеної події.	0	1	2	3
10. Думає, що стресова подія сталася через те, що він/вона зробили щось неправильно або зробили недостатньо, щоб не допустити цього.	0	1	2	3
11. Має дуже негативний емоційний стан (страх, злість, провину, сором).	0	1	2	3
12. Втрата інтересу до занять, які приносили задоволення до стресової події. У тому числі не так багато грає.	0	1	2	3
13. Відчуває віддаленість або відстороненість від оточуючих людей.	0	1	2	3
14. Не проявляє або має знижені позитивні почуття (щастя, любові).	0	1	2	3
15. Дратівливий/а. Або демонструє спалахи гніву без поважної причини.	0	1	2	3
16. Ризиковані форми поведінки або поведінку, яка може призвести до ушкодження.	0	1	2	3
17. Виглядає надмірно пильним/ою або настороженим/ою.	0	1	2	3
18. Виглядає знервованим/ою або легко лякається.	0	1	2	3
19. Має проблеми з концентрацією.	0	1	2	3
20. Має проблеми із засинанням або сном.	0	1	2	3

CATS 7–17 років оцінка < 15	CATS 7–17 років оцінка 15–20	CATS 7–17 років оцінка 21+
Норма. Клінічно не значуща	Помірний дистрес, пов'язаний з травмою	Можливий ПТСР

Будь ласка, позначте «ТАК» або «НІ», якщо проблеми, які ви позначили, впливали:

21. Взаємовідносини з іншими	Так	Ні
22. Стосунки в сім'ї	Так	Ні
23. Хобі/розваги	Так	Ні
24. Загальне відчуття щастя	Так	Ні
25. Школа/робота	Так	Ні

UA-CNSP-EIM-082024-103 ■

УДК 616.321-008.17

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.5.2024.1094>Циганій А.В.<sup>1,2</sup>, Фломін Ю.В.<sup>1,3</sup>, Защипась Ю.П.<sup>1</sup>, Гуляєва М.В.<sup>1,2</sup>, Яковенко В.О.<sup>1,2</sup>,  
Кавецька В.В.<sup>4</sup>, Соловйова Г.А.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>3</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>4</sup>Медичний реабілітаційний центр «Модричі», село Модричі, Дрогобицький район,  
Львівська обл., Україна

## Останні досягнення у діагностиці та лікуванні дисфагії при неврологічних захворюваннях

**Резюме.** *Порушення ковтання поширені при багатьох неврологічних захворюваннях, передусім при мозковому інсульті, хворобі Паркінсона, боковому аміотрофічному склерозі, деменції та розсіяному склерозі. Нейрогенна дисфагія асоціюється з підвищеним ризиком смерті та серйозних ускладнень, зокрема аспіраційної пневмонії, дегідратації та мальнутриції, що вказує на важливість впровадження останніх досягнень діагностики і лікування порушень ковтання у неврологічну практику. У разі позитивного результату первинного скринінгу з метою виявлення порушень ковтання подальші діагностичні заходи включають комбінацію приліжкових досліджень та інструментальних втручань, як-от комплексне клінічне оцінювання, відеофлюороскопичне й ендоскопічне дослідження ковтання. Ці заходи дозволяють визначити тип і ступінь тяжкості дисфагії, що необхідно для вибору оптимальної терапевтичної стратегії. Лікування пацієнтів з нейрогенною дисфагією вимагає міждисциплінарних підходів за участі команди фахівців, до якої входять невропатологи, логопеди/терапевти мови та мовлення, гастроентерологи і дієтологи. Тактика лікувальних заходів має включати забезпечення належної нутритивної підтримки шляхом модифікації дієти та/або використання ентерального харчування через назогастральний зонд чи гастростому, належне лікування основного і супутніх захворювань, профілактику й лікування ускладнень та реабілітаційні втручання. Майбутні напрямки корекції порушень ковтання при неврологічних захворюваннях, ймовірно, будуть полягати у комбінації реабілітаційних заходів з фармакотерапією та неінвазивною стимуляцією/нейромодуляцією. Вчасне виявлення й ефективне лікування дисфагії є запорукою поліпшення результатів лікування та підвищення якості життя пацієнтів з неврологічними захворюваннями.*

**Ключові слова:** *ковтання; дисфагія; неврологічні захворювання; ентеральне харчування; черезшкірна ендоскопічна гастростомія; мальнутриція; ускладнення*

### Вступ

Дисфагія — це порушення функції ковтання, тобто просування їжі або рідини з ротової порожнини через глотку і стравохід до входу у шлунок [1]. Розлади ковтання, що виникають при неврологічних захворюваннях (нейрогенна дисфагія), реструються у 400–800 тис. пацієнтів на рік і асоціюються з підвищеним ризиком

смерті та серйозних ускладнень, а також зі значними економічними втратами [2]. Частота порушень ковтання у різних популяціях пацієнтів може варіювати у широких межах. Утім, є повідомлення, що нейрогенна дисфагія розвивається приблизно у 65 % пацієнтів з гострим мозковим інсультом, 50 % пацієнтів з хворобою Паркінсона і 30 % пацієнтів з розсіяним склерозом, тоді

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

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

Для кореспонденції: Фломін Юрій Володимирович, доктор медичних наук, лікар-невролог, доцент, завідувач Інсультного центру, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», вул. Зоологічна, 3в, м. Київ, 03057, Україна; e-mail: [y.flomin@oberig.ua](mailto:y.flomin@oberig.ua), [flomin.yuriy@gmail.com](mailto:flomin.yuriy@gmail.com); тел.: +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03; доцент, кафедра неврології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна

For correspondence: Yuriy Flomin, MD, DSc, PhD, Neurologist, Associate Professor, Head of Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Zoolohichna street, 3-V, Kyiv, 03057, Ukraine; e-mail: [y.flomin@oberig.ua](mailto:y.flomin@oberig.ua), [flomin.yuriy@gmail.com](mailto:flomin.yuriy@gmail.com); phone: +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03; Associate Professor, Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine

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

як поширеність дисфагії серед осіб з деменцією сягає 57 % [3]. Рання діагностика та відповідне лікування дисфагії сприяють поліпшенню результатів лікування і підвищенню якості життя пацієнта [4].

Неврологічні захворювання, що супроводжуються дисфагією, можна класифікувати за локалізацією ураження (наприклад, центральна нервова система, периферична нервова система або м'язи), етіопатогенетичними механізмами (наприклад, судинна патологія або нейродегенеративний процес) або клінічними особливостями (наприклад, деменція або паркінсонізм). Метою цього огляду є узагальнення світової наукової інформації щодо патофізіології, діагностики, лікування та реабілітації при дисфагії у пацієнтів з неврологічними захворюваннями.

## Типи дисфагії

Традиційно виокремлюють три фази ковтання [5, 6]:

1. **Оральна фаза.** Після потрапляння їжі до рота на першому етапі відбувається подрібнення відкушеної порції та змішування її зі слиною. Другий етап у безперервному процесі ковтання передбачає здатність утримувати їжу або рідину в передній частині дна рота, що стимулює рецептори навколо м'якого піднебіння, піднебінних дужок, кореня язика і піднебінних лунок. М'яке піднебіння виконує функцію природного бар'єра, який захищає від неконтрольованого потрапляння їжі чи рідини у глотку.

2. **Глоткова фаза.** Це етап рефлекторного переміщення порції їжі або рідини з ротоглотки до стравоходу. Під час цієї фази під'язично-гортанний комплекс зміщується і закриває вхід до гортані, що забезпечує дихальні шляхи від потрапляння туди вмісту ротоглотки.

3. **Стравохідна фаза.** Це завершальний етап ковтання, що полягає у перистальтичному просуванні порції їжі чи рідини вздовж стравоходу до шлунка.

Залежно від того, яка фаза ковтання переважно порушена, дисфагію прийнято поділяти на орофарингеальну та стравохідну, що впливає на вибір діагностичних тестів для початкового оцінювання [3]. Пацієнти з орофарингеальною дисфагією відчувають труднощі при спробах проковтнути їжу чи рідину, що часто супроводжується кашлем, зміною голосу чи задишкою. Водночас пацієнти зі стравохідною дисфагією описують відчуття, що їжа, яку вони проковтнули, ніби зупиняється десь у грудях. Орофарингеальна дисфагія зазвичай обумовлена аномаліями або дисфункцією м'язів, нервів або структур рота, глотки та верхнього стравохідного сфінктера (ВСС). На відміну від цього, стравохідна дисфагія обумовлена станами, що порушують ковтальну функцію стравоходу [7, 8].

Залежно від механізмів розвитку також виокремлюють такі типи дисфагії:

- нейрогенна (моторна, висока),
- органічна або механічна,
- психогенна.

Крім того, всі види дисфагії можна розділити на гострі та хронічні, а за перебігом дисфагія може бути минушою, інтермітуючою, персистуючою або прогресуючою (з наростанням тяжкості клінічних проявів).

## Причини та потенційні наслідки дисфагії

До порушень нервового контролю функції ковтання з дисфункцією ротоглотки, що отримали назву нейрогенної дисфагії, може призвести ціла низка неврологічних захворювань (табл. 1) [3]. Найпоширенішою причиною нейрогенної дисфагії є мозковий інсульт. Коли при інсульті уражена лише одна з півкуль головного мозку, порушень ковтання може не бути, оскільки ядра стовбура головного мозку продовжують отримувати імпульси з другої півкулі. Утім, навіть при інсультах в одній гемісфері мозку може страждати оральна фаза ковтання, що проявляється апраксією ковтання (розлад, при якому пацієнт ніби «забув», як їсти), тоді як контралатеральна слабкість м'язів обличчя та язика може спричинити труднощі з контролем їжі в ротовій порожнині [2, 3]. Масивні інсульти або наявність супутнього ураження іншої півкулі можуть призвести до більш тяжкої дисфагії; лакунарні інсульти та вогнища у стовбурі мозку можуть спричинити псевдобульбарний параліч. Поширеним видом інсульту, що зазвичай проявляється дисфагією, є інфаркт латеральної частини довгастого мозку внаслідок односторонньої оклюзії хребетної артерії (латеральний медулярний синдром Валленберга). У пацієнтів з синдромом Валленберга дисфагія може бути основним порушенням або супроводжуватися іншими неврологічними проявами, як-от дизартрія, дисфонія, запаморочення, атаксія та гикавка [3].

Потенційними наслідками дисфагії є недоїдання, зневоднення, втрата маси тіла, аспірація й обструкція дихальних шляхів [9, 10]. Тяжка дисфагія та білково-енергетична недостатність (мальнутриція) пов'язані з високим ризиком соматичних ускладнень і є провісниками тривалого стаціонарного лікування, більших витрат і гіршого функціонального стану [1, 8, 11–13]. У пацієнтів зі значною втратою маси тіла та тяжкою мальнутрицією підвищений ризик гнійно-септичних ускладнень і смерті [14].

При гострому мозковому інсульті порушення ковтання асоціюються з низкою серйозних ускладнень і гіршими результатами лікування [15]. Результати низки досліджень з великими вибірками переконливо продемонстрували, що у пацієнтів з дисфагією значно вищий ризик аспіраційної пневмонії (відношення шансів від 3,0 до 7,3) [16–18]. Крім того, дисфагія після інсульту є незалежним предиктором нутритивної недостатності та мальнутриції [19]. У проспективному багатоцентровому дослідженні 827 314 пацієнтів з мозковим інсультом дисфагія була другим (після тяжкості інсульту) серед найвагоміших провісників лікарняної летальності (відношення шансів 7,3; 95% довірчий інтервал 6,23–8,61) [20]. Крім того, у пацієнтів з інсультом, що супроводжується дисфагією, недостатність харчування спостерігається втричі частіше, ніж у пацієнтів з інсультом без дисфагії. Частота білково-енергетичної недостатності у пацієнтів, які перенесли інсульт, становить 7–15 % у гострому періоді і сягає від 22 до 35 % через 2 тижні від початку захворювання.



Таблиця 1. Нейрогенні причини дисфагії

Групи захворювань	Окремі захворювання	Примітки
Судинні та запальні захворювання центральної нервової системи	Інсульт (50 %)	Зокрема, ішемічні інсульти, обумовлені атеросклерозом великих прецеребральних артерій, лакунарні інфаркти, стовбурові інсульти, внутрішньочерепні крововиливи (субдуральні, субарахноїдальні, інтрапаренхіматозні та внутрішньошлуночкові кровотечі). Дисфагія частіше виникає при великих або двосторонніх ураженнях мозку; симптоми варіюють залежно від розміру та локалізації вогнища
	Розсіяний склероз (31,3 %)	Переважає рецидивуюче-ремітуючий перебіг, але може бути прогресуючим. Клінічні прояви розсіяного склерозу залежать від локалізації захворювання
Нейродегенеративні захворювання	Хвороба Паркінсона (50 %)	Дегенерація нейронів чорної субстанції, що виробляють дофамін. Клінічні прояви включають тремор у стані спокою, м'язову ригідність, сповільненість рухів та постуральну нестабільність. Дисфагія не є типовим проявом захворювання, але спостерігається приблизно у половини пацієнтів
	Хвороба Гантінгтона	Генетичне захворювання, що характеризується деменцією та неконтрольованими рухами, але на певному етапі незмінно з'являється дисфагія
	Деменція	Може розвиватися внаслідок нейродегенеративних захворювань, як-от хвороба Альцгеймера, хвороба з тільцями Леві чи лобно-скронева дегенерація, або може бути пов'язана з іншими неврологічними розладами, як-от хронічні судинні ураження мозку або хвороба Гантінгтона. При хворобі Альцгеймера найчастішою причиною дисфагії є порушення оральної (довільної) фази
Рухові розлади	Дистонії/ дискінезії	Локалізовані, мимовільні м'язові скорочення. Можуть бути ідіопатичні або пов'язані з певним захворюванням (наприклад, пізня дискінезія)
Інфекційні захворювання	Нейросифіліс	Може бути причиною ураження кортикобульбарних шляхів, стовбура мозку та інших ділянок центральної нервової системи. У випадках дисфагії невідомого походження важливо розглянути можливість нейросифілісу, оскільки у ранньому періоді захворювання могло залишитися недіагностованим або лікування було недостатнім
	Енцефаліт/ менингіт	Бактеріальні або вірусні інфекції можуть спричинити дисфагію разом з іншими неврологічними порушеннями. Зазвичай є реакція на етіотропну терапію
Структурна патологія мозку	Новоутворення	Новоутворення стовбура мозку, як-от гліоми, та екстрааксіальні пухлини, як-от невриноми слухового нерва, можуть порушувати роботу центрів ковтання у стовбурі мозку
	Аномалії розвитку	Прикладом є аномалія Арнольда — Кіарі, що може бути пов'язана з дисфункцією стовбура мозку і потребувати оперативного лікування
Патологія м'язів та/або нервово-м'язових з'єднань	Міастенія	Автоімунне захворювання, при якому антитіла до ацетилхолінових рецепторів викликають м'язову слабкість, що зазвичай спостерігається у м'язах очей, глотки та проксимальних відділах кінцівок
	Поліміозит/дерматоміозит	Автоімунні/запальні захворювання м'язів, які зазвичай виникають спонтанно, але також можуть бути пов'язані зі злоякісною пухлиною або захворюваннями сполучної тканини, як-от системний червоний вовчак. Лікування кортикостероїдами й імуносупресантами зазвичай є досить ефективним і сприяє відновленню сили м'язів
	Міопатія при саркоїдозі	Ураження м'язів є частим проявом системного саркоїдозу. Якщо у м'язах ще не відбулися необоротні зміни, лікування кортикостероїдами є доволі ефективним
Хвороба мотонейрона	Бічний аміотрофічний склероз (30–100 %)	Ідіопатичне, прогресуюче захворювання, яке включає ураження верхнього та нижнього мотонейронів у головному та спинному мозку. Клінічні прояви залежать від тяжкості та локалізації ураження

Серед пацієнтів з інсультом, які потребують тривалого періоду стаціонарної реабілітації, частота нутритивної недостатності може становити до 50 %, що ускладнює реабілітацію [21]. У цілому наявність дисфагії асоціюється з вищим ризиком поганого функціонального відновлення, депресії та залежності від сторонньої допомоги після інсульту [22–24].

З огляду на тісний зв'язок між дисфагією та гіршим прогнозом при неврологічних захворюваннях, її вчасне виявлення має велике значення для поліпшення результатів лікування та запобігання появі ускладнень. У разі підозри на дисфагію оцінювання пацієнтів з неврологічними захворюваннями проводять у такому порядку: первинний скринінг з метою виявлення дисфагії, комплексне клінічне оцінювання функції ковтання, інструментальні дослідження ковтання.

### Клінічне оцінювання при підозрі на дисфагію

Протоколи первинного скринінгу спрямовані на виявлення пацієнтів з дисфагією, що дозволяє розпочати індивідуальні терапевтичні заходи та знизити ризики аспірації [25]. Одним із тестів, що широко використовується з метою первинного скринінгу щодо дисфагії у пацієнтів після інсульту, є проба з трьома унціями води (близько 100 мл). Тест виконується медичним працівником якомога раніше після госпіталізації, щойно дозволить стан пацієнта. У літературі можна знайти різні варіанти цієї проби, проте її принципи залишаються незмінними: пацієнту у положенні сидячи спочатку дають проковтнути по черзі 3 столові ложки води, а потім, якщо він успішно з цим впорався, дають залпом випити ще близько 50 мл води. Під час або після ковтання води оцінюються клінічні ознаки аспірації, як-от кашель, спроби «прочистити горло», слинотеча, стридор і зміна голосу (поява «вологого» чи хриплого звучання). Якщо пацієнт не пройшов первинного скринінгу, забороняється прийом їжі, рідини чи ліків через рот і призначається клінічне оцінювання функції ковтання [25].

Комплексне клінічне оцінювання функції ковтання виконується логопедом/терапевтом мови і мовлення (ТММ) та використовується для підтвердження й визначення ступеня тяжкості дисфагії, а також вибору подальшої тактики лікувальних заходів. Основним завданням цього оцінювання є визначення проблеми та ймовірних причин [17].

Комплексне клінічне оцінювання функції ковтання включає такі компоненти [17]:

1. Психічний стан пацієнта: рівень свідомості, увага, орієнтація, співпраця та комунікація.
2. Нутритивний статус: тип харчування, ознаки зневоднення чи недоїдання, індекс маси тіла.
3. Респіраторний статус: частота дихання, насичення артеріальної крові киснем, характер дихання, здатність затримувати дихання й утруднене дихання, аускультация грудної клітки, слабкість добровільного кашлю, наявність трахеостомії та тип трахеостомічної трубки, аспірація слини та наявність секрету.

4. Здоров'я порожнини рота: гігієна порожнини рота, слизова оболонка порожнини рота (волога/суха), залишки їжі, зубні протези.

5. Постуральний контроль пацієнта.

6. Оцінка оромоторного контролю та голосової функції:

— рухи щелепи, функція губ, а також рухи щік та обличчя;

— мовна функція (у стані спокою та під час руху);

— м'яке піднебіння та глотка: слабкість, асиметрія та чутливість задньої стінки глотки;

— функція гортані;

— якість голосу (нормальний, хриплий, вологий/булькочучий голос);

— вольовий кашель (сильний, слабкий, відсутній);

— очищення горла (сильне, слабе, відсутнє);

— час фонації (секунди);

— інші: дизартрія, оральна апраксія, підняття гортані та рефлексії (блювотний рефлекс, рефлекс укусу).

Одним з основних засобів, що використовується для приліжкового оцінювання тяжкості дисфагії після інсульту, є Гуггінський скринінг ковтання (Gugging Swallowing Screen) [26]. З його допомогою можна віднести дисфагію до однієї з чотирьох категорій: тяжка, помірна, легка або відсутня. Використання цього засобу дає можливість рекомендувати спеціальну дієту й обирати подальші лікувальні стратегії з огляду на тяжкість дисфагії.

Важливо зазначити, що клінічне оцінювання функції ковтання має низку обмежень. Зокрема, у пацієнтів з дисфагією при клінічному оцінюванні не можуть бути надійно виключені деякі відхилення, як-от тиха аспірація та фарингеальний залишок [17, 18]. Отже, у таких випадках доцільно використовувати інструментальні дослідження функції ковтання.

### Інструментальні дослідження функції ковтання

Для ранньої діагностики дисфагії при неврологічних захворюваннях, крім клінічного оцінювання функції ковтання, велике значення мають інструментальні дослідження, як-от ендоскопічне і відеофлюороскопічне дослідження ковтання. Кожен з цих методів має високу діагностичну цінність, переваги та недоліки [18].

Відеофлюороскопія вважається золотим стандартом дослідження ковтання. Це дослідження проводить лікар-рентгенолог, якому асистує логопед/ТММ. ТММ підбирає необхідну консистенцію і текстуру їжі, з огляду на ступінь порушення ковтання. У їжу та/або рідину додають солі барію, що робить її рентгенконтрастною і дозволяє за допомогою рентгеноскопії документувати наявність чи відсутність аспірації та візуалізувати всі фази ковтання. Результати такого дослідження не тільки дають цінну діагностичну інформацію, але й допомагають розробити оптимальну програму терапії [18]. Основним недоліком відеофлюороскопії є рентгеновське опромінення.

Альтернативним інструментальним методом діагностики дисфагії є ендоскопічне дослідження ковтання, яке також називають золотим стандартом [18]. Це дослідження проводить лікар-ендоскопіст, якому асистує ТММ (підбір консистенції їжі та рідини, додавання синього барвника). Перед дослідженням пацієнт ковтає необхідний об'єм їжі та рідини, потім лікар тонким ендоскопом через ніс проходить у ротоглотку і далі до рівня голосових зв'язок. Це дослідження дозволяє описати стан ротоглотки та підтвердити наявність чи відсутність аспірації. Для більш детальної характеристики глибини проникнення та відповіді на потрапляння їжі/рідини у дихальні шляхи під час ендоскопічного дослідження використовують шкалу проникнення-аспірації (Penetration-Aspiration Scale) [3, 18, 25].

## Лікування та реабілітація при дисфагії

### Лікувальні підходи

Передумовою ефективного лікування нейрогенної дисфагії є правильна діагностика та належне лікування основного захворювання. Якщо при стравохідній дисфагії необхідну допомогу пацієнту можуть надати фахівці у сфері гастроентерології, у разі нейрогенної дисфагії ретельне оцінювання та лікування часто вимагає залучення мультидисциплінарної команди, що складається з невропатологів, ТММ (логопедів), гастроентерологів, оториноларингологів і дієтологів (табл. 2) [3].

При підозрі на порушення ковтання у пацієнтів з неврологічними розладами слід якомога швидше після первинного огляду провести скринінговий тест для виявлення нейрогенної дисфагії та оцінювання того, чи безпечним є пероральне харчування та/або при-

йом ліків. У разі позитивного результату скринінгу пацієнту забороняють їсти, пити або приймати ліки через рот (у стаціонарних пацієнтів зазвичай у палаті вивішується спеціальний знак з написом *Nil per os!*) і призначають огляд ТММ (логопеда). Під час такого огляду ТММ (логопед) детально оцінює функцію ковтання, визначає можливість годування пацієнта через рот їжею певної консистенції та потребу у подальших реабілітаційних сесіях, а також надає пацієнту, його родині та медичним сестрам, які здійснюють догляд, інформацію про стан функції ковтання і рекомендації. Якщо під час огляду ТММ (логопед) виявив помірну чи легку дисфагію, пацієнти повинні їсти та приймати пероральні ліки тільки під наглядом медичного персоналу або доглядальниці. М. Sacconato та співавт., які вивчили медичні документи та результати відеофлюороскопії 35 пацієнтів з нейрогенною дисфагією у ході ретроспективного дослідження, повідомили, що маневр підтягування підборіддя допомагав пацієнтам з дисфагією легкого та помірного ступеня тяжкості, які мали затримку ковтання, недостатнє підняття гортані або проблеми з ковтанням рідини, але він був менш корисним як компенсаторна техніка у пацієнтів з тяжкою дисфагією [27].

У клінічній настанові з лікування дисфагії після інсульту Європейської організації інсульту (2021) для зменшення ризику пневмонії рекомендовано використовувати дієти зі зміненою текстурою та/або загущені рідини, а також проводити моніторинг споживання їжі та балансу рідини [28]. Завдяки стимуляції рецепторів TRPV-1 й опосередкованому вивільненню з чутливих нервових закінчень нейропептиду субстанції Р капсаїцин вважається засобом периферичної дії, що потенційно може бути ефективним при лікуванні дисфагії

**Таблиця 2. Основні лікувальні підходи при розладах, що супроводжуються дисфагією**

Найбільш поширені розлади	Принципи лікування
<i>Неврологічні розлади</i>	
Інсульт, розсіяний склероз	Модифікація дієти, компенсаторні маневри, ковтальна терапія
Синдром Валленберга (латеральний інфаркт довгастого мозку)	Поворот голови в бік інфаркту, модифікація дієти, ковтальна терапія
Хвороба Паркінсона, поліміозит, міастенія	Фармакологічна терапія основного захворювання (модифікація дієти, компенсаторні маневри та ковтальна терапія тільки в разі потреби)
Бічний аміотрофічний склероз	Модифікація дієти, компенсаторні маневри, консультування та попередні директиви
<i>Гастроентерологічні розлади</i>	
Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба	Модифікація дієти, відмова від їжі перед сном, перебування у вертикальному положенні після їжі, фармакотерапія, відмова від куріння
Пептична стриктура стравоходу, ахалазія нижнього стравохідного сфінктера	Дилатація
Дифузний спазм стравоходу	Фармакотерапія
Рак стравоходу	Езофагоектомія

[4]. У рандомізованому контрольованому клінічному випробуванні за участі 92 пацієнтів з інсультом у Китаї використання капсаїцину разом з льодом дозволило досягти поліпшення функції ковтання порівняно зі стимуляцією лише льодом [29]. Втім, результати клінічного випробування в Іспанії не підтвердили позитивного впливу капсаїцину на функцію ковтання [30]. При дисфагії також досліджуються інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та дофамінергічні лікарські засоби, проте отримані результати поки неоднозначні [4]. Отже, через недостатню доказову базу щодо клінічної ефективності фармакологічне лікування постінсультної дисфагії слід обмежити рамками наукових досліджень [28].

Запропоновані кілька неінвазивних нейростимуляційних втручань, що покликані сприяти нейропластичності та поліпшенню функції ковтання при дисфагії. Ці методи спрямовані як на головний мозок (наприклад, повторна транскраніальна магнітна стимуляція або стимуляція постійним електричним струмом), так і на периферичні ділянки (наприклад, нервово-м'язова або фарингеальна електрична стимуляція). Результати кількох невеликих досліджень цих втручань у пацієнтів з дисфагією видаються багатонадійними, проте надійних доказів їх позитивного впливу на клінічно значущі кінцеві точки, як-от пневмонія, функціональне відновлення або смертність, поки недостатньо [4].

Якщо у пацієнта нейрогенна дисфагія з високим ризиком аспірації, для забезпечення належного ентерального харчування та зниження ризику аспірації, крім модифікації дієти та спеціальних реабілітаційних сесій, що проводить ТММ (логопед), необхідно встановити назогастральний зонд (НГЗ) або провести черезшкірну ендоскопічну гастростомію (ЧЕГ) [3]. НГЗ зазвичай використовується протягом нетривалого періоду (до 3–4 тижнів) для введення їжі, рідин та ліків у шлунок пацієнтів, у яких є високий ризик недоїдання та/або зневоднення і немає протипоказань для ентерального харчування. Слід пам'ятати, що НГЗ, особливо при тривалому його використанні, асоціюється з підвищеним ризиком побічних ефектів, як-от синусити, ерозії слизової оболонки стравоходу, зміщення та перекручування трубки й аспірація [31, 32]. У пацієнтів з інсультом, які харчуються через НГЗ, рекомендовано використовувати метоклопрамід для поліпшення евакуації їжі зі шлунка та зменшення ризику стравохідно-глоткової регургітації з подальшою аспірацією. Водночас використання профілактичної антибіотикотерапії з метою зменшення ризику пневмонії не рекомендоване [28]. Загалом НГЗ показаний переважно пацієнтам з гострими захворюваннями, як-от інсульт або черепно-мозкова травма, коли дисфагія може регресувати протягом кількох тижнів. У випадку прогресуючих нейродегенеративних захворювань, коли зрозуміло, що дисфагія є стійкою і буде потрібне тривале ентеральне харчування, слід відразу надавати перевагу ЧЕГ. Ускладнення ЧЕГ варіюють від незначних (близько 20 %), як-от місцевий біль або інфекції

в ділянці стоми, до серйозних, як-от перитоніт і пневмонія (близько 1–3 %) [2].

Орофарингеальна дисфагія, пов'язана з крикофарингеальними вип'ячуваннями або гіперактивністю ВСС, може бути значно полегшена шляхом ендоскопічної дилатації або хірургічної міотомії крикофарингеального м'яза (основного м'яза ВСС) [33]. Іноді міотомія може бути виконана ендоскопічно [3]. Впродовж останнього десятиріччя набула популярності хімічна міотомія ВСС, що передбачає локальні ін'єкції ботулотоксину типу А у крикофарингеальні м'язи, оскільки вона є менш інвазивним втручанням [34]. До переваг ін'єкцій ботулотоксину порівняно з хірургічною міотомією відносять їх безпечність, можливість повторного проведення, відсутність потреби в загальній анестезії та можливість проведення цього втручання пацієнтам у більш тяжкому стані, що може бути перешкодою для оперативного лікування. Крім того, ін'єкції ботулотоксину можна використовувати для того, щоб перевірити, чи буде ефективною хірургічна міотомія [2, 35]. Ті пацієнти, у яких мала позитивний ефект хімічна міотомія, хірургічна міотомія зазвичай також виявляється ефективною [3].

Механічні оклюзії, спричинені структурами або кільцями стравоходу, зазвичай успішно усуваються шляхом ендоскопічного втручання з використанням дилататорів Savary або за допомогою балонних дилататорів. За потреби такі процедури можуть виконуватися повторно. У випадку зовнішньої компресії чи злякисних новоутворень стравоходу для поліпшення ковтання зазвичай необхідні хірургічні втручання [3].

## Реабілітаційні втручання при дисфагії

Після оцінювання когнітивних, рухових і чутливих функцій пацієнта, а також впливу цих порушень на відновлення функції ковтання необхідно розробити індивідуальний план реабілітаційних заходів. Інсульт є найбільш дослідженим неврологічним розладом, при якому були переконливо продемонстровані переваги реабілітаційної допомоги при дисфагії. У більшості випадків ефективною є поведінкова терапія, що проводиться ТММ (логопедом) і включає різноманітні методи тренування ковтання, хоча деякі прийоми можуть вимагати постійної підтримки з боку піклувальників [3].

Існує **три основні напрями терапії**, спрямовані на поліпшення функції ковтання [2, 3].

1. **Відновлення** фокусується на частковому або повному відновленні порушеної функції. Пацієнтам з порушенням втягування основи язика та/або ослабленою глотковою мускулатурою показані вправи на інтенсивне ковтання. Стимуляція передніх дужок зіва ефективно викликає ковтальний рефлекс. Найбільш ефективною є комбінація механічних, термічних і смакових подразників.

2. **Компенсація** включає зміну положення голови і спеціальні маневри для полегшення ковтання. Під час прийому їжі пацієнт має перебувати у відповідному положенні (зазвичай сидючи на стільці з прямою



спиною). У пацієнтів, які мають труднощі з ініціацією ковтального рефлексу, нахил голови вперед під час їжі може допомогти уникнути витікання болюсу та зменшити загрозу аспірації. Якщо рухи язика порушені, що призводить до труднощів з початковою фазою ковтання, але глоткова фаза ковтання інтактна, просування болюсу у глотку може полегшити закидання голови назад. Маневр Мендельсона — це спеціальний прийом, що допомагає відкрити ВСС і продовжити час його відкриття (під час ковтання пацієнт має затримати гортань у верхньому положенні на кілька секунд). Цей маневр підходить для пацієнтів з залишками у глотці або недостатнім відкриттям верхнього стравохідного сфінктера.

3. **Адаптація** означає зміну консистенції їжі для полегшення харчування. Модифікація дієти може допомогти зменшити час прийому їжі, втому та страх вдавитися. М'які текстури або пюреподібна їжа можуть компенсувати погану підготовку ротової порожнини та полегшити транспортування їжі в ротовій порожнині та глотці. Рідини можна загущувати за допомогою спеціальних засобів. Запуск ковтального рефлексу можна посилити, змінюючи смак або температуру їжі; охоложені напої часто легше ковтати.

Згідно з рекомендаціями клінічної настанови NICE (2023), пацієнтам з орофарингеальною дисфагією слід виконувати спеціальні вправи (наприклад, підтягування підборіддя, долаючи спротив) принаймні 5 днів на тиждень. Крім того, у них слід розглянути можливість фізичної стимуляції (наприклад, термічної або тактильної) принаймні 5 днів на тиждень [36].

### **Нутритивна підтримка**

Відомо, що дисфагія у гострому періоді інсульту призводить до 12-кратного збільшення ризику розвитку мальнутриції, проте, на жаль, поки не існує єдиної формули для розрахунку потреб у харчуванні, що була б валідована для пацієнтів з інсульту [37–39]. На потребу в калоріях впливають вік, маса тіла, тяжкість інсульту, наявність інфекції та супутніх захворювань, прийом ліків, рівень фізичної активності та мобільність пацієнта, що вимагає регулярного контролю маси тіла під час лікування й реабілітації. Стратегії нутритивної підтримки мають бути спрямовані на запобігання значній втраті маси тіла та включати спеціально підібрані дієти, адаптовані до потреб і стану пацієнта [40, 41]. Відповідні нутритивні інтервенції мають бути частиною стандарту надання медичної допомоги пацієнтам після інсульту [37]. Для моніторингу харчового статусу та розробки плану нутритивної підтримки важлива допомога дієтолога [42].

В осіб із тяжкою дисфагією, які не можуть безпечно ковтати їжу, рідину або ліки, як правило, виникає потреба у забезпеченні адекватного споживання білка й калорій з використанням НГЗ. Були проведені кілька багатоцентрових рандомізованих контрольованих клінічних випробувань, коли вивчали харчові інтервенції у пацієнтів після інсульту [43]. У дослідженні FOOD-2, у якому взяли участь 859 пацієнтів з інсульту із 15

країн світу, було документоване статистично незначуще ( $p = 0,09$ ) зниження смертності на 5,8 % у групі пацієнтів із порушенням ковтання, у яких було рано розпочато годування через НГЗ, порівняно з контрольною групою, де годування через НГЗ розпочинали пізніше (через 7 днів після госпіталізації) [43]. Утім, НГЗ часто буває необхідний для введення лікарських засобів незалежно від забезпечення харчових потреб пацієнта. Водночас не слід забувати, що використання НГЗ не зменшує ризику аспіраційної пневмонії, оскільки продовжується аспірація слини, що містить патогенні мікроорганізми [44, 45]. Тривале харчування через НГЗ асоціюється з високим ризиком смерті [46].

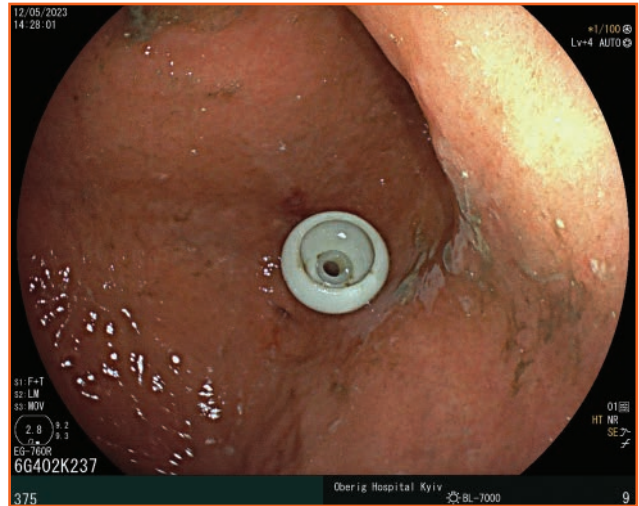
Результати рандомізованого контрольованого клінічного випробування за участі 315 пацієнтів з тяжким інсульту у Китаї продемонстрували, що ентеральне харчування з низькою калорійністю асоціюється з підвищеним ризиком смерті порівняно зі стандартним протоколом нутритивної підтримки, що передбачає достатню кількість калорій і призначення прокінетиків [47]. У двох дослідженнях було показано, що використання метоклопраміду або домперидону знижує частоту аспіраційної пневмонії у пацієнтів після інсульту [48, 49]. Дані ретроспективного обсерваційного дослідження пацієнтів після інсульту у Китаї свідчать, що зниження ризику смерті як протягом 30 днів, так і впродовж 6 місяців пов'язане з достатнім забезпеченням пацієнтів, які перебували у критичному стані, не калоріями, а білком [50].

Результати досліджень поки не дають остаточної відповіді на запитання, у який спосіб краще проводити ентеральне харчування. У клінічному випробуванні FOOD-3 за участі 321 пацієнта з 11 країн абсолютний ризик смерті та поганого функціонального результату був на 7,8 % вищим ( $p = 0,05$ ) у пацієнтів, яким була рано проведена ЧЕГ, порівняно з пацієнтами, у яких використовували НГЗ [43]. Автори кохранівського огляду, навпаки, не виявили суттєвих відмінностей між забезпеченням харчування пацієнта через НГЗ і ЧЕГ щодо летальності та функціонального відновлення [51]. Отже, з практичної точки зору, швидке проведення ЧЕГ у пацієнтів після інсульту може бути невиправдане, оскільки протягом 30 днів у більшості пацієнтів ковтання поліпшується. Утім, тривале використання НГЗ асоціюється з вищою частотою ускладнень [52]. Тому існує загальний консенсус, що ЧЕГ слід розглядати у тих випадках, коли очікується, що ентеральне харчування буде потрібне впродовж більш ніж 28 днів після інсульту [53].

Отже, у пацієнтів з неврологічними захворюваннями, що супроводжуються вираженою дисфагією, слід розглядати можливість раннього початку ентерального харчування через НГЗ з достатнім споживанням рідини, калорій і білка. Проведення ЧЕГ є виправданим у тих випадках, коли очікується харчування через назогастральний зонд протягом більш ніж чотирьох тижнів. Ретельний моніторинг маси тіла й індивідуальний розрахунок харчових потреб (калорії, білок) мають вирішальне значення.



**Рисунок 1. Ендоскопічне зображення. Пункція передньої стінки шлунка. Гнучкий провідник проведений у порожнину шлунка крізь трокар**



**Рисунок 2. Ендоскопічне зображення. Бампер гастростомічної трубки на передній стінці шлунка**

### **ЧЕГ: показання, техніка, можливі ускладнення, подальший догляд**

Черезшкірна ендоскопічна гастростомія — один з малоінвазивних методів доступу до травного каналу з метою забезпечення тривалого ентерального харчування, ентерального введення лікарських препаратів або декомпресії шлунка [54]. ЧЕГ була впроваджена у 1980-х рр. як безпечна альтернатива тривалому (більш ніж 3–4 тижні) зондовому ентеральному харчуванню та хірургічній гастростомії [55].

**Показаннями** до ЧЕГ є стійка дисфагія (як наслідок гострих неврологічних захворювань, так і через стриктури чи пухлини ротоглотки або стравоходу, травми голови та шиї, опіки глотки чи стравоходу). В окремих випадках ЧЕГ розглядається при неможливості адекватного природного харчування чи споживання достатньої кількості рідини у пацієнтів з хронічними неврологічними розладами, як-от деменція, онкологічними захворюваннями, а також у разі необхідності декомпресії шлунка (при обструкції вихідного відділу шлунка, канцероматозі черевної порожнини, гастропарезі) чи підготовки товстої кишки до колоноскопії у тяжкому стані [56, 57].

Для ЧЕГ використовуються готові набори, що включають силіконову гастростомічну трубку діаметром 24F (8 мм), провідник, голку-трокар для пункційної гастростоми, гнучкий провідник-петлю, ножиці, кровоспинний затискач. Вкрай виснаженим хворим попередньо проводиться інфузійна корекція гіпопротеїнемії для запобігання серйозним ускладненням.

**Процедура** ЧЕГ передбачає отримання інформованої згоди пацієнта і голодування протягом 6–8 годин перед втручанням. Процедура виконується в умовах ендоскопічного кабінету, операційної або палати інтенсивної терапії під седацією з місцевим знеболюванням шкіри у місці пункції. Гастроскоп вводиться через рот пацієнта у шлунок, останній роз-

дується повітрям. По передній стінці в дистальній частині тіла шлунка, у місці, вільному від ерозивно-виразкових змін слизової оболонки шлунка, виконується трансліюмінація крізь передню стінку шлунка й передню черевну стінку (зазвичай — у епігастрії, ліворуч), що дозволяє уникнути травмування петель кишечника, краю печінки. Виконується пальпація шлунка через передню черевну стінку у місці впевненого просвічування, асептична обробка й місцева анестезія шкіри, апоневрозу та передньої стінки шлунка. Скальпелем виконується повздовжній розріз довжиною до 1 см (на 1–2 мм більше за діаметр гастростомічної трубки) шкіри й апоневрозу. Гастростомія виконується під контролем ендоскопа шляхом пунктування крізь рану передньої черевної стінки і передньої стінки шлунка голкою-трокаром. Після того як видалено голку, крізь трокар у порожнину шлунка вводиться гнучкий провідник-петля (рис. 1), кінець якого захоплюється поліпектомічною петлею, проведеною крізь інструментальний канал гастроскопа [58].

Останній витягується назовні крізь стравохід у ротову порожнину разом з ендоскопічною петлею і провідником. Ззовні кінець провідника проводиться крізь петлю на зовнішньому кінці гастростомічної трубки, а бампер на внутрішньому боці трубки просмикується крізь петлю провідника, що утворює міцне з'єднання трубки і провідника. Тракцією за дистальний кінець провідника трубка, попередньо змащена лубрикантом, витягується за її петлю крізь ротову порожнину, стравохід, шлунок і шкірну рану назовні. Стан рани передньої стінки шлунка і положення бампера гастростомічної трубки контролюється ендоскопом (або рентгеноскопічно) (рис. 2).

Ззовні положення трубки фіксується силіконовим кільцем і стопором таким чином, щоб зберігався вільний рух трубки протягом 2–3 см (рис. 3).



**Рисунок 3. Гастростомічна трубка фіксована на передній черевній стінці кільцем і стопором**

На трубку закріплюється пластиковий замок для контролювання інфузії та перехідник під шприц. Допоміжний конічний кінець трубки з петлею відсікається. На рану накладається асептична наліпка.

**Ускладнення.** ЧЕГ є зазвичай безпечною процедурою, ускладнення виникають відносно рідко. Іноді зустрічаються незначні ускладнення: інфекційні ускладнення і кровотеча у місці введення трубки, зміщення (випадкове видалення або міграція трубки), формування грануляцій навколо стоми. Серйозні ускладнення включають внутрішньоочеревинну інфекцію, кровотечу (внутрішньошлункову і внутрішньоочеревинну), перфорацію шлунка.

**Подальший догляд** полягає у регулярному гігієнічному очищенні місця стоми, обробці стоми розчинами антисептиків, асептичній пов'язці, огляді трубки, перевірці її на протікання, прокручування трубки навколо власної осі. Безпосередньо після встановлення ЧЕГ протягом доби необхідно утриматися від прийому рідини і їжі. Наступної доби можна починати харчування крізь гастростому у положенні на правому боці шляхом введення 100–200 мл густого зондового харчування через кожні 2 години. Далі поступово (протягом тижня) збільшувати об'єм харчування до цільового. Після кожного харчування важливо залишати пацієнта на правому боці протягом 30 хвилин. Після будь-яких вливань обов'язково промивати гастростомічну трубку чистою водою. Протягом всього часу перебування стоми необхідний профілактичний прийом інгібіторів протонної помпи для профілактики ускладнень з боку слизової оболонки шлунка. Місце встановлення ЧЕГ слід щоденно оглядати для виявлення ознак запалення, зміщення чи інших ускладнень. У разі місцевих інфекційних ускладнень необхідне видалення гастростомічної трубки з можливим одночасним повторним виконанням ЧЕГ в іншому місці, де немає запальних змін. Крім того, рекомендовано проводити планову заміну гастростомічної трубки кожні 3–6 місяців [59].

## Висновки

1. Нейрогенна дисфагія виникає внаслідок ураження нервових структур, що забезпечують функцію ковтання. Найчастішими неврологічними захворюваннями, що супроводжуються дисфагією, є мозковий інсульт, хвороба Паркінсона, боковий аміотрофічний склероз, розсіяний склероз і деменція. Внаслідок порушень ковтання підвищується ризик недоїдання, зневоднення, прогресуючої втрати маси тіла, аспірації, пневмонії та обструкції дихальних шляхів.

2. Велике значення для обрання оптимальної тактики лікувальних заходів має визначення тяжкості та типу дисфагії, що може бути нейрогенною, органічною або психогенною, а також гострою чи хронічною, мінущою чи стійкою.

3. Обстеження при дисфагії включає первинний скринінг, комплексне клінічне оцінювання (психологічний стан, нутритивний та респіраторний статус, стан порожнини рота та зубощелепної системи, орофарингеального контролю та голосової функції) та інструментальні дослідження (відеофлюороскопічне й ендоскопічне дослідження ковтання).

4. Лікувальні заходи при нейрогенній дисфагії мають включати лікування основного й супутніх захворювань, профілактику та лікування ускладнень, нутритивну підтримку та реабілітаційні втручання. Для забезпечення потреб пацієнта в рідині та поживних речовинах у разі неможливості харчування через рот використовується ентеральне харчування через НГЗ або ЧЕГ.

5. ЧЕГ є важливим втручанням для підвищення якості життя пацієнтів зі стійкою нейрогенною дисфагією, які потребують тривалого ентерального харчування (понад 3–4 тижні). Процедура виконується під ендоскопічним контролем і є безпечною (у центрах, що мають достатній досвід, ризик серйозних ускладнень не перевищує 1–3 % випадків).

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

## Список літератури

1. Labeit B, Michou E, Hamdy S, Trapl-Grundschober M, Suntrup-Krueger S, Muhle P, et al. The assessment of dysphagia after stroke: state of the art and future directions. *Lancet Neurol.* 2023 Sep;22(9):858-870.
2. Panebianco M, Marchese-Ragona R, Masiero S, Restivo DA. Dysphagia in neurological diseases: a literature review. *Neurol Sci.* 2020 Nov; 41(11):3067-3073. doi: 10.1007/s10072-020-04495-2.
3. El Halabi M, Arwani R, Parkman HP. Dysphagia in Neurological Disorders. *Semin Neurol.* 2023 Aug;43(4):530-539. doi: 10.1055/s-0043-1771458. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37579785.
4. Labeit B, Michou E, Trapl-Grundschober M, Suntrup-Krueger S, Muhle P, Bath PM, Dziewas R. Dysphagia after stroke: research advances in treatment interventions. *Lancet Neurol.* 2024 Apr;23(4):418-428. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00053-X.
5. Obrębowski A, Wiskirska-Woźnica B, Obrębowska Z. Zaburzenia polykania w praktyce neurologopedycznej. In: Obrębowski A (ed.).



Wprowadzenie do neurologopedii. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne, 2012. P. 369-374.

6. Wiskirska-Woźnica B. Wprowadzenie do dysfagii jako problemu wielospecjalistycznego. *Otolaryngologia*. 2016;15(2):59-62.

7. Shaw SM, Martino R. The normal swallow: muscular and neuro-physiological control. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013;46(06):937-956.

8. Ershov VI. Dysphagia associated with neurological disorders. In: *Therapy Approaches in Neurological Disorders*. London: IntechOpen; 2021.

9. Kim MJ, Park YH, Park YS, Song YH. Associations between prolonged intubation and developing post-extubation dysphagia and aspiration pneumonia in non-neurologic critically ill patients. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(5):763-771. doi: 10.5535/arm.2015.39.5.763.

10. Likholeitova NV, Gorbachev VI. An analysis of outcomes in respiratory therapy in patients with acute stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(6):37-42. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181186137.

11. Muehlemann N, Jouaneton B, de Léotoing L, et al. Hospital costs impact of post ischemic stroke dysphagia: database analyses of hospital discharges in France and Switzerland. *PLoS One*. 2019;14:e0210313.

12. Marin S, Serra-Prat M, Ortega O, et al. Healthcare costs of post-stroke oropharyngeal dysphagia and its complications: malnutrition and respiratory infections. *Eur J Neurol*. 2021;28:3670-81.

13. Marin S, Serra-Prat M, Ortega O, Clavé P. Healthcare-related cost of oropharyngeal dysphagia and its complications pneumonia and malnutrition after stroke: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10:e031629.

14. Lang J, Beck J, Zimmermann M, et al. Swallowing disorders as a predictor of unsuccessful extubation: a clinical evaluation. *Am J Crit Care*. 2008;17(6):504-510.

15. Morone G, Iosa M, Paolucci T, Muzzioli L, Paolucci S. Relationship between body mass index and rehabilitation outcomes in sub-acute stroke with dysphagia. *Am J Phys Med Rehabil*. 2019;98:608-12.

16. Wu M-R, Chen Y-T, Li Z-X, et al. Dysphagia screening and pneumonia after subarachnoid hemorrhage: findings from the Chinese Stroke Center Alliance. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28:913-21.

17. Liang J, Yin Z, Li Z, et al. Predictors of dysphagia screening and pneumonia among patients with acute ischaemic stroke in China: findings from the Chinese Stroke Center Alliance (CSCA). *Stroke Vasc Neurol*. 2022;7:294-301.

18. Ouyang M, Boaden E, Arima H, et al. Dysphagia screening and risks of pneumonia and adverse outcomes after acute stroke: an international multicenter study. *Int J Stroke*. 2020;15:206-15.

19. Scrutinio D, Lanzillo B, Guida P, Passantino A, Spaccavento S, Battista P. Association between malnutrition and outcomes in patients with severe ischemic stroke undergoing rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101:852-60.

20. Huang Z-X, Gu H-Q, Yang X, Wang C-J, Wang Y-J, Li Z-X. Risk factors for in-hospital mortality among acute ischemic stroke patients in China: a nationwide prospective study. *Neurol Res*. 2021;43:387-95.

21. Ershov VI, Belkin AA, Zabolotskikh IB, Gorbachev VI, Gritsan AI, Lebedinskii KM, et al. Russian multicenter observational clinical study "Register of respiratory therapy for patients with stroke (RETAS)": a comparative analysis of the outcomes of stroke during mechanical ventilation. *Annals of Critical Care*. 2020;4:X-XX. doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-X-XX.

22. Middleton S, McElduff P, Drury P, et al. Vital sign monitoring following stroke associated with 90-day independence: a secondary analysis of the QASC cluster randomized trial. *Int J Nurs Stud*. 2019;89:72-79.

23. Pritchard KT, Hreha KP, Hong I. Dysphagia associated with risk of depressive symptoms among stroke survivors after discharge from a cluster of inpatient rehabilitation facilities. *Swallowing Rehabil*. 2020;3:33-44.

24. Pacheco-Castilho AC, Miranda RPC, Norberto AMQ, et al. Dysphagia is a strong predictor of death and functional dependence at three months post-stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80:462-68.

25. Banda KJ, Chu H, Kang XL, et al. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022;22:420.

26. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2948-52. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.483933.

27. Saconato M, Chiari BM, Lederman HM, Gonçalves MI. Effectiveness of Chin-tuck Maneuver to Facilitate Swallowing in Neurologic Dysphagia. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Jan;20(1):13-7. doi: 10.1055/s-0035-1564721.

28. Dziewas R, Michou E, Trapl-Grundschober M, Lal A, Arsaeva EM, Bath PM, et al. European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia. *Eur Stroke J*. 2021 Sep;6(3):LXXXIX-CXV. doi: 10.1177/23969873211039721.

29. Cui F, Yin Q, Wu C, et al. Capsaicin combined with ice stimulation improves swallowing function in patients with dysphagia after stroke: a randomised controlled trial. *J Oral Rehabil*. 2020;47:1297-303.

30. Cabib C, Nascimento W, Rofes L, et al. Short-term neurophysiological effects of sensory pathway neurorehabilitation strategies on chronic poststroke oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32:e13887.

31. Gomes CA Jr, Andriolo RB, Bennett C, Lustosa SA, Matos D, Waisberg DR, Waisberg J. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 22;2015(5):CD008096. doi: 10.1002/14651858.CD008096.pub4.

32. van Bruchem-Visser RL, Mattace-Raso FUS, de Beaufort ID, Kuipers EJ. Percutaneous endoscopic gastrostomy in older patients with and without dementia: Survival and ethical considerations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;34(4):736-741. doi: 10.1111/jgh.14573.

33. Knigge MA, Thibeault SL. Swallowing outcomes after cricopharyngeal myotomy: A systematic review. *Head Neck*. 2018 Jan;40(1):203-212. doi: 10.1002/hed.24977.

34. Liu LWC, Andrews CN, Armstrong D, Diamant N, Jaffer N, Lazarescu A, et al. Clinical Practice Guidelines for the Assessment of Uninvestigated Esophageal Dysphagia. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2018 Feb 9;1(1):5-19. doi: 10.1093/jcag/gwx008.

35. Blonski W, Kumar A, Feldman J, Richter JE. Timed Barium Swallow: Diagnostic Role and Predictive Value in Untreated Achalasia, Esophagogastric Junction Outflow Obstruction, and Non-Achalasia Dysphagia. *Am J Gastroenterol*. 2018 Feb;113(2):196-203. doi: 10.1038/ajg.2017.370.

36. Stroke rehabilitation in adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 Oct 18. PMID: 38147522 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng236/chapter/Recommendations>).



37. Wirth et al. Guideline clinical nutrition in patients with stroke. *Experimental & Translational Stroke Medicine*. 2013;5:14. doi: 10.1186/2040-7378-5-14.
38. Crary MA, Humphrey JL, Carnaby-Mann G, Sambandam R, Miller L, Silliman S. Dysphagia, nutrition, and hydration in ischemic stroke patients at admission and discharge from acute care. *Dysphagia*. 2013 Mar;28(1):69-76. doi: 10.1007/s00455-012-9414-0.
39. Corrigan ML, Escuro AA, Celestin J, Kirby DF. Nutrition in the stroke patient. *Nutr Clin Pract*. 2011 Jun;26(3):242-52. doi: 10.1177/0884533611405795.
40. Mertl-Rötzer M. Dysphagie — Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Ernährungsmanagement [Dysphagia — epidemiology, diagnostics, therapy and nutrition-management]. *Laryngorhinootologie*. 2009 Apr;88(4):259-68;quiz 269-73. German. doi: 10.1055/s-0029-1215554.
41. Ha L, Hauge T, Spinning AB, Iversen PO. Individual nutritional support prevents undernutrition, increases muscle strength and improves QoL among elderly at nutritional risk hospitalized for acute stroke: a randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2010 Oct;29(5):567-73. doi: 10.1016/j.clnu.2010.01.011.
42. Magnuson B, Peppard A, Auer Flomenhoft D. Hypocaloric considerations in patients with potentially hypometabolic disease States. *Nutr Clin Pract*. 2011 Jun;26(3):253-60. doi: 10.1177/0884533611405673.
43. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):764-72. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17983-5.
44. Kalra L, Hodsoll J, Irshad S, Smithard D, Manawadu D; STROKE-INF Investigators. Association between nasogastric tubes, pneumonia, and clinical outcomes in acute stroke patients. *Neurology*. 2016 Sep 27;87(13):1352-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003151.
45. Ho CH, Lin WC, Hsu YF, Lee IH, Hung YC. One-Year Risk of Pneumonia and Mortality in Patients with Poststroke Dysphagia: A Nationwide Population-Based Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 May;27(5):1311-1317. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.017.
46. Sutcliffe L, Flynn D, Price CI. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy and Mortality After Stroke in England From 2007 to 2018: A Retrospective Cohort Study. *Stroke*. 2020 Dec;51(12):3658-3663. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030502.
47. Zhao J, Yuan F, Song C, Yin R, Chang M, Zhang W, et al.; OPENS Trial Investigators. Safety and efficacy of three enteral feeding strategies in patients with severe stroke in China (OPENS): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2022 Apr;21(4):319-328. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00010-2.
48. Warusevitane A, Karunatilake D, Sim J, Lally F, Roffe C. Safety and effect of metoclopramide to prevent pneumonia in patients with stroke fed via nasogastric tubes trial. *Stroke*. 2015 Feb;46(2):454-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006639.
49. Allami A, Kianimajid S, Mavandadi S, Paybast S. Evaluation of domperidone efficacy to prevent aspiration pneumonia in patients with acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *Acta Neurol Belg*. 2022 Oct;122(5):1337-1342. doi: 10.1007/s13760-022-01925-0.
50. Wang D, Lin Z, Xie L, Huang K, Ji Z, Gu C, Wang S. Impact of early protein provision on the mortality of acute critically ill stroke patients. *Nutr Clin Pract*. 2022 Aug;37(4):861-868. doi: 10.1002/ncp.10768.
51. Bath PM, Lee HS, Everton LF. Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 30;10(10):CD000323. doi: 10.1002/14651858.CD000323.pub3.
52. Galovic M, Stauber AJ, Leisi N, Krammer W, Brugger F, Ve-hoff J, et al. Development and Validation of a Prognostic Model of Swallowing Recovery and Enteral Tube Feeding After Ischemic Stroke. *JAMA Neurol*. 2019 May 1;76(5):561-570. doi: 10.1001/jama-neurol.2018.4858.
53. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziejewski R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018 Feb;37(1):354-396. doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.003.
54. Skogar ML, Sundbom M. Time trends and outcomes of gastrostomy placement in a Swedish national cohort over two decades. *World J Gastroenterol*. 2024 Mar 14;30(10):1358-1367. doi: 10.3748/wjg.v30.i10.1358
55. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ. Gastrostomy without laparotomy: A percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg*. 1980;15(6):872-5. doi: 10.1016/S0022-3468(80)80296-X.
56. Dietrich CG, Schoppmeyer K. Percutaneous endoscopic gastrostomy — Too often? Too late? Who are the right patients for gastrostomy? *World J Gastroenterol*. 2020 May 28;26(20):2464-2471. doi: 10.3748/wjg.v26.i20.2464.
57. Kawata N, Kakushima N, Tanaka M, Sawai H, Imai K, Hagiwara T, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy for decompression of malignant bowel obstruction. *Dig Endosc*. 2014 Mar;26(2):208-13. doi: 10.1111/den.12139.
58. Rahnama-Azar AA, Rahnamaiazar AA, Naghshizadian R, Kurtz A, Farkas DT. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 28;20(24):7739-51. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7739.
59. Bukharin TV, Yakovenko VA, Flomin YuV, Mendel NA. Transcutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and results. *Klinichna khirurgiia*. 2018 August;85(8):21-25. doi: 10.26779/2522-1396.2018.08.21.

Отримано/Received 02.07.2024

Рецензовано/Revised 13.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.07.2024

**Information about authors**

Anastasia Tsyhanii, Neurologist, Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine; e-mail: nastyatsyhanii@gmail.com; phone: +380 (44) 521-30-03; Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0009-8967-1399>

Yuriy Flomin, MD, DSc, PhD, Neurologist, Associate Professor, Head of Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua, flomin.yuriy@gmail.com; phone: +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03; Associate Professor, Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7123-3659>

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

Maryna Guliaieva, Physical & Rehabilitation Medicine Physician, Head of the Scientific and Organizational Department, Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine; e-mail: mgulyayeva@gmail.com; phone: +380 (44) 521-30-03; Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3926-4228>

Vladyslav Yakovenko, PhD in Medicine, Endoscopic Surgeon, Head of the Endoscopy and Minimally Invasive Surgery Division, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine; e-mail: yvladislav@ukr.net; phone: +380 (44) 521-30-03; Associate Professor, Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics And Treatment, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2419-6971>

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

Halyna Solovyova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Gastrocenter, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine; e-mail: 102910gala@gmail.com; Acting Head of Department of Internal Medicine of Dentistry Faculty, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8245-3051>

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

A.V. Tsyhanii<sup>1,2</sup>, Yu.V. Flomin<sup>1,3</sup>, Yu.P. Zashchypas<sup>1</sup>, M.V. Guliiaieva<sup>1,2</sup>, V.O. Yakovenko<sup>1,2</sup>, V.V. Kavetska<sup>4</sup>, H.A. Solovyova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup>Medical Rehabilitation Center "Modrychi", Modrychi Village, Drohobych District, Lviv Region, Ukraine

### Recent advances in the diagnosis and treatment of dysphagia in neurological diseases

**Abstract.** Swallowing disorders are common in many neurological diseases, especially in stroke, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, dementia, and multiple sclerosis. Neurogenic dysphagia is associated with an increased risk of death and serious complications, including aspiration pneumonia, dehydration, and malnutrition, which points to the importance of implementing recent advances in the diagnosis and treatment of swallowing disorders into neurological practice. If the initial screening for swallowing disorders is positive, further workup includes a combination of bedside tests and ancillary investigations, such as comprehensive clinical, videofluoroscopic and endoscopic swallowing evaluation. These measures allow to determine the type and degree of dysphagia severity, which is necessary for choosing the optimal therapeutic strategy. Treatment of patients with neurogenic dysphagia requires multidisciplinary approaches involving a team of specialists, including neu-

rologists, speech and language therapists, gastroenterologists, and dietitians. Therapeutic strategy should include providing adequate nutritional support by diet modification and/or enteral nutrition through a nasogastric tube or gastrostomy, appropriate management of underlying and concomitant diseases, prevention and treatment of complications as well as rehabilitation interventions. Future directions to reduce swallowing disorders in neurological diseases will probably comprise a combination of rehabilitation measures with pharmacotherapy and non-invasive stimulation/neuromodulation. Early detection and effective treatment of dysphagia is crucial for achieving better outcomes and improving the quality of life in patients with neurological diseases.

**Keywords:** swallowing; dysphagia; neurological diseases; enteral nutrition; percutaneous endoscopic gastrostomy; malnutrition; complications

**Для нотаток**

# 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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55